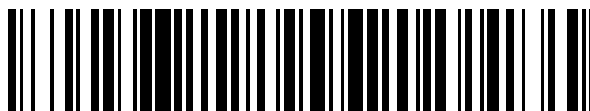


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 842**

51 Int. Cl.:

C07C 213/02 (2006.01)

C07C 215/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2017** **E 17152814 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 3199516**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de metaraminol**

30 Prioridad:

26.01.2016 IT UB20160480

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

27.03.2020

73 Titular/es:

LABORATORI ALCHEMIA S.R.L. (100.0%)
Via San Faustino, 68
20134 Milano (MI), IT

72 Inventor/es:

BRENNA, DAVIDE;
MARCHESI, ANDREA y
MIHALI, VOICHITA

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 750 842 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

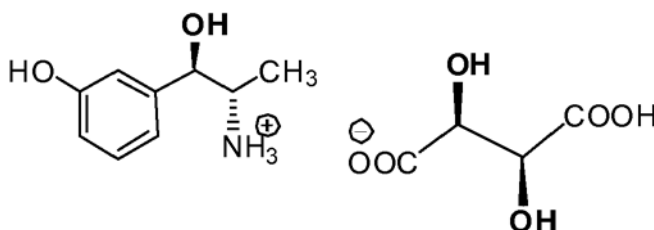
Procedimiento para la preparación de metaraminol

Sumario de la invención

5 El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de metaraminol (1*R*,2*S*)-3-(2-amino-1-hidroxi-propil)fenol y de las sales del mismo, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente bi-L-tartrato de metaraminol. También es objeto de la invención el uso de un catalizador novedoso y de un ligando novedoso para la síntesis de metaraminol y de sus sales.

Técnica antecedente

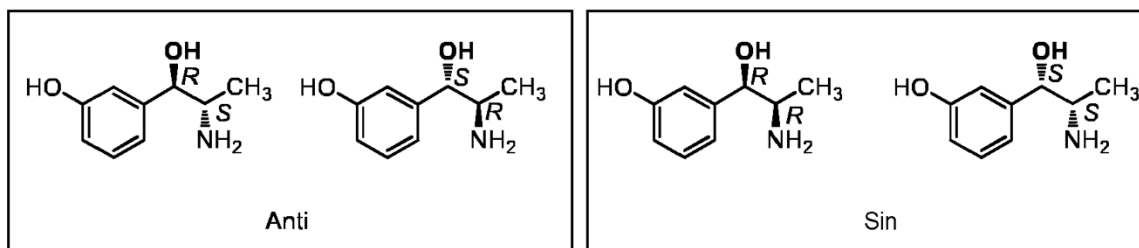
10 El metaraminol es un fármaco que salva vidas que forma parte de la clase de fármacos analépticos cardiovasculares periféricos. Es una potente amina simpatomimética que aumenta la presión sanguínea sistólica y diastólica. Su efecto comienza 1-2 minutos después de la administración intravenosa y aproximadamente diez minutos después de la inyección intramuscular y dura de 20 minutos a una hora. El metaraminol tiene un efecto inotrópico positivo en el ámbito del corazón y un efecto vasoconstrictor en el ámbito periférico. Así, está indicado para la prevención y el tratamiento de estados hipotensivos agudos que pueden surgir, por ejemplo, como consecuencia de una anestesia espinal. También está indicado como tratamiento adicional para la hipotensión y el choque anafiláctico. El metaraminol es comercializado actualmente en forma de su sal con ácido L-tartárico (bi-L-tartrato de metaraminol), de la siguiente fórmula



BI-L-TARTRATO DE METARAMINOL

20 Por lo tanto, el bi-L-tartrato de metaraminol es el L-tartrato ácido de un aminoalcohol quiral cuya fórmula empírica es $C_9H_{13}NO_2$, con el nombre químico general de 3-(2-amino-1-hidroxi-propil)fenol.

Dado que hay dos estereocentros diferentes en la molécula de 3-(2-amino-1-hidroxi-propil)fenol, son posibles cuatro estereoisómeros asociados en dos pares de enantiómeros y se encuentran entre sí en una relación diastereomérica (*sin* y *anti*):



25 El metaraminol corresponde al compuesto *anti* "1*R*,2*S*" entre estos cuatro diastereómeros y es el único entre los diastereómeros que muestra la gran actividad biológica descrita anteriormente.

30 La patente china CN103739504 da a conocer la síntesis estereoselectiva de metaraminol por medio de una reacción de Henry asimétrica. Tal reacción de Henry proporciona el precursor quiral útil para la síntesis del enantiómero 1*R*,2*S* de 3-(2-amino-1-hidroxi-propil)fenol (es decir, metaraminol) cuando se usan 3-hidroxibenzaldehído y nitroetano como reactivos. En tal patente china, la reacción de Henry es catalizada por un complejo de alcaloide quiral de cinchona y acetato de cobre. Sin embargo, la reacción de Henry divulgada en tal patente china no proporciona rendimientos satisfactorios ni excesos enantioméricos.

35 El documento "New Highly Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by Cull and a C1-Symmetric Aminopyridine Ligand, and Its Application to the Synthesis of Miconazole", de G. Blay y otros, publicado en 2008 divulga la optimización de una reacción de Henry asimétrica usando varias combinaciones de benzaldehídos y nitroalcanos como reactivos, y varios catalizadores quirales. El producto de tales reacciones de Henry asimétricas es un enantiómero con configuración diferente con respecto a la configuración de metaraminol (que es 1*R*,2*S*). Entre los varios catalizadores quirales usados en tal documento, se valoraba como uno de los más efectivos un complejo de

cobre y un compuesto quiral sintetizado a partir de alcanfor natural y 2-picolamina; sin embargo, se obtienen rendimientos inestables y excesos enantioméricos frecuentemente insatisfactorios mediante las reacciones de Henry catalizadas por tal complejo.

- 5 Se sabe que la separación de enantiómeros y diastereómeros es difícil y costoso. Por lo tanto, existe la necesidad continua de encontrar nuevas síntesis estereoselectivas que permitan obtener compuestos que tengan más de un estereocentro, tal como el metaraminol, no solo con un rendimiento óptimo, sino, sobre todo, con excesos enantioméricos y diastereoméricos satisfactorios.

Objetos de la invención

- 10 Es un objeto de la invención proporcionar una síntesis estereoselectiva de metaraminol o de una de las sales del mismo, en particular bi-L-tartrato de metaraminol, que proporcione buenos rendimientos y excesos diastereoméricos y enantioméricos satisfactorios.

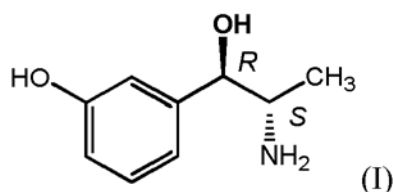
También es objeto de la invención proporcionar el uso de un catalizador metálico novedoso y de un nuevo precursor de ligando del mismo para la síntesis de metaraminol y de sales del mismo.

Breve descripción de las Figuras

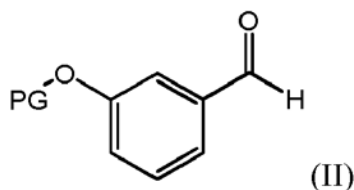
- 15 La Figura 1 muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto de fórmula (III).
 La Figura 2 muestra el espectro de RMN bidimensional del compuesto de fórmula (III).
 La Figura 3 muestra el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto de fórmula (III).
 20 La Figura 4 muestra el espectro de RMN con heterocorrelación C-H del compuesto de fórmula (III).
 La Figura 5 muestra el espectro de masas del compuesto de fórmula (III).
 25 La Figura 6 muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo.
 La Figura 7 muestra el espectro de RMN bidimensional del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo.
 La Figura 8 muestra el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo.
 30 La Figura 9 muestra el espectro de RMN con heterocorrelación C-H del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo.
 La Figura 10 muestra el espectro de masas del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo.
 35 La Figura 11 muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto intermedio de fórmula (VII).
 La Figura 12 muestra el espectro de RMN bidimensional del compuesto intermedio de fórmula (VII).
 40 La Figura 13 muestra el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto intermedio de fórmula (VII).
 La Figura 14 muestra el espectro de RMN con heterocorrelación C-H del compuesto intermedio de fórmula (VII).
 La Figura 15 muestra el espectro de masas del compuesto intermedio de fórmula (VII).

- 45 Descripción de la invención

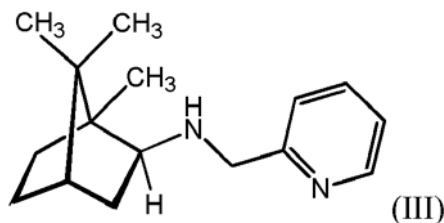
Según uno de sus aspectos, el objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de metaraminol de fórmula (I)



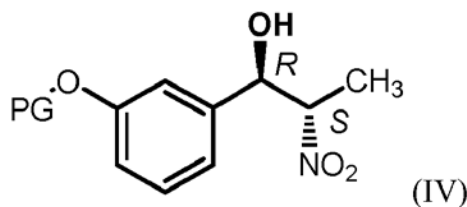
o de una de las sales del mismo, ventajosamente, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular la sal bi-L-tartrato, que comprende someter un compuesto de fórmula (II)



en la que PG es un átomo de hidrógeno o un grupo protector hidroxilo, a una reacción de Henry estereoselectiva con nitroetano, usando un complejo de cobre con el ligando de fórmula (III) como catalizador



que tiene una configuración (S,S,S) de los tres estereocentros, reducir el grupo nitro y desproteger el compuesto así obtenido de fórmula (IV)



5 en la que PG es según se ha definido anteriormente, para obtener metaraminol de fórmula (I) y, opcionalmente, salificarlo, ventajosamente con ácido L-tartárico, dando bi-L-tartrato de metaraminol. Según una realización preferida, PG es un grupo protector hidroxilo.

Según la presente invención, en la presente memoria, con "grupo protector hidroxilo" se quiere decir un grupo seleccionado entre los disponibles según la técnica conocida, tales como, por ejemplo, los grupos alcoxi y los grupos arilalcoxi, entre los cuales se prefieren el grupo benciloxi tal cual o sustituido de manera diferente, grupos éster, incluidos los ésteres de ácido carbónico, éteres silílicos y similares.

Según una realización preferida, la reacción de Henry se lleva a cabo en un disolvente orgánico, ventajosamente un alcohol inferior; por ejemplo, en un alcohol C₁-C₄, preferiblemente 1-propanol, metanol, etanol u otro, tal como THF.

Según una realización preferida, el ligando de fórmula (III) forma un complejo con cobre bivalente antes de la reacción de Henry. Según esta realización, el ligando de fórmula (III) es disuelto en el disolvente de reacción, preferiblemente un alcohol inferior, por ejemplo un alcohol C₁-C₄, ventajosamente 1-propanol, y se añade a la solución la sal de cobre (II), por ejemplo Cu(OAc)₂·H₂O o Cu(OTf)₂, siendo preferiblemente equimolar la cantidad de ligando y cobre bivalente.

La solución así preparada es añadida a una suspensión o una solución del compuesto de fórmula (II) que contiene nitroetano.

Preferiblemente, se emplea nitroetano en exceso molar con respecto al compuesto (II), por ejemplo 2 a 10 veces, preferiblemente un exceso molar de aproximadamente 5 veces.

El catalizador constituido por el complejo de cobre y el ligando de fórmula (III) es usado en una cantidad menor con respecto al compuesto de fórmula (II). A título de ejemplo, para 1 equivalente del compuesto de fórmula (II), pueden usarse 0,01-0,5 equivalentes de catalizador, preferiblemente 0,1 equivalentes.

Ventajosamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica terciaria como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina como tal o sustituida que, preferiblemente, se añada en cantidades equimolares con respecto al compuesto (II).

La temperatura de reacción puede oscilar entre -5°C y -70°C, preferiblemente entre -20 y -60°C; por ejemplo, aproximadamente -40°C. De hecho, se ha observado que a temperaturas iguales o superiores a 0°C, se obtiene una mezcla de isómeros *sin* y *anti* en cantidades no muy diferentes, mientras que a temperaturas inferiores se obtiene en cantidades mayores el estereoisómero *anti* deseado.

La reacción se completa en unas horas y, en general, se completa después de 4-48 horas. En todo caso, el experto en la técnica es capaz de seguir su avance mediante técnicas convencionales; por ejemplo, por cromatografía.

Al final de la reacción se añade un ácido para apagar la reacción, por ejemplo, una solución de ácido clorhídrico, y sigue el aislamiento de la mezcla de los cuatro estereoisómeros, entre los cuales prevalece el compuesto de fórmula (IV), según las técnicas habituales, muy conocidas para el experto en la técnica. A continuación, la misma mezcla de estereoisómeros, sin purificación ulterior, es sometida a la etapa de reducción, que permite el uso de reactivos disponibles según la técnica conocida para reducir el grupo nitro, y a la etapa de desprotección, que permite el uso de reactivos específicos para eliminar el grupo protector usado, que son proporcionadas por la técnica conocida para dar una mezcla de estereoisómeros de 3-(2-amino-1-hidroxi-propil)fenol de la cual debe aislarse uno con la configuración 1*R*,2*S* en los dos estereocentros (metaraminol). La secuencia de etapas de reducción y desprotección no tiene ninguna influencia en el resultado final. La reacción de protección de la función hidroxil-fenólica con el grupo bencilo y la desprotección por hidrogenación catalítica es la preferida.

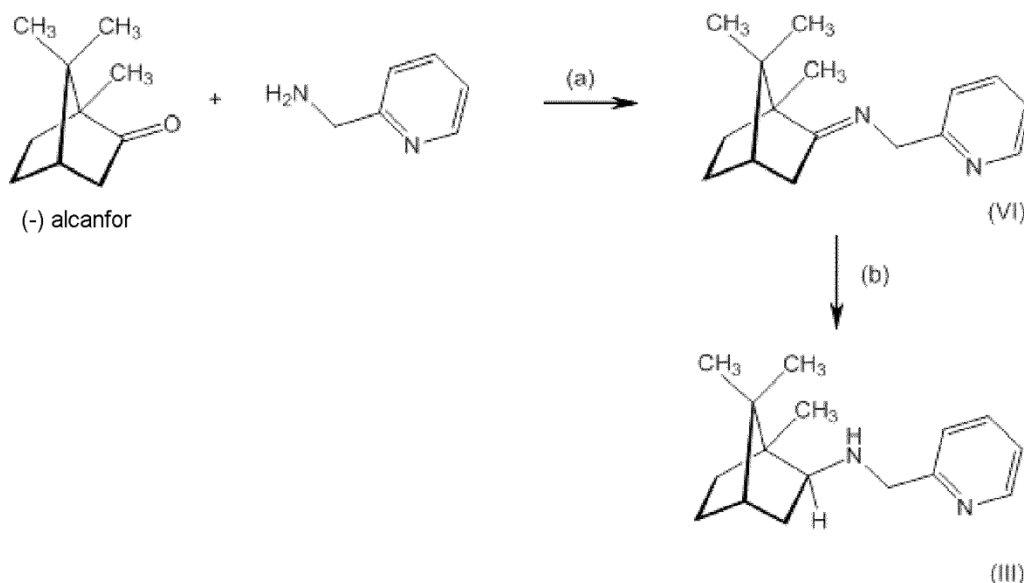
Según una realización preferida, el objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de metaraminol que comprende las siguientes etapas:

- 15 i. preparar una solución del ligando de fórmula (III) en un alcohol C₁-C₄, ventajosamente en 1-propanol, y añadir al ligando de fórmula (III) acetato de cobre con una tasa de equivalentes iguales;
- ii. añadir la solución, una vez que ha adquirido una intensa coloración azul, a una suspensión de nitroetano y el compuesto (II) enfriada hasta una temperatura entre -5°C y -70°C, preferiblemente entre -20 y -60°C;
- 20 iii. añadir una base;
- iv. apagar la reacción, una vez completa, con una solución ácida y aislar la mezcla de nitroalcoholes estereoisoméricos, entre los cuales prevalece el compuesto de fórmula (IV);
- 25 v. reducir y desproteger el compuesto de fórmula (IV) y aislar el metaraminol y/o transformar una de sus sales, preferiblemente su sal bi-L-tartrato.

En la Sección experimental de la presente descripción se describen ejemplos detallados del procedimiento de la invención.

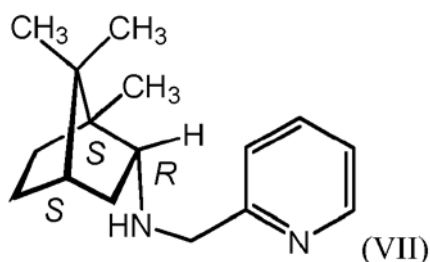
30 Un objeto adicional de la invención es el uso del ligando de fórmula (III) y el catalizador obtenido formando un complejo del ligando de fórmula (III) con metales de transición, preferiblemente con cobre, ventajosamente con cobre bivalente, en la síntesis de metaraminol y de las sales del mismo.

El ligando de fórmula (III) puede prepararse partiendo el isómero no natural de ((-)-(S,S)-alcanfor), según el siguiente Esquema 1:



Esquema 1

Mediante la reacción del Esquema 1, junto con el ligando de fórmula (III), se obtiene en un grado mucho menor el diastereómero de fórmula (VII), que tiene estereocentros con una configuración (R,S,S).



Tal compuesto puede ser separado del compuesto (III) mediante técnicas de purificación convencionales; por ejemplo, por cromatografía del producto en bruto de la reacción en columna de gel de sílice.

- 5 Los compuestos (III), (IV) y (VII) se aislaron y caracterizaron según se documenta en las Figuras adjuntas a la presente descripción.

Tanto el compuesto (III) como el (VII) fueron sometidos a ensayo en la reacción del procedimiento de la invención en forma de complejos con cobre bivalente como catalizadores en la reacción de Henry.

- 10 Los resultados de dichos ensayos, documentos en la Sección experimental, demostraron que solo el complejo de cobre con el ligando (III) es efectivo para catalizar de forma favorable la reacción de Henry para obtener el isómero deseado (R,S), es decir, metaraminol. De hecho, en la reacción de Henry anteriormente mencionada, el uso del ligando de fórmula (III) en forma de complejo con cobre proporcionó el isómero (R,S) del compuesto de fórmula (IV) con rendimientos por encima del 70% a los 4 isómeros posibles.

- 15 En cambio, el compuesto de fórmula (VII) no resultó útil para catalizar de manera satisfactoria la reacción de Henry desde el punto de vista del exceso enantiomérico.

Este resultado es inesperado y sorprendente y permite sintetizar metaraminol de forma simple, económica e industrialmente viable.

Un objeto adicional de la invención es el metaraminol, en particular el bi-L-tartrato de metaraminol obtenido por el procedimiento de la invención.

- 20 Sección experimental

Ejemplo 1

Procedimiento general para la reacción de Henry estereoselectiva

- 25 A una solución del ligando (III) (0,1 eq) disuelto en 1-propanol (0,6M) se añade $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,1 eq). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos, luego se la añade a una suspensión de aldehído (II) (1 eq) en 1-propanol (0,5M). Después de una espera de 5 minutos, a continuación se añade nitroetano (5 eq) y, después de agitar durante 5 minutos más, se añade rápidamente trietilamina (1 eq) por goteo. La mezcla se deja bajo agitación a la temperatura de reacción durante el tiempo indicado. La reacción se detiene añadiendo HCl 7N en isopropanol (2,2 eq). La fracción volátil se evapora a 50°C con un vacío bajo. El residuo es rebajado con acetato etílico y se realizan 4 extracciones con una solución acuosa de HCl 2N. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto deseado es obtenido como un sólido ceroso de baja temperatura de fusión.

Ensayo	L*	Cu eq	L* eq	Disolvente	Temp °C	Tiempo (horas)	Rendimiento %	Proporción anti/sin	EE % (IV)	Rendimiento % (IV)
1	(III)	0,10	0,10	<i>n</i> -PrOH	-40	6	99	83/17	99	82
2	(III)	0,05	0,05	EtOH	-45	24	99	75/25	92	71
3	(III)	0,10	0,10	<i>i</i> -PrOH	-45	6	93	72/28	88	61
4	(VII)	0,10	0,10	<i>i</i> -PrOH	-45	24	99	72/28	Racémico	34

L* = ligando; EtOH = etanol; *i*-PrOH = *i*-propanol; *n*-PrOH = 1-propanol

Puede hacerse notar que, mediante los ensayos realizados, el estereoisómero deseado (1*R*,2*S*) del compuesto (IV), precursor directo del metaraminol, se obtiene con excelentes rendimientos, buena diastereoselección y óptima enantioselectión. En las mejores condiciones, se realiza con un rendimiento del 82% a los cuatro isómeros posibles.

- 35 Por el ensayo 4 se observa que, usando el ligando de fórmula (VII), no se realiza ningún tipo de enantioselectión y el producto deseado se forma con un rendimiento de solo el 34%. Por último, por los ensayos realizados, se deduce que la temperatura es un factor crítico para el éxito de la reacción.

Ejemplo 2

Ejemplo de desprotección/reducción

- 5 A continuación, a una solución del compuesto (IV) en metanol (0,9M), se añadió Pd/C humectado al 5% (10%). Se hidrogenó a presión elevada (1,013 – 10,132 MPa) a una temperatura entre 18 y 40° C hasta la finalización de la reacción de hidrogenólisis del grupo protector y de la reacción de reducción del grupo nitro (6 - 24 horas). El catalizador es filtrado y el disolvente eliminado a baja presión. Se obtiene el compuesto (IV) como un sólido vítreo de baja temperatura de fusión, con un rendimiento del 85 - 100%.

Ejemplo 3

Preparación de bi-L-tartrato de metaraminol

- 10 Se disuelve ácido L-tartárico en metanol (1,3M) y se añade rápidamente una solución del compuesto (IV) en metanol (0,7M). Se deja que el sólido precipite, y entonces se elimina el disolvente a presión reducida. Se aísla bi-L-tartrato de metaraminol en bruto por filtración. Este cristaliza a partir de etanol absoluto en una proporción de 1:80 p/v, obteniendo bi-L-tartrato puro de metaraminol con un rendimiento del 35 - 70%.

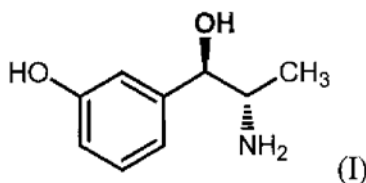
Preparación del ligando

- 15 Se disuelven (-)-alcanfor (1 eq) y 2-picolilamina (1 eq) en tolueno (1,6M cada reactivo); luego se añade ácido p-toluenosulfónico (0,1 eq). La mezcla se calienta a reflujo, separando el agua de destilación. Después de 4 horas se enfría hasta la temperatura ambiente y la solución orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico, después con agua. Es anhidrificada con sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se elimina a presión reducida, obteniendo el compuesto (VI) como un aceite amarillo.
- 20 Se suspende borohidrato de sodio (16 eq) en THF, y una solución del compuesto (VI) disuelto en metanol (0,1M) es añadida lentamente por goteo a 0°C. Después de 24 horas se añade por goteo ácido clorhídrico concentrado acuoso hasta la total destrucción del exceso de borohidrato de sodio. El disolvente orgánico se elimina a presión reducida, luego se añade a la mezcla hidróxido sódico acuoso hasta un pH = 12. El producto deseado es extraído lavando con diclorometano. La fase orgánica es anhidrificada y el disolvente orgánico es eliminado a baja presión, obteniendo el compuesto (III) en bruto.
- 25

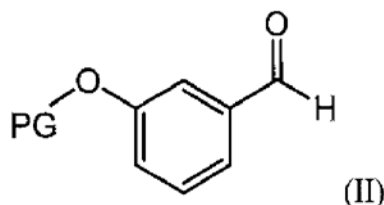
Se purifica por destilación a baja presión, obteniendo una mezcla de compuestos (III) y (VI) en una proporción de aproximadamente 5:1 como un aceite amarillo pálido (rendimiento: 64%).

REIVINDICACIONES

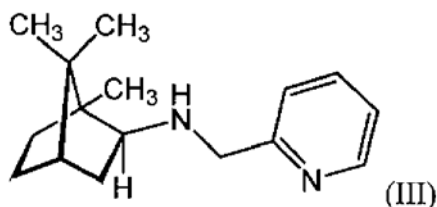
1. Un procedimiento para la preparación de metaraminol de fórmula (I)



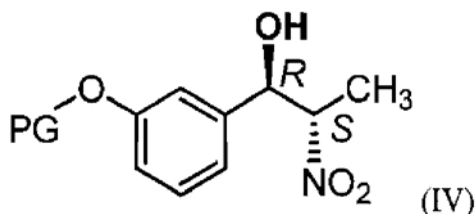
o de una de las sales del mismo, que comprende someter un compuesto de fórmula (II)



5 en la que PG es un átomo de hidrógeno o un grupo protector hidroxilo, a una reacción de Henry estereoselectiva con nitroetano, usando un complejo de cobre con el ligando de fórmula (III) como catalizador



en la configuración (S,S,S), reducir y desproteger el compuesto así obtenido de fórmula (IV)



en la que PG es según se ha definido anteriormente, para obtener metaraminol de fórmula (I) y, opcionalmente, convertirlo en una de sus sales.

- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque el metaraminol de fórmula (I) es convertido en bi-L-tartrato de metaraminol.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2 caracterizado porque dicho disolvente se selecciona entre un alcohol C₁-C₄, o éteres.
4. El procedimiento según la reivindicación 3 caracterizado porque dicho disolvente se selecciona entre etanol y *n*-propanol.
- 15 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque PG es un grupo protector hidroxilo.
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque dicho ligando de fórmula (III) forma un complejo con cobre bivalente.
- 20 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque se emplea nitroetano en exceso molar con respecto al compuesto (II).
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque la reacción de Henry se lleva a cabo en presencia de una base.

9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque la temperatura de la reacción de Henry se encuentra entre -5°C y -70°C .

10. El procedimiento para la preparación de metaraminol según la reivindicación 1 caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

5 i. preparar una solución del ligando de fórmula (III) en un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$, ventajosamente en 1-propanol, y añadir al ligando de fórmula (III) acetato de cobre con una tasa de equivalentes iguales;

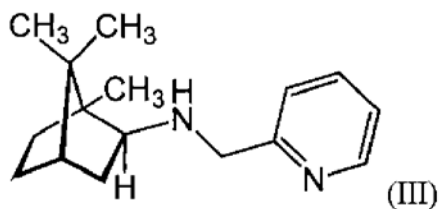
10 ii. añadir la solución, una vez que ha adquirido una intensa coloración azul, a una suspensión de nitroetano y el compuesto (II) se enfría hasta una temperatura entre -5°C y -70°C , preferiblemente entre -20 y -60°C ;

iii. añadir una base;

15 iv. apagar la reacción, una vez completa, con una solución ácida y aislar la mezcla de nitroalcoholes estereoisoméricos, entre los cuales prevalece el compuesto de fórmula (IV);

v. reducir y desproteger el compuesto de fórmula (IV) y aislar el metaraminol y/o transformar una de sus sales, preferiblemente su sal bi-L-tartrato.

11. El uso de un compuesto de fórmula (III)



20 en la configuración (S,S,S) o de una de sus sales o de uno de sus complejos con metales de transición, en la preparación de metaraminol o de una de las sales del mismo.

12. El uso según la reivindicación 11 en el que dicho metal es cobre bivalente.

Figura 1. Espectro de ¹H-RMN del compuesto de fórmula (III)

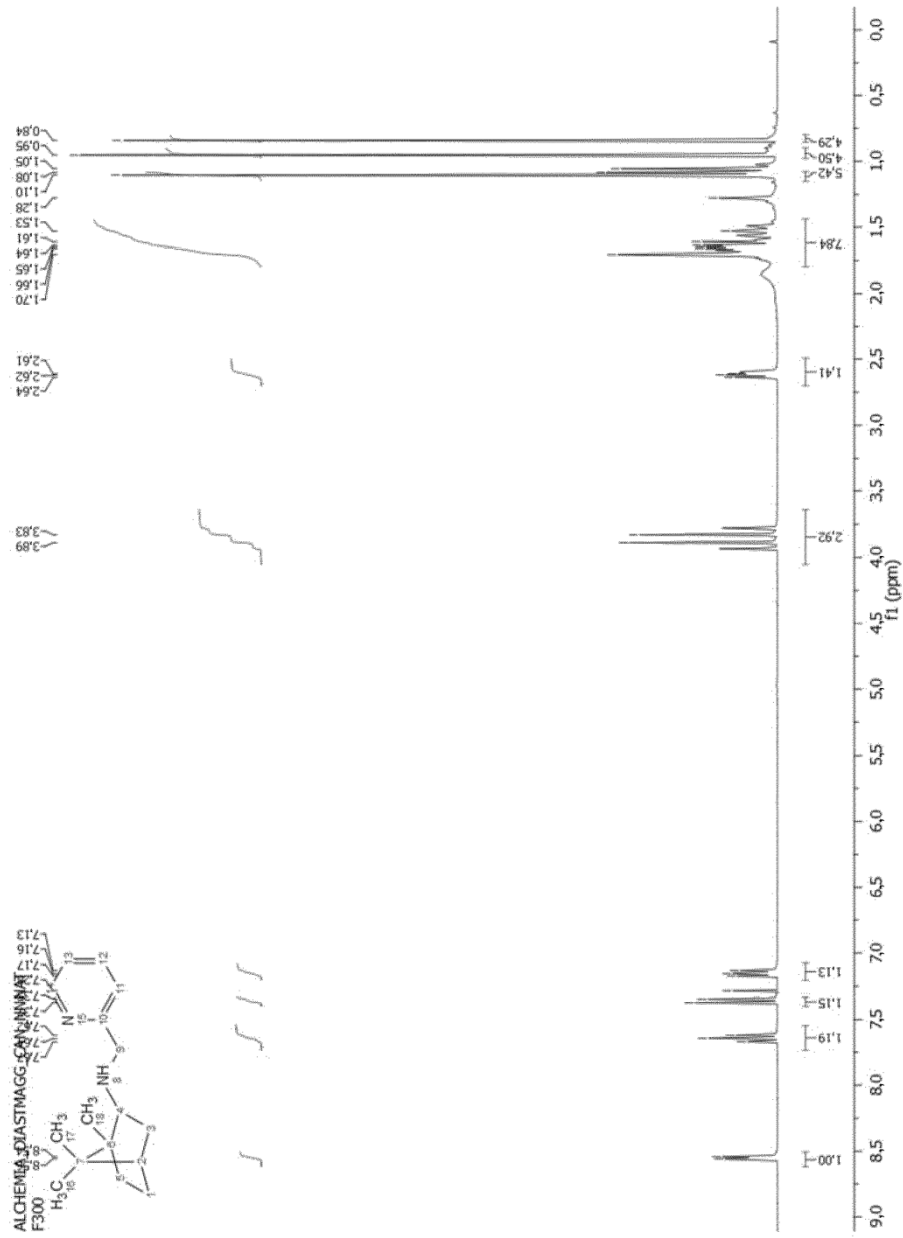


Figura 2. Espectro de RMN bidimensional del compuesto de fórmula (III)

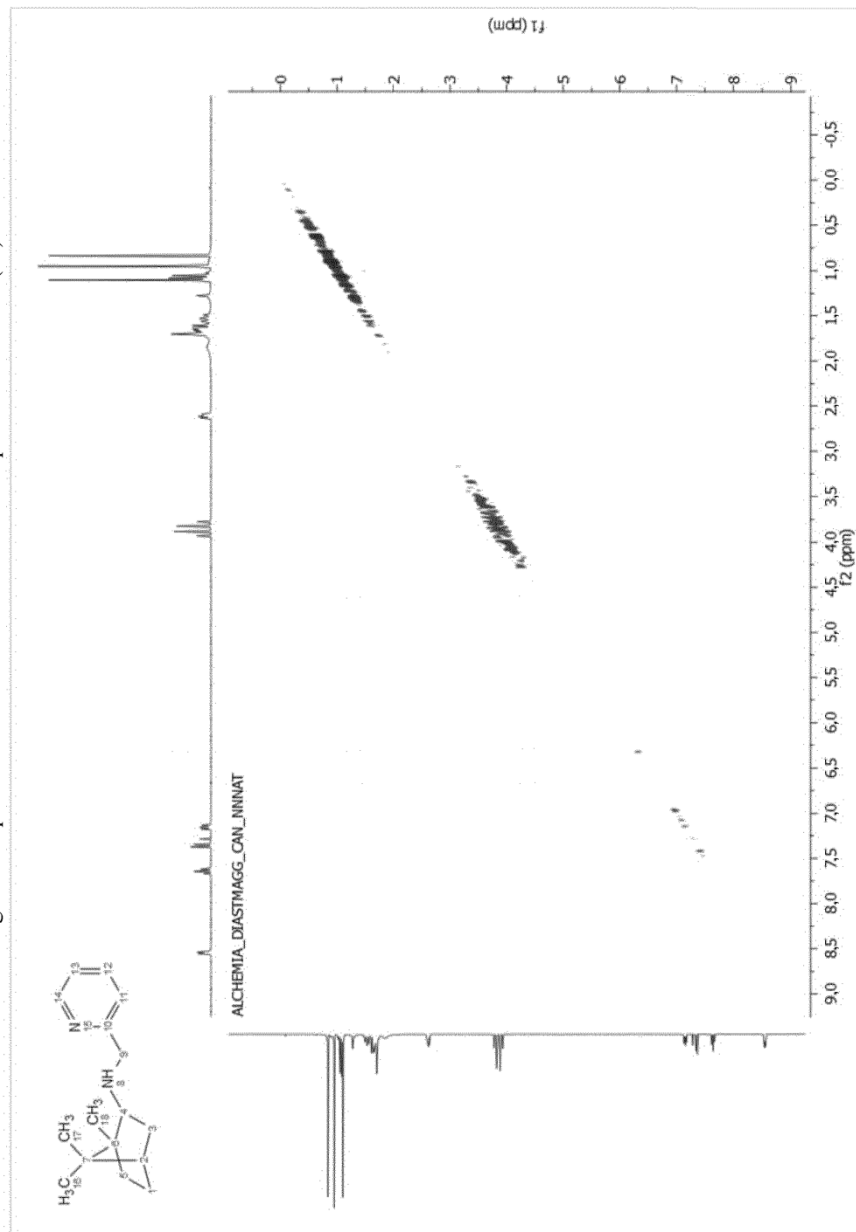


Figura 3. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto de fórmula (III)

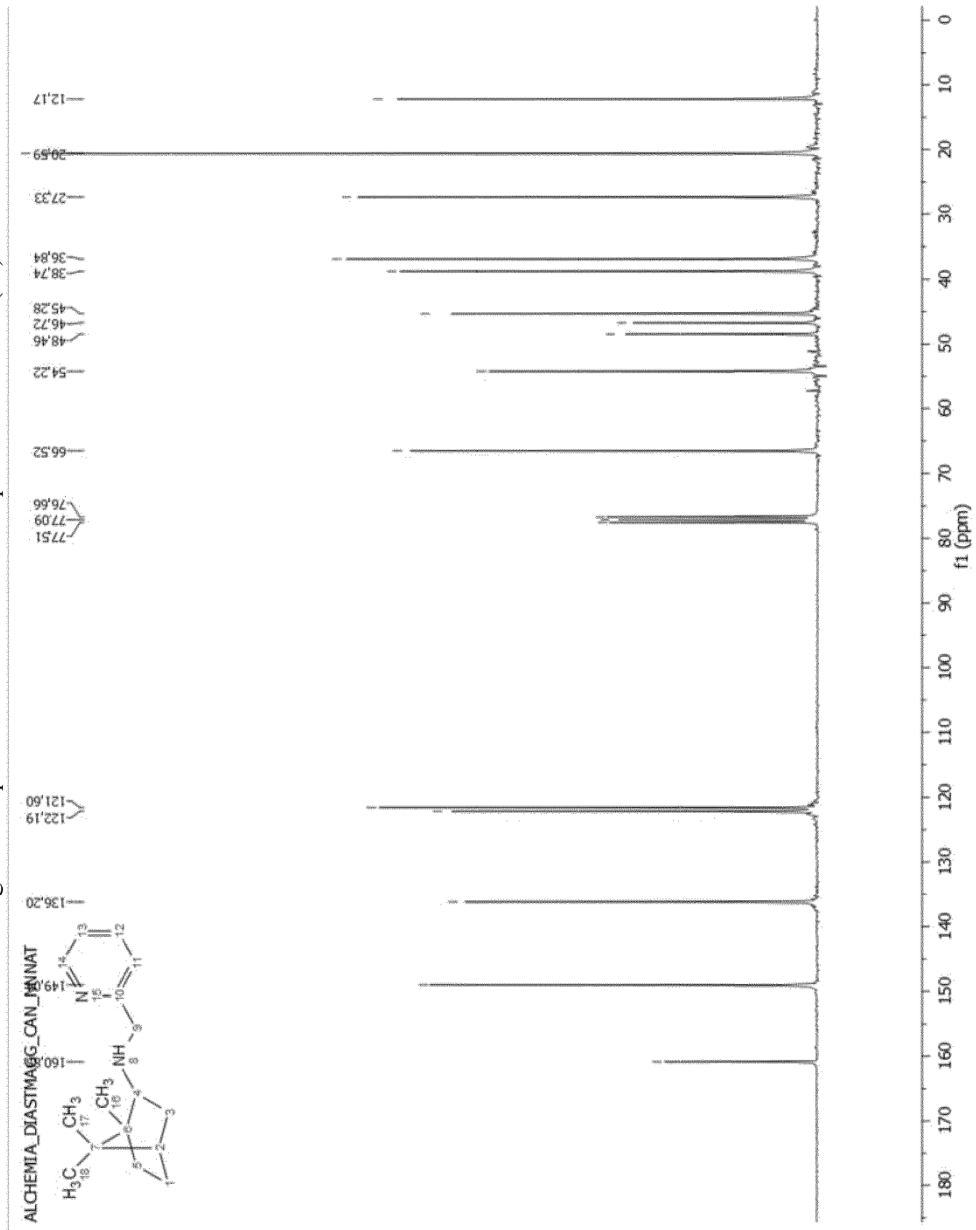


Figura 4. Espectro heterocorrelacionada de ^1H -RMN/ ^{13}C del compuesto de fórmula (III)

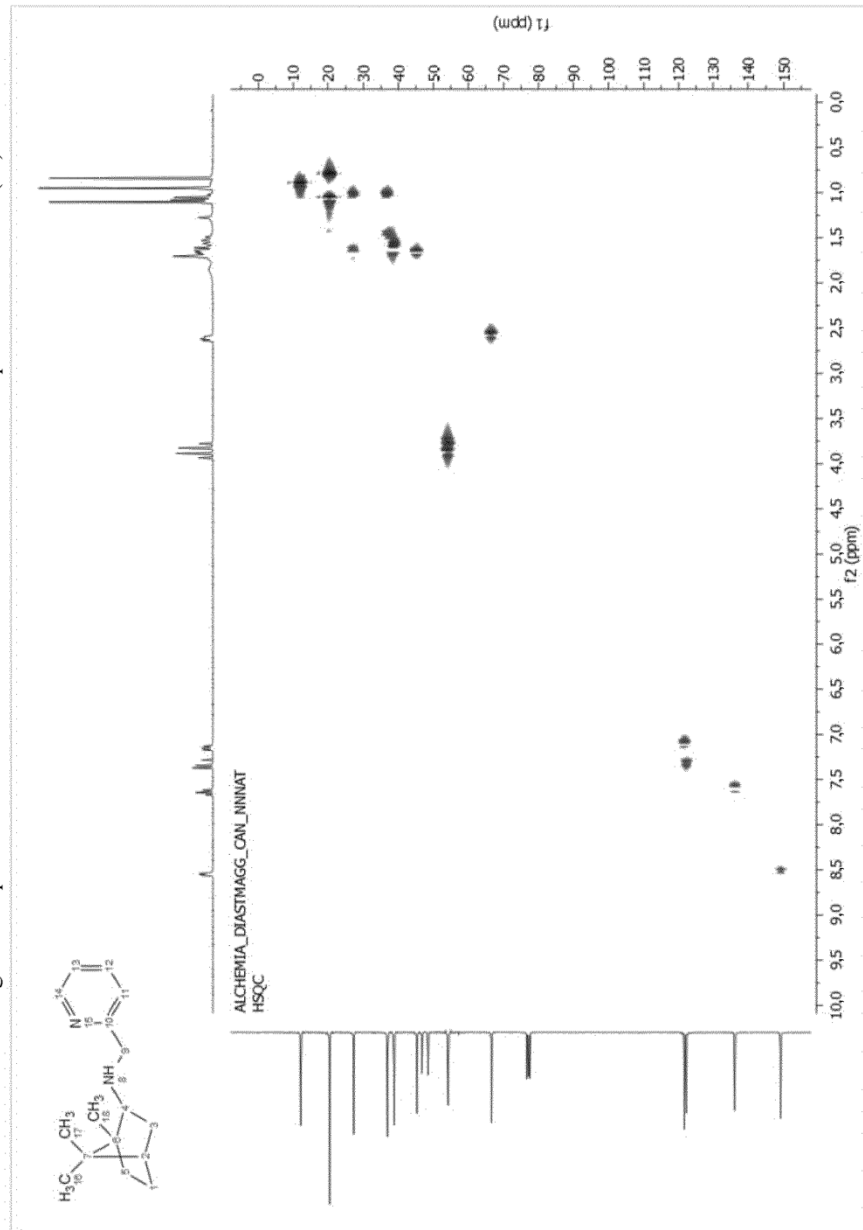


Figura 5. Espectro de masas del compuesto de fórmula (III)

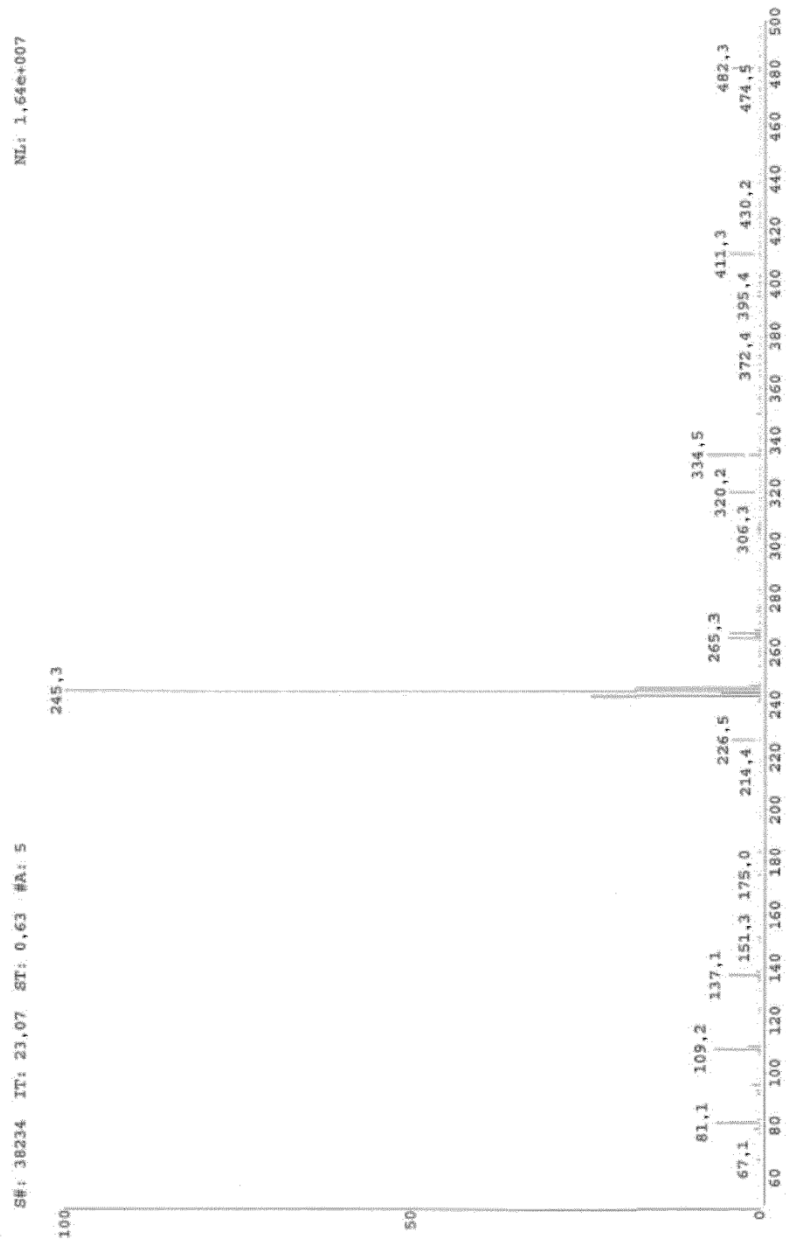


Figura 6. Espectro de ¹H-RMN del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo

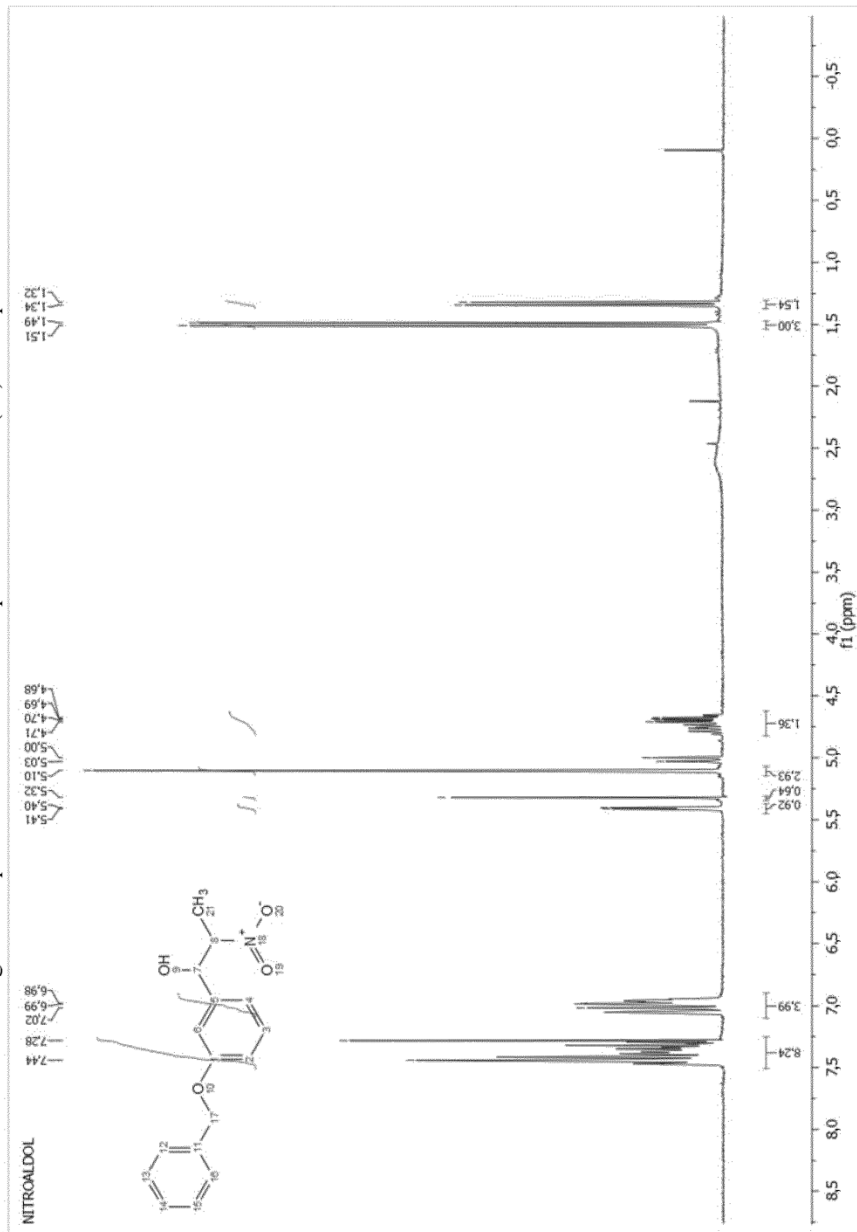


Figura 7. Espectro de RMN bidimensional del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo

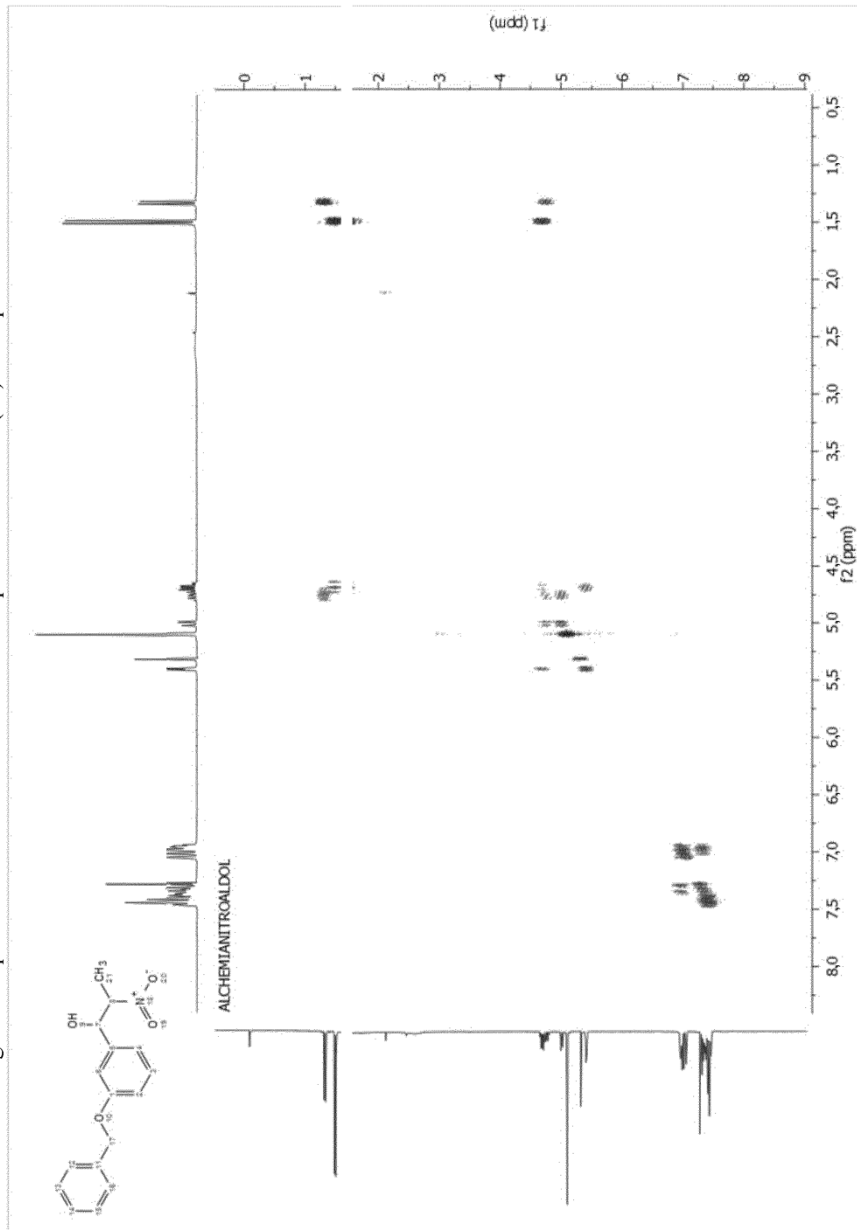


Figura 8. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo

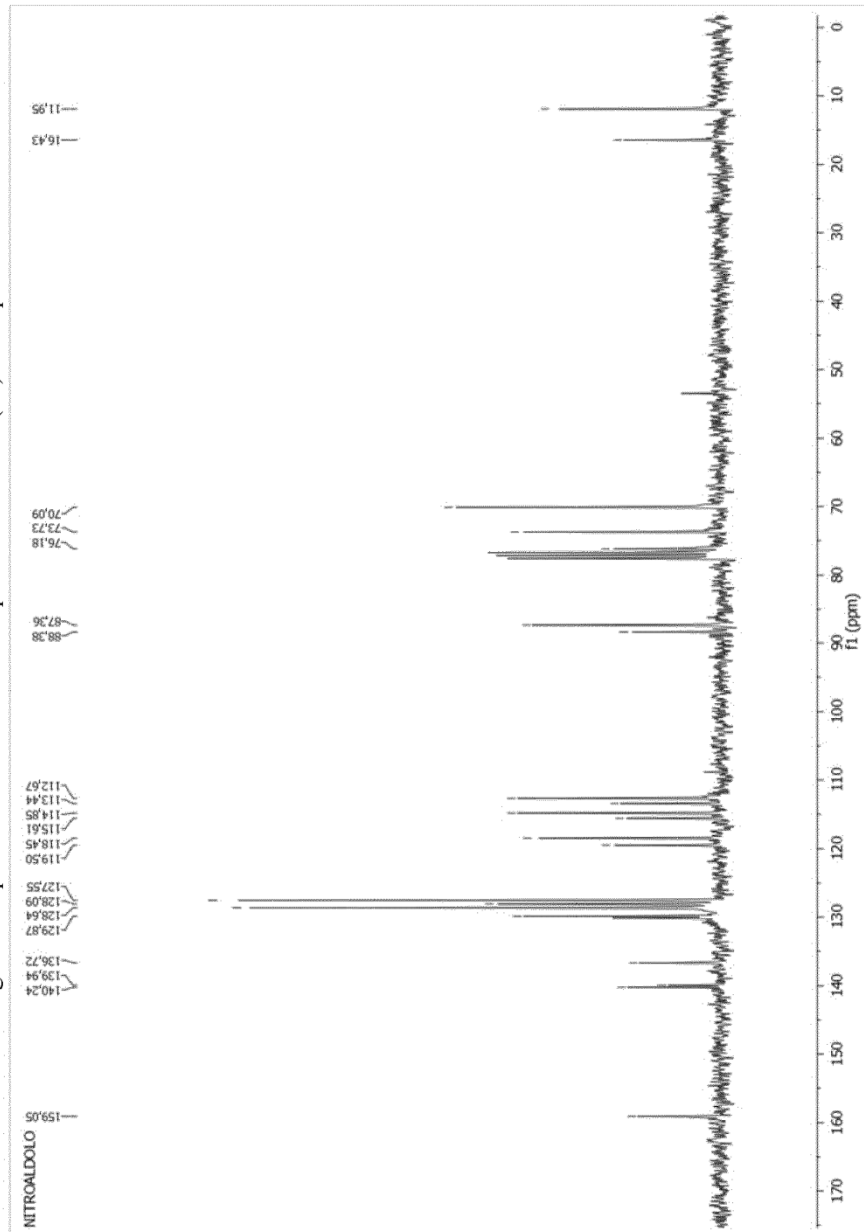


Figura 9. Espectro de RMN bidimensional del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo

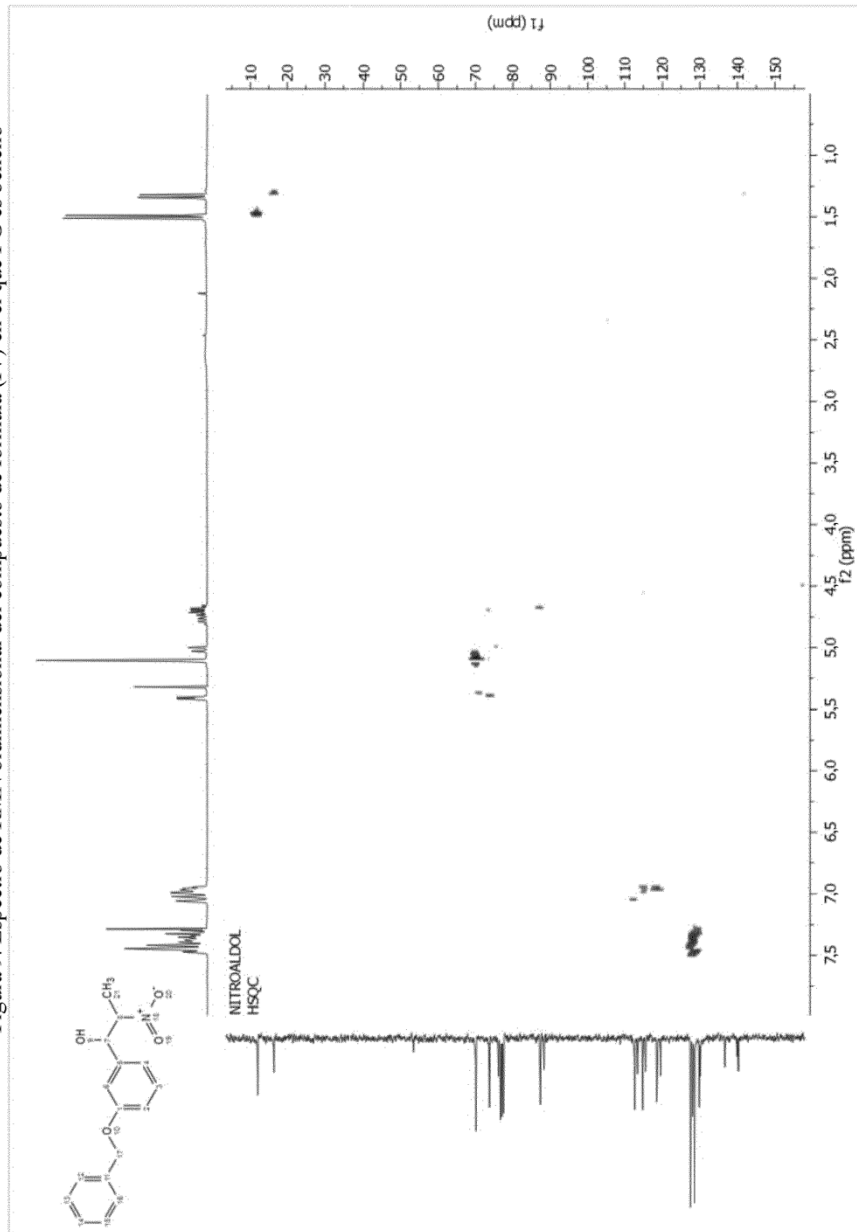


Figura 10. Espectro de masas del compuesto de fórmula (IV) en el que PG es bencilo

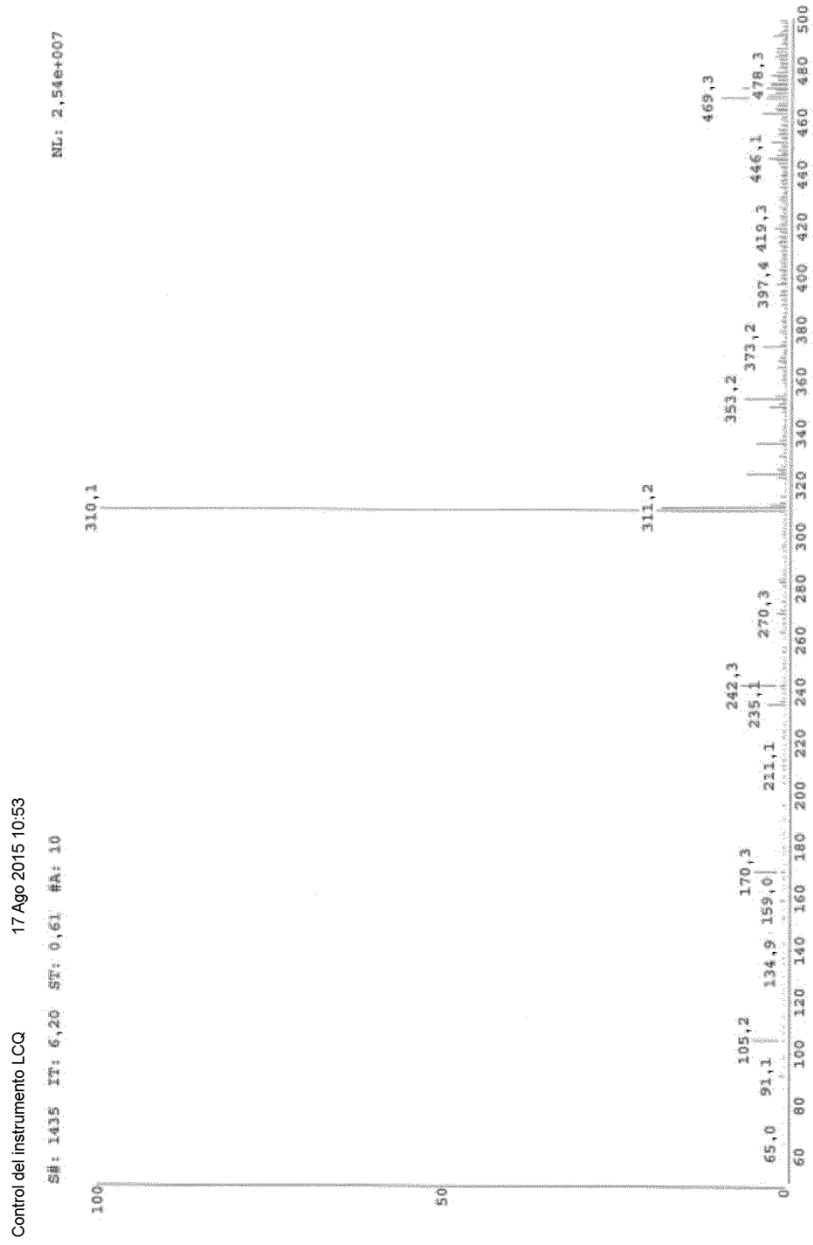


Figura 11. Espectro de ¹H-RMN del compuesto intermedio de fórmula (VII)

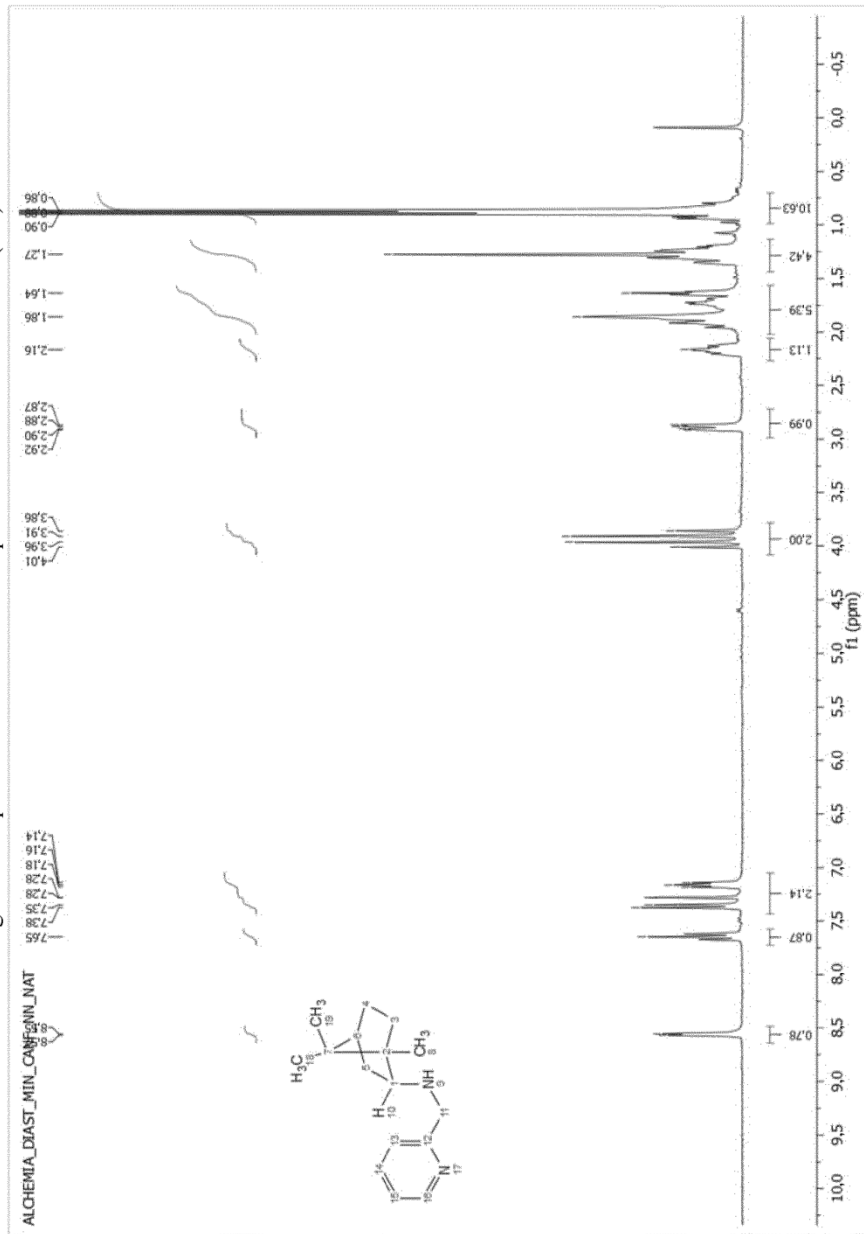


Figura 12. Espectro de RMN bidimensional del compuesto intermedio de fórmula (VII)

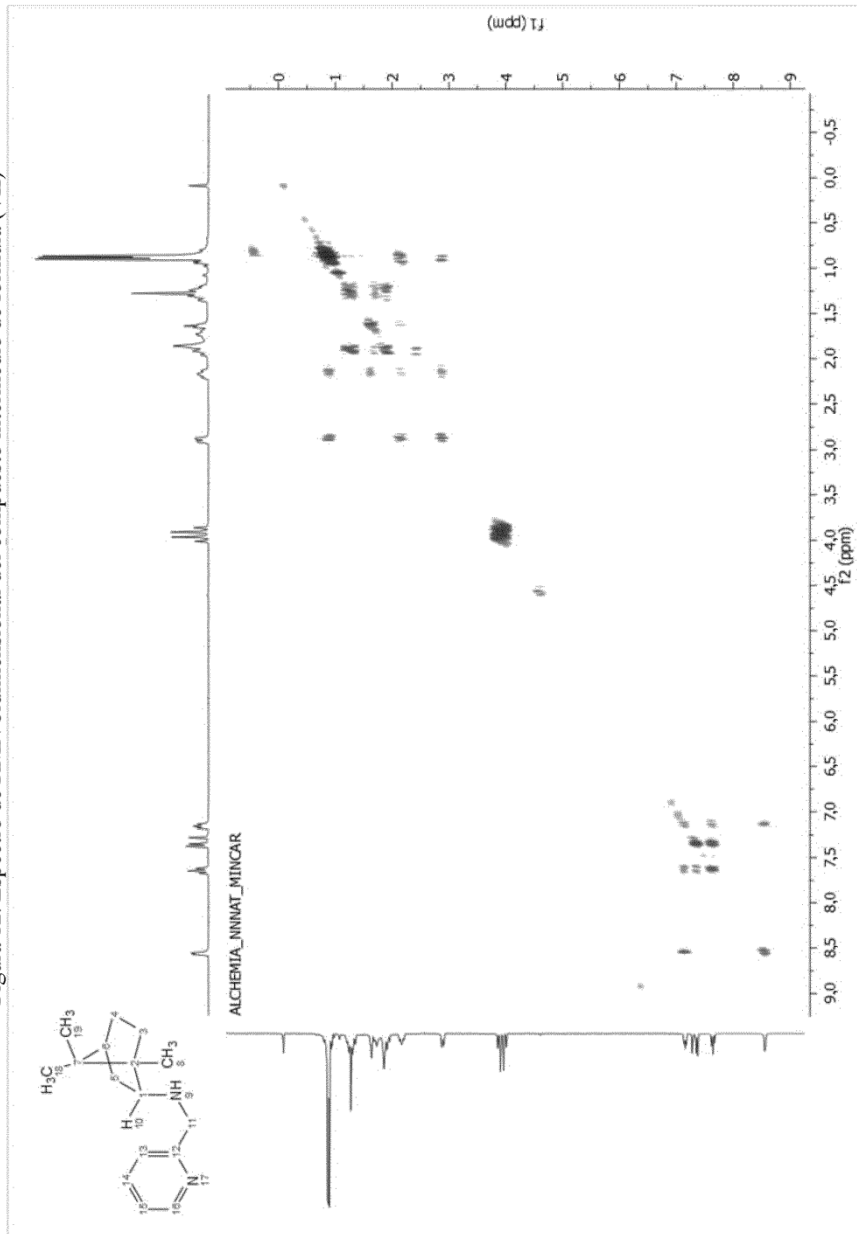


Figura 13. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto intermedio de fórmula (VII)

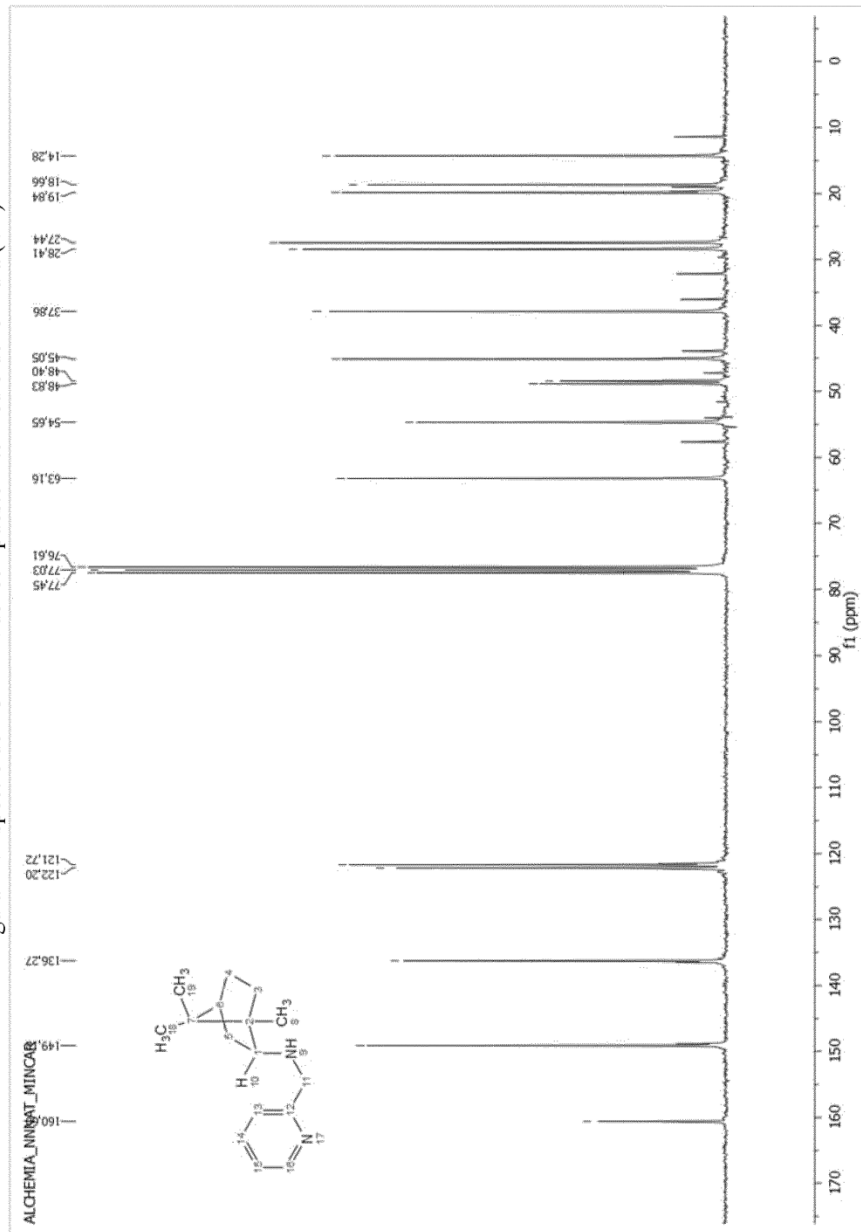


Figura 14. Espectro de RMN con heterocorrelación del compuesto intermedio de fórmula (VII)

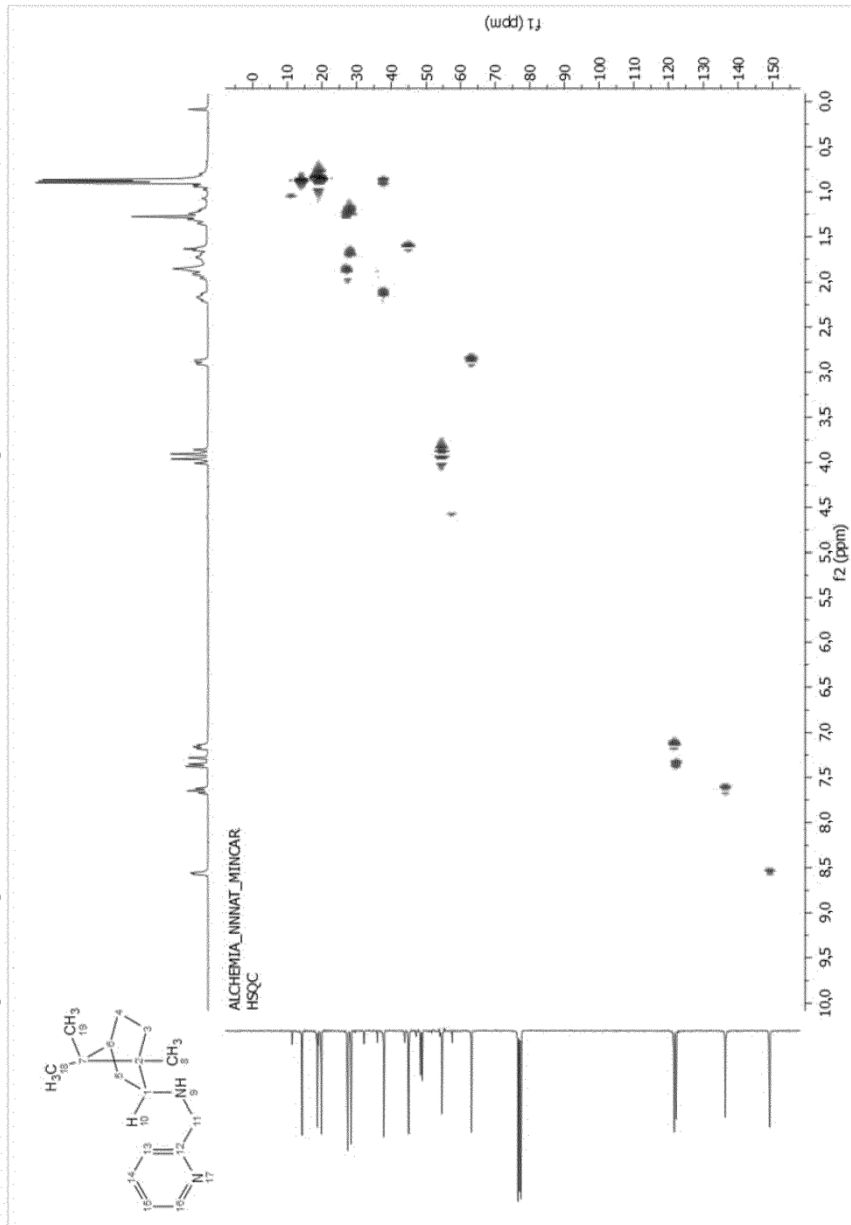


Figura 15. Espectro de masas del compuesto intermedio de fórmula (VII)

