

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 989**

51 Int. Cl.:

C07C 271/10 (2006.01)
C07C 271/12 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/325 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2012 PCT/KR2012/011474**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13100570**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2012 E 12862488 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2797880**

54 Título: **Compuestos fenilcarbamato para uso en la prevención o en el tratamiento de la epilepsia**

30 Prioridad:

27.12.2011 US 201161580409 P

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

18.07.2017

73 Titular/es:

**BIO-PHARM SOLUTIONS CO., LTD. (100.0%)
C-B1F Advanced Institutes of Convergence
Technology 864-1 lui-dong Yeongtong-gu
Suwon-si, Gyeonggi-do 443-270, KR**

72 Inventor/es:

CHOI, YONG MOON

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 624 989 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

Compuestos fenilcarbamato para uso en la prevención o en el tratamiento de la epilepsia

5 CAMPO DE LA TÉCNICA

La presente invención describe un compuesto fenilcarbamato y da a conocer una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia, la cual comprende el compuesto fenilcarbamato como un ingrediente activo, así como un uso del compuesto fenilcarbamato para la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia.

10

ANTECEDENTES

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que se presenta en un amplio espectro de enfermedades y que afecta aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo, número que se corresponde con un 1% del total de las enfermedades que aquejan al conjunto mundial de la población, y que iguala, en cifras, al cáncer de mama en lo que se refiere a las mujeres y al cáncer de pulmón en lo que se refiere a los hombres. El término epilepsia se refiere más a un fenómeno clínico que a una única entidad nosológica, dado que hay muchas formas de epilepsia y ésta tiene numerosas causas.

15

20

Un paso esencial para el diagnóstico y el tratamiento de un paciente con una crisis epiléptica es el de determinar el tipo de crisis epiléptica que ha acaecido. La principal característica que permite distinguir entre las diversas categorías de crisis epiléptica es si la actividad de la(s) crisis epiléptica(s) es parcial o generalizada.

25

En función del fenómeno clínico y encefalográfico, se reconocen cuatro subdivisiones de epilepsia: epilepsia con convulsiones (con los siguientes subgrupos: generalizada, focal, jacksoniana), epilepsia con ausencias típicas, epilepsia psicomotriz o del lóbulo temporal [con los siguientes subgrupos: psicomotriz propiamente dicha o tónica con movimientos "adversivos" (giros de cabeza y ojos) o de torsión, fenómeno masticatorio (movimientos masticatorios), automática con amnesia, o sensorial con alucinaciones o con estado onírico] y neurovegetativa o diencefálica (con sofocos, palidez, taquicardia, hipertensión, sudoración u otros síntomas viscerales).

30

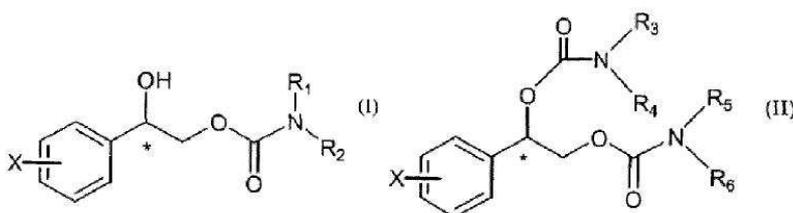
Pese a los numerosos estudios en los que se ha intentado desarrollar fármacos antiepilépticos, se sigue sin contar con fármacos eficaces contra la epilepsia. Por eso, existe una necesidad de medicamentos antiepilépticos mejorados.

35

En WO 2006/033947 se describen métodos concebidos para prevenir, tratar, revertir, inhibir o detener la epilepsia y la epileptogénesis en un sujeto, y dichos métodos comprenden administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:

40

45

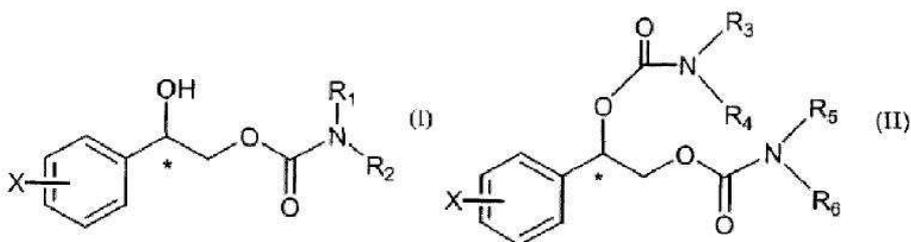


50

En US 2001/034365 se describen formas enantioméricas de monocarbamatos de 2-feni-1,2-etanodiol halogenado y dicarbamatos de 2-feni-1,2-etanodiol halogenado (Fórmulas I y II, debajo de este párrafo), concebidas para uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y, en especial, para uso como anticonvulsivos o antiepilépticos.

55

60



65

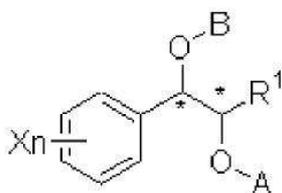
En WO 2008/048802 se describe una composición de un compuesto fenilalquilcarbamato dotada de mayor estabilidad, y

dicha composición comprende un compuesto fenilalquilcarbamato en una mezcla con una cantidad eficaz de uno o más excipientes, y al menos un excipiente es fosfato cálcico dibásico dihidrato.

RESUMEN DE LA INVENCION

En una realización se describe un compuesto orgánico, a saber, un compuesto fenilcarbamato. Más concretamente, en dicha realización se describe un compuesto fenilcarbamato que tiene la siguiente Fórmula química 1, o un enantiómero o un diaestereómero del mismo, o una mezcla de enantiómeros o diaestereómeros; o una sal, farmacéuticamente aceptable, de un ácido orgánico o inorgánico del mismo; y el efecto del tratamiento, con tal compuesto o forma del compuesto, sobre la epilepsia, es notablemente excelente y, además, su toxicidad es muy baja. Asimismo, los compuestos de la Fórmula 1 pueden ser útiles como medicamento, especialmente para el tratamiento de la epilepsia:

[Fórmula química 1]



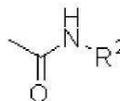
en donde,

X es un elemento halógeno, como, por ejemplo, cloro, flúor, yodo o bromo,

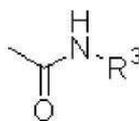
n se refiere al número de sustituyentes X, y es un número entero de 1 a 5; por ejemplo, 1 ó 2,

R1 es un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado, como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo butilo,

A es hidrógeno o un derivado carbamoilo representado por



B es hidrógeno, un derivado carbamoilo representado por



, grupos

trialquilsililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos trialquilarilsililo (y el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS)), o un grupo trialquilsilil-éter, y cada grupo alquilo puede seleccionarse, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos, y cada grupo arilo puede seleccionarse, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos arilo C5-C8 (preferiblemente, un grupo fenilo),

si A es un derivado carbamoilo, B no puede serlo también, y viceversa, y

R2 y R3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado (por ejemplo, C1-C3), un grupo cicloalquilo C3-C8 (por ejemplo, C3-C7), y un grupo bencilo, y más específicamente, R2 y R3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo metilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bicicloheptano y un grupo bencilo.

Otra realización da a conocer una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia, y dicha composición farmacéutica contiene un compuesto de la Fórmula química 1, o un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

En otra realización se describe un uso en un método de prevención y/o tratamiento de la epilepsia, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto fenilcarbamato representado por la Fórmula química 1, o un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita prevención y/o tratamiento de la epilepsia.

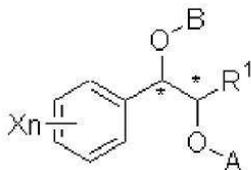
En otra realización se describe un compuesto fenilcarbamato representado por la Fórmula química 1, o un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención y/o en el tratamiento de la epilepsia o en la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Prosiguiendo con su trabajo de investigación en el ámbito de la epilepsia, los autores de la presente invención, basándose en estudios sobre el desarrollo de fármacos antiepilépticos, descubrieron que un compuesto fenilcarbamato sustituido, de la siguiente Fórmula química 1, muestra una notablemente excelente actividad antiepiléptica en diversos modelos de emulación y que, asimismo, tiene una toxicidad muy baja, y pusieron en práctica la invención.

Por eso, una realización proporciona un compuesto orgánico, a saber, derivados del fenilcarbamato y, más concretamente, un compuesto fenilcarbamato, representado por la siguiente Fórmula química 1, un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



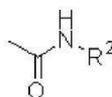
en donde,

X es un elemento halógeno, como, por ejemplo, cloro, flúor, yodo o bromo,

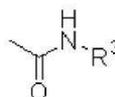
n se refiere al número de sustituyentes X, y es un número entero de 1 a 5; por ejemplo, 1 ó 2,

R1 es un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado, como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo butilo,

A es hidrógeno o un derivado carbamoilo representado por



B es hidrógeno, un derivado carbamoilo representado por



, grupos

trialquilsililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos trialquilarilsililo (y el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS)), o un grupo trialquilsilil-éter, y cada grupo alquilo puede seleccionarse, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos, y cada grupo arilo puede seleccionarse, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos arilo C5-C8 (preferiblemente, un grupo fenilo),

si A es un derivado carbamoilo, B no puede serlo también, y viceversa, y

R2 y R3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado (por ejemplo, C1-C3), un grupo cicloalquilo C3-C8 (por ejemplo, C3-C7), y un grupo bencilo, y más específicamente, R2 y R3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo metilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bicicloheptano y un grupo bencilo.

En una realización concreta, el compuesto fenilcarbamato puede seleccionarse del grupo que consiste en:

- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-butil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-hexil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-metilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-propilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-isopropilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-ciclopropilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-ciclohexilcarbamato,

- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-bencilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-biciclo[2,2,1]heptanocarbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
 5 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxiobutil-2-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxiobutil-2-carbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
 10 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-metilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-propilcarbamato,
 15 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-isopropilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-ciclopropilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-ciclohexilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-bencilcarbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato,
 20 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxiobutil-1-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxiobutil-1-carbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metil-butil-1-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metil-butil-1-carbamato,
 25 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxihexil-1-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxihexil-1-carbamato,
 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-1-hidroxiobutil-2-carbamato,
 30 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato, y
 1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato.

En otra realización concreta, el compuesto puede no incluir 1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol, 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiobutil-2-carbamato y 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxiobutil-2-carbamato.

- 35 En este compuesto existen 2 carbonos quirales en las posiciones 1 y 2 respecto del grupo fenilo sustituido con X; y así, el compuesto puede existir en forma de un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros, y también en forma de racemato.

- 40 Además, el compuesto puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable puede incluir una sal adicional (sal de un ácido o sal de una base), así como su isómero estereoquímico. Por ejemplo, el compuesto puede estar en forma de una sal adicional de un ácido orgánico o inorgánico. La sal puede no estar especialmente limitada, e incluir cualquier sal que mantenga las actividades de su compuesto progenitor (compuesto "padre") y que no tenga efectos no deseados en el sujeto cuando es administrada al sujeto. Son ejemplos de dicha sal, entre otros posibles, las siguientes sales: sales inorgánicas y orgánicas, tales como sales de ácido acético,
 45 ácido nítrico, ácido aspártico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido fosfórico, ácido ftálico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido bromhídrico, ácido propiónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido bicarbónico, ácido bisulfúrico, ácido bitartárico, ácido oxálico, ácido butírico, edetato cálcico, ácido carbónico, ácido clorobenzoico, ácido cítrico, ácido edético, ácido toluensulfónico, ácido fumárico, ácido glucéptico, ácido esilico, ácido pamoico, ácido glucónico, ácido metilnítrico, ácido
 50 malónico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxinaftólico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido mucico, ácido naftílico, ácido mucónico, ácido p-nitrometanosulfónico, ácido hexámico, ácido pantoténico, ácido monohidrogenofosfórico, ácido dihidrogenofosfórico, ácido salicílico, ácido sulfámico, ácido sulfanílico, ácido metanosulfónico. Las sales adicionales de bases pueden incluir sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, como, por ejemplo, sales de amonio, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio; sales que tengan una base orgánica, como,
 55 por ejemplo, benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina; y sales que tengan un aminoácido, como, por ejemplo, arginina, lisina. Además, resulta posible convertir dichas sales a una forma liberada, mediante tratamiento con una base adecuada o con un ácido adecuado.

- 60 Como se demuestra en los siguientes ejemplos experimentales, el compuesto de la Fórmula química 1, un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un efecto excelente en la prevención, el alivio y/o el tratamiento de la epilepsia. Por eso, otra realización proporciona una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia, y dicha composición farmacéutica contiene un compuesto fenilcarbamato, representado por la Fórmula química 1, o un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de
 65 diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

En otra realización se describe un uso en un método de prevención y/o tratamiento de la epilepsia, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto fenilcarbamato representado por la Fórmula química 1, o un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita prevención y/o tratamiento de la epilepsia. Dicho uso puede comprender, además, un paso de identificación del sujeto que necesita prevención y/o tratamiento de la epilepsia, antes del paso de administración del compuesto. En otra realización se proporciona un compuesto fenilcarbamato representado por la Fórmula química 1, o un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia. En otra realización se describe un uso de un compuesto fenilcarbamato representado por la Fórmula química 1, o un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia.

En una realización concreta, la epilepsia puede incluir una epilepsia con neurodegeneración (cerebral). En otra realización concreta, la epilepsia puede no ser una epilepsia con espasmos musculares.

La composición farmacéutica puede formularse en diversas formas, para administración oral o parenteral. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede formularse como una forma de administración oral, tal como: comprimido, píldoras, cápsula blanda o dura, líquido, suspensión, emulsión, jarabe, gránulos, elixires. Además del ingrediente activo, la forma de administración oral puede incluir también componentes farmacéuticamente aceptables y convencionales, como, por ejemplo, un diluyente tal como lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina; un lubricante tal como sílice, talco, ácido esteárico, una sal magnésica o cálcica de lo antedicho, polietilenglicol. Si la forma de administración oral es un comprimido, puede incluir, además, un aglutinante tal como silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidina; y, opcionalmente, puede incluir uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un desintegrante tal como almidón, ágar, ácido algínico o una sal sódica de lo antedicho, un absorbente, un colorante, un saborizante ("aroma"), un edulcorante. En otra opción, la composición farmacéutica puede formularse como forma de administración parenteral, que puede administrarse mediante inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección en la cavidad torácica. A fin de formular la forma de administración parenteral, la composición farmacéutica puede prepararse como solución o suspensión, y en ella(s), el ingrediente activo se disuelve en agua junto con un estabilizante y/o un tamponador (una sustancia tamponadora), y dicha formulación como solución o como suspensión puede prepararse como forma de administración en una ampolla o en un vial.

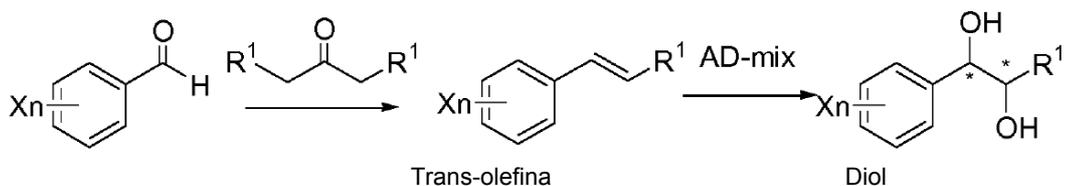
Puede esterilizarse dicha composición farmacéutica, y/o ésta puede incluir aditivos adicionales, como, por ejemplo, un conservante, un estabilizante, una sustancia hidratante, un acelerador de la emulsificación, una sal y/o un tamponador de cara a la osmorregulación, y/o ingredientes terapéuticamente eficaces adicionales. Puede formularse la composición farmacéutica mediante cualquiera de los métodos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento.

La composición farmacéutica puede ser administrada a un mamífero (incluidos los seres humanos), en la cantidad terapéuticamente eficaz de 0,01 a 750 mg/kg (de peso corporal) y, preferiblemente, de 0,1 a 500 mg/kg (de peso corporal) al día, en función del ingrediente activo. La cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad capaz de ejercer un efecto deseado; en este caso, de ejercer el efecto de tratar y/o prevenir la epilepsia. La cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, etc.), una o dos o más veces al día.

Un experto en la materia puede, teniendo en cuenta el estado o la enfermedad del sujeto (paciente) y los efectos deseados, ajustar adecuadamente la cantidad terapéuticamente eficaz y la vía de administración de la presente composición farmacéutica. El sujeto puede ser un mamífero (incluidos los seres humanos) o células y/o tejidos de él obtenidos.

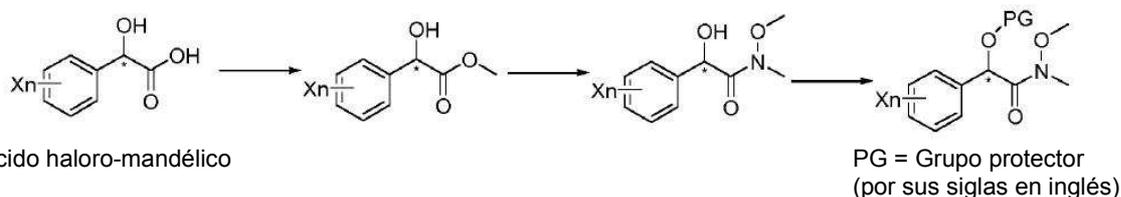
El compuesto carbamato de la presente invención puede prepararse mediante la siguiente fórmula de reacción.

Fórmula de reacción I: Síntesis de diol-1

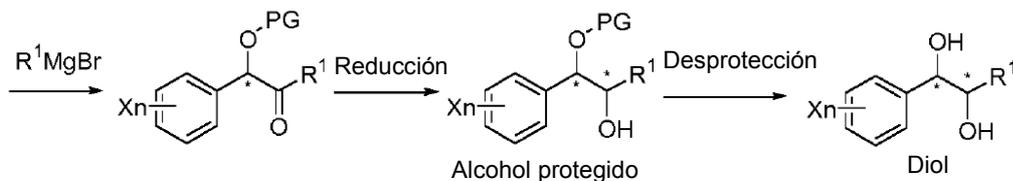


Un compuesto diol empleado en la síntesis del compuesto carbamato puede sintetizarse mediante dihidroxilación de un compuesto trans-olefina. Asimismo, usando un catalizador de dihidroxilación asimétrica de Sharpless (bishidroxilación), puede sintetizarse un compuesto diol que tenga actividad óptica.

Fórmula de reacción II: Síntesis de diol-2

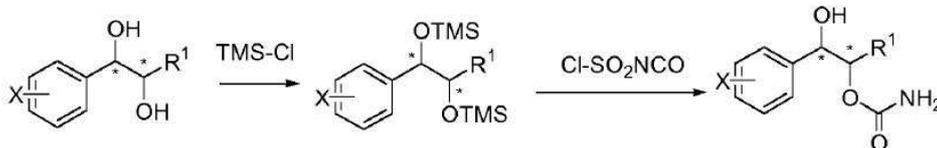


5



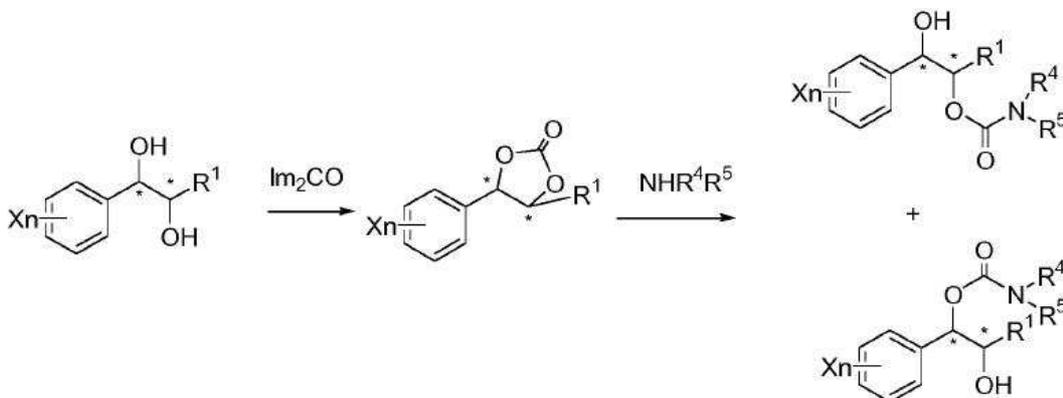
Tal y como se indica en la Fórmula de reacción II, el diol ópticamente activo también puede sintetizarse usando un reactivo de reducción tras la síntesis de un compuesto hidroxicetona en la que se usa ácido haloro-mandélico. En la Fórmula de reacción II, el PG (grupo protector) puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo trialquilsililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos trialquilarilsililo (y el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS)), un grupo éster [Ac (acetato), Bz (benzoato), Pv (pivaloato), Cbz (bencilcarbonato), BOC (t-butilcarbonato), Fmoc (9-fluoroenilmetil)carbaonato, Alloc (alilcarbonato), Troc (tricloroetilcarbonato), p-metoxibenzoato, metilcarbonato, etc.], y cada grupo alquilo puede seleccionarse, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos, y cada grupo arilo puede seleccionarse, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos arilo C5-C8 (preferiblemente, un grupo fenilo).

Fórmula de reacción III: Reacción de carbamación -1



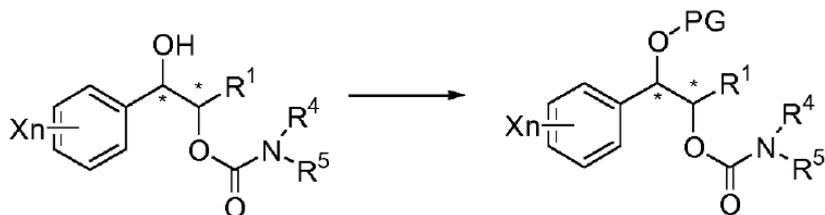
Como una forma de regioisómero, de alta selectividad, de un único carbamato, de diol, que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo. (Mediante la Fórmula de reacción III se sintetizan los Ejemplos 1~14 y 36~67)

Fórmula de reacción IV: Reacción de carbamación -2



Se pueden separar, mediante cromatografía de columna Flash (a fin de obtener dos tipos de compuestos carbamato únicos), dos sustancias en forma de regioisómeros de un único carbamato de diol que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo. (Mediante la Fórmula de reacción IV se sintetizan los Ejemplos 15~35 y 68~115).

Fórmula de reacción V: Reacción de protección



5 En la Fórmula de reacción V, el PG (grupo protector) puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo trialquilsililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos trialquilarilsililo (y el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS)), un grupo éster [Ac (acetato), Bz (benzoato), Pv (pivaloato), Cbz (bencilcarbonato), BOC (t-butilcarbonato), Fmoc (9-fluoroenilmetil)carbonato, Alloc (alilcarbonato), Troc (tricloroetilcarbonato), p-metoxibenzoato, metilcarbonato, etc.], y cada grupo alquilo puede seleccionarse, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos, y cada grupo arilo puede seleccionarse, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos arilo C5-C8 (preferiblemente, un grupo fenilo).

10 En las Fórmulas de reacción IV y V, R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado (por ejemplo, C1-C3), un grupo cicloalquilo C3-C8 (por ejemplo, C3-C7), y un grupo bencilo, y más específicamente, R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo metilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bicicloheptano y un grupo bencilo.

15 Se pueden separar, mediante cromatografía de columna Flash (a fin de obtener dos tipos de compuestos carbamato únicos), dos sustancias en forma de regioisómeros de un único carbamato de diol que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

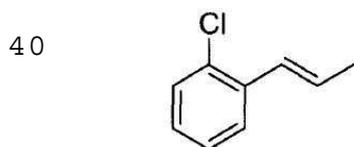
25 La Figura 1 es un gráfico que muestra los valores de DE50 en función del tiempo, medidos mediante MES (prueba de electrochoque máximo).

30 La Figura 2 es un gráfico que muestra los valores de DE50 en función del tiempo, medidos con PTZsc [pentilenotetrazol (PTZ) subcutáneo].

EJEMPLOS

35 La presente invención se describe más detalladamente haciendo referencia a los siguientes ejemplos. No obstante, no debe interpretarse que dichos ejemplos limiten el alcance de la presente invención en modo alguno.

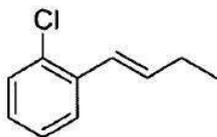
Ejemplo de preparación 1: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno



45 Se disolvieron 48 ml de 2-clorobencenaldehído (0,42 mol) y 49,7 ml de 3-pentanona (0,47 mol) en 600 ml de hexano en un matraz, y luego se procedió a agitación con elevación de la temperatura. Se añadieron, a la solución resultante, en condiciones de reflujo, 53,6 ml de eterato de trifluoruro de boro (BF₃OEt₂, 0,42 mol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. Tras la separación de las capas, la capa orgánica obtenida se lavó dos veces con solución de hidróxido sódico 1M (NaOH 1M); después, la capa orgánica separada se lavó con agua. La capa orgánica separada se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO₄), y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (38 g, producción: 58%). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,94(d, J=4,8Hz, 3H), 6,24(m, 1H), 6,78(d, J=14Hz, 1H), 7,11~7,51(m, 4H).

55 Ejemplo de preparación 2: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno

5



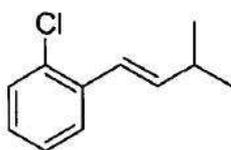
10

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 1, salvo que se usó 3-heptanona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (2,9 g, producción: 83%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,14(d, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 2,29~2,33(m, 2H), 6,28(dt, $J=16\text{Hz}$, 6,4Hz, 1H), 6,78(d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 7,13~7,54(m, 4H)

15 Ejemplo de preparación 3: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-metil-trans-1-buteno

20



25

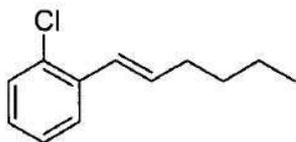
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 1, salvo que se usó 2,6-dimetil-heptan-4-ona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (8,0 g, producción: 50~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,14(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 2,25~2,57(m, 1H), 6,20(dd, $J=16\text{Hz}$, 7,2Hz, 1H), 7,64(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 7,12~7,54(m, 4H)

30

Ejemplo de preparación 4: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-trans-1-hexeno

35



40

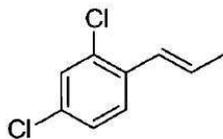
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 1, salvo que se usó 6-undecanona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (10 g, producción: 85%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,33~1,56(m, 4H), 2,26~2,32(m, 4H), 6,24(dt, $J=15,6\text{Hz}$, 7Hz, 1H), 6,78(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 7,13~7,54(m, 4H)

45

Ejemplo de preparación 5: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-propeno

50



55

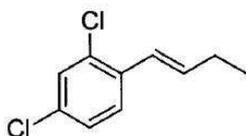
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 1, salvo que se usó 2,4-diclorobencenaldehído en vez de 2-clorobencenaldehído, obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, producción: 57%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,95(dd, $J=6,8\text{Hz}$, 1,6Hz, 3H), 6,24(m, 1H), 6,72(d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,44(m, 3H)

60

Ejemplo de preparación 6: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno

65

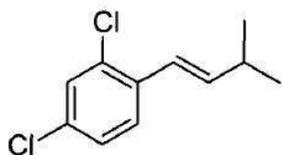


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 5, salvo que se usó 3-heptanona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (2,1 g, producción: 90%).

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,14(d, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 2,20~2,33(m, 2H), 6,26(dt, $J=16\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 6,70(d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,46(m, 3H)

Ejemplo de preparación 7: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno

10



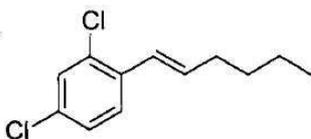
15

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 5, salvo que se usó 2,6-dimetil-heptan-4-ona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (0,23 g, producción: 10~40%).

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 2,53~2,58(m, 1H), 6,19(dd, $J=16,4\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 6,31(d, $J=16,4\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,46(m, 3H)

Ejemplo de preparación 8: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-hexeno

25



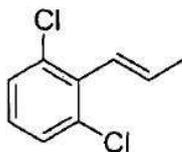
30

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 5, salvo que se usó 6-undecanona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (3,2 g, producción: 40~80%).

35 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,38~1,52(m, 4H), 2,25~2,31(m, 2H), 6,22(dt, $J=15,6\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 6,70(d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,46(m, 3H)

Ejemplo de preparación 9: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno

40



45

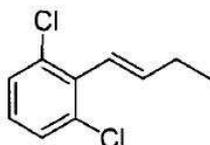
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 1, salvo que se usó 2,6-diclorobencenaldehído en vez de 2-clorobencenaldehído, obteniéndose el compuesto del título (0,4 g, producción: 10~40%).

50

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,98(d, $J=8\text{Hz}$, 3H), 6,23~6,31(m, 1H), 6,40(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 7,05~7,32(m, 3H)

Ejemplo de preparación 10: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno

55



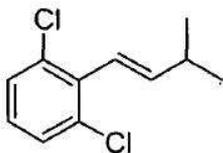
60

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 9, salvo que se usó 3-heptanona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (1,2 g, producción: 10~40%).

65

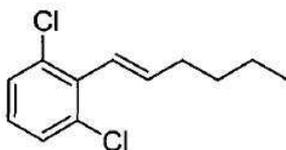
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,17(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 2,30~2,37(m, 2H), 6,29(dt, $J=16,4\text{Hz}$, 6Hz, 1H), 6,37(d, $J=16,4\text{Hz}$, 1H),

7,05~7,32(m, 3H)

Ejemplo de preparación 11: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno

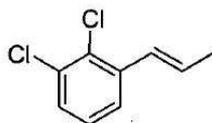
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 9, salvo que se usó 2,6-dimetil-heptan-4-ona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (0,23 g, producción: 10~40%).

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 2,53~2,58(m, 1H), 6,19(dd, $J=16,4\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 6,31(d, $J=16,4\text{Hz}$, 1H), 7,05~7,32(m, 3H)

Ejemplo de preparación 12: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno

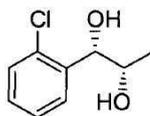
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 9, salvo que se usó 6-undecanona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (0,2 g, producción: 10~40%).

30 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,99(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,14~1,59(m, 4H), 2,30~2,36(m, 2H), 6,24(dt, $J=16\text{Hz}$, 6,6Hz, 1H), 6,38(d, $J=16,4\text{Hz}$, 1H), 7,05~7,33(m, 3H)

Ejemplo de preparación 13: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 1, salvo que se usó 2,3-diclorobencenaldehído en vez de 2-clorobencenaldehído, obteniéndose el compuesto del título (0,2 g, producción: 10~40%).

45 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,94(d, $J=4,8\text{Hz}$, 3H), 6,24(m, 1H), 6,78(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 7,11~7,51(m, 3H)

Ejemplo de preparación 14: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol

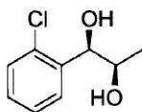
55 Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (1,5 g, Ejemplo de preparación 1) en 30 ml de la mezcla t-BuOH/ H_2O (1:1(V/V)). A 0 °C, se añadieron a dicha mezcla AD-mix- α (Aldrich, Estados Unidos) (13,7 g) y metanosulfonamida ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, 0,76 g, 0,0080 mol), y se agitó durante toda la noche. Una vez completada la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico (Na_2SO_3) y etilacetato (EA). Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO_4), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (1,65 g, producción: 90%).

60 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,20(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,48(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 2,92(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 3,93~3,97(m, 1H), 4,97(t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,51(m, 4H)

65 $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 18,8, 71,5, 74,4, 127,1, 128,1, 128,9, 129,5, 132,6, 138,9

Ejemplo de preparación 15: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol

5



10

15

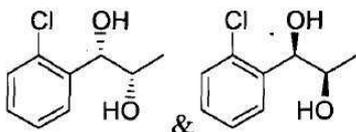
Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (2,5 g, Ejemplo de preparación 1) en 50 ml de la mezcla t-BuOH/H₂O (1:1(V/V)). A 0 °C, se añadieron a dicha mezcla AD-mix-α (Aldrich, Estados Unidos) (23,5 g) y metano-sulfonamida (CH₃SO₂NH₂, 1,27 g, 0,013 mol), y se agitó durante toda la noche. Una vez completada la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico (Na₂SO₃) y etilacetato (EA). Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO₄), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (2,96 g, producción: 90%).

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,20(d, J=6,4Hz, 3H), 2,48(d, J=4,0Hz 1H), 2,92(d, J=4,4Hz, 1H), 3,93~3,97(m, 1H), 4,97(t, J=4,8Hz, 1H), 7,22~7,51(m, 4H)

Ejemplo de preparación 16: Síntesis de la mezcla de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol y 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol

25



30

35

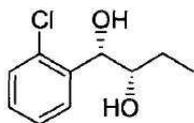
Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (6,53 g, Ejemplo de preparación 1) en 45 ml de la mezcla acetona/t-BuOH/H₂O (5:1:1 V/V). A temperatura ambiente, se añadieron a dicha mezcla N-óxido de N-metilmorfolina (7,51 g) y OsO₄ (0,54 g), y se agitó durante 2-3 horas. Una vez completada la reacción, el producto obtenido se lavó con agua y cloruro de metileno (MC, por sus siglas en inglés). Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO₄), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (6,42 g, producción: 80%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,20(d, J=6,4Hz, 3H), 2,48(d, J=4,0Hz 1H), 2,92(d, J=4,4Hz, 1H), 3,93~3,97(m, 1H), 4,97(t, J=4,8Hz, 1H), 7,22~7,51(m, 4H)

40

Ejemplo de preparación 17: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol

45



50

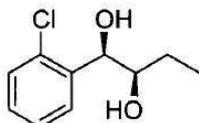
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,36 g, producción: 95%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,01(t, J=7,4Hz, 3H), 1,52~1,65(m, 2H), 2,01(d, J=4,4Hz, 1H), 2,74(d, J=5,2Hz, 1H), 3,69~3,75(m, 1H), 5,05(t, J=5,0Hz, 1H), 7,23~7,54(m, 4H)

55

Ejemplo de preparación 18: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol

60

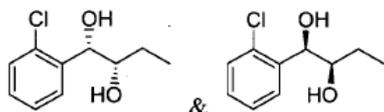


65

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,84 g, producción: 60~95%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,01(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,52~1,65(m, 2H), 2,01(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,69~3,75(m, 1H), 5,05(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,54(m, 4H)

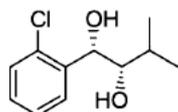
Ejemplo de preparación 19: Síntesis de la mezcla de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (5,1 g, producción: 60~90%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,01(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,52~1,65(m, 2H), 2,01(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,69~3,75(m, 1H), 5,05(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,54(m, 4H)

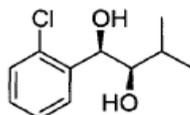
Ejemplo de preparación 20: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 3) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,96 g, producción: 60~90%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,07(t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H), 1,83~1,89(m, 1H), 1,92(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 2,69(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 3,53~3,56(m, 1H), 5,22~5,25(m, 1H), 7,23~7,55(m, 4H)

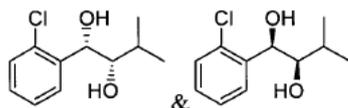
Ejemplo de preparación 21: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 3) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (4,2 g, producción: 60~90%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,07(t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H), 1,82~1,90(m, 1H), 1,93(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 2,79(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3,53~3,57(m, 1H), 5,23~5,25(m, 1H), 7,23~7,54(m, 4H)

Ejemplo de preparación 22: Síntesis de la mezcla de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol

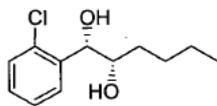


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 3) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,8 g, producción: 60~90%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,07(t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H), 1,83~1,90(m, 1H), 1,92(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 2,69(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 3,53~3,56(m, 1H), 5,22~5,25(m, 1H), 7,23~7,55(m, 4H)

Ejemplo de preparación 23: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol

5



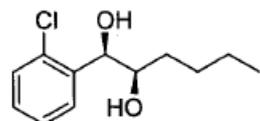
10

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 4) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,37 g, producción: 90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,35~1,65(m, 6H), 2,08(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,78~3,83(m, 1H), 5,04(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,53(m, 4H)

15

Ejemplo de preparación 24: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



20

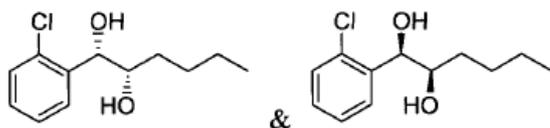
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 4) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (4,2 g, producción: 60~90%).

25

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, $J=6,6\text{Hz}$, 3H), 1,35~1,65(m, 6H), 2,08(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 2,70(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,80~3,83(m, 1H), 5,05(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,24~7,56(m, 4H)

30

Ejemplo de preparación 25: Síntesis de la mezcla de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol y 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



35

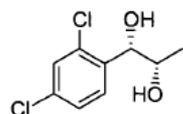
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 4) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (7,9 g, producción: 60~90%).

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,26~1,55(m, 6H), 2,08(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 3,78~3,84(m, 1H), 5,04(t, $J=3,2\text{Hz}$, 1H), 7,24~7,55(m, 4H)

45

Ejemplo de preparación 26: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol



50

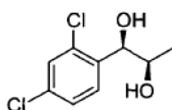
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 5) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,33 g, producción: 60~95%).

55

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,10(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31(dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,40(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,49(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H)

60

Ejemplo de preparación 27: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



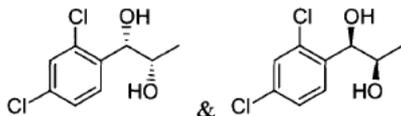
65

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 5) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de

preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,45 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,10(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

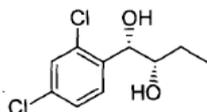
Ejemplo de preparación 28: Síntesis de la mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol y 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 5) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,45 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,10(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

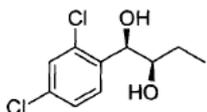
Ejemplo de preparación 29: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,32 g, producción: 90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,02(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 2,07(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

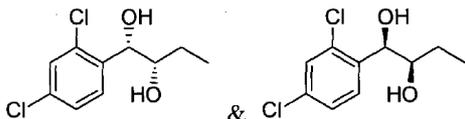
Ejemplo de preparación 30: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,43 g, producción: 60~90%).

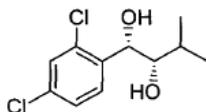
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,02(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 2,07(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

Ejemplo de preparación 31: Síntesis de la mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



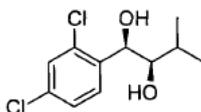
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,33 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,02(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 2,07(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

Ejemplo de preparación 32: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol

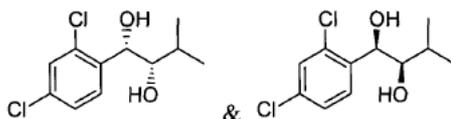
10 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 7) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,25 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 2,35(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

Ejemplo de preparación 33: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol

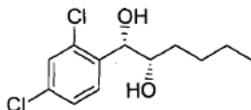
25 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 7) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,36 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 2,35(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

Ejemplo de preparación 34: Síntesis de la mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol

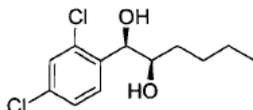
40 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 7) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,26 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 2,35(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

Ejemplo de preparación 35: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol

55 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 8) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (1,1 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,62(m, 2H), 2,05(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

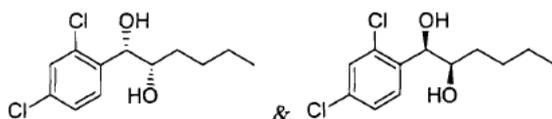
Ejemplo de preparación 36: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol

65 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó

1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 8) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (1,2 g, producción: 60~95%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,62(m, 2H), 2,05(d, J=5,2Hz, 1H), 2,74(d, J=5,2Hz, 1H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, J=4,8Hz, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

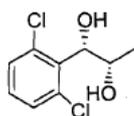
Ejemplo de preparación 37: Síntesis de la mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol y 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 8) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,67 g, producción: 60~95%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,62(m, 2H), 2,05(d, J=5,2Hz, 1H), 2,74(d, J=5,2Hz, 1H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, J=4,8Hz, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

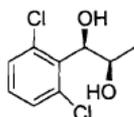
Ejemplo de preparación 38: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 9) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,9 g, producción: 60~90%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,10(d, J=6,4Hz, 3H), 2,72(d, J=2,4Hz, 1H), 3,10(d, J=8,4Hz, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, J=8,8Hz, 1H), 7,18~7,36(m, 3H)

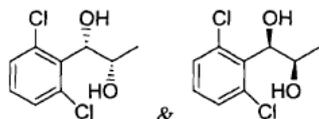
Ejemplo de preparación 39: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 9) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,84 g, producción: 60~90%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,10(d, J=6,4Hz, 3H), 2,72(d, J=2,4Hz, 1H), 3,10(d, J=8,4Hz, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, J=8,8Hz, 1H), 7,18~7,36(m, 3H)

Ejemplo de preparación 40: Síntesis de la mezcla de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol y 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol

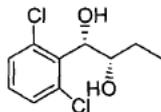


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 9) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,91 g, producción: 60~90%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,10(d, J=6,4Hz, 3H), 2,72(d, J=2,4Hz, 1H), 3,10(d, J=8,4Hz, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, J=8,8Hz, 1H), 7,18~7,36(m, 3H)

Ejemplo de preparación 41: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol

5



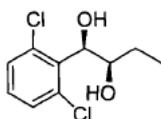
10

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (1,23 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,97(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,26~1,53(m, 2H), 2,64(dd, $J=0,8\text{Hz}$, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,14(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,26(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

15 Ejemplo de preparación 42: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol

20

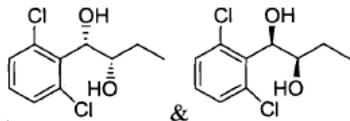


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,96 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,97(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,26~1,53(m, 2H), 2,64(dd, $J=0,8\text{Hz}$, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,14(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,26(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

30 Ejemplo de preparación 43: Síntesis de la mezcla de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol

35

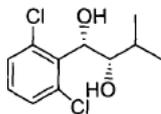


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,86 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,97(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,26~1,53(m, 2H), 2,64(dd, $J=0,8\text{Hz}$, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,14(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,26(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

45 Ejemplo de preparación 44: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol

45



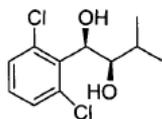
50

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,25 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 2,35(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

60 Ejemplo de preparación 45: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol

60



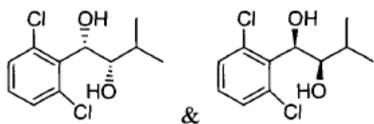
65

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno

(Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,37 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 2,35(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

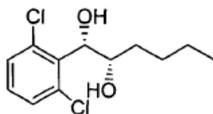
Ejemplo de preparación 46: Síntesis de la mezcla de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,47 g, producción: 60~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 2,35(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

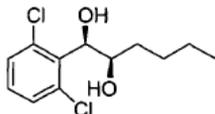
Ejemplo de preparación 47: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,36 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,20~1,31 (m, 4H), 1,45~1,53(m, 2H), 2,61~2,62(m, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,28~4,33(m, 1H), 5,25(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,35(m, 3H)

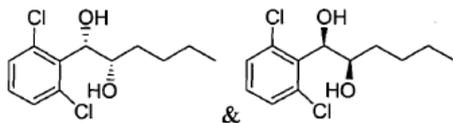
Ejemplo de preparación 48: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,58 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,20~1,31 (m, 4H), 1,45~1,53(m, 2H), 2,61~2,62(m, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,28~4,33(m, 1H), 5,25(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,35(m, 3H)

Ejemplo de preparación 49: Síntesis de la mezcla de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol y 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol

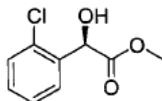


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,62 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,20~1,31 (m, 4H), 1,45~1,53(m, 2H), 2,61~2,62(m, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,28~4,33(m, 1H), 5,25(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,35(m, 3H)

Ejemplo de preparación 50: Síntesis de metil 2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiacetato

5



10

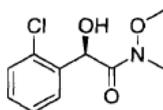
Se mezclaron 15 g de ácido (R)-2-cloromandélico con metanol (CH₃OH, 150 ml) y oxiclورو de fósforo (POCl₃, 0,76ml) en un matraz, mediante agitación, empleando para ello un agitador magnético a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez completada la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico (Na₂SO₃) y etilacetato (EA). Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO₄), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (15,64 g, producción: 95%).

15

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3,59(d, J=5.2, 1H), 3,79(t, J=6.0, 3H), 5,59(d, J= 5,2, 1H), 7,28~7,43(m, 4H)

Ejemplo de preparación 51: Síntesis de 2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilacetamida

20



25

Se disolvió N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (N,O-dimetilhidroxilamina.HCl, 15,2 g) en diclorometano (DCM, 150 ml), y se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo. Después, se añadieron a esa mezcla 77,7 ml de trimetilaluminio 2,0M en hexano, gota a gota, durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de hielo, y se agitó, a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto obtenido. A dicho producto obtenido agitado se le añadió, gota a gota, a temperatura ambiente durante 30 minutos, metil-2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiacetato (15,64 g) disuelto en diclorometano (DCM, 150 ml); se sometió esa mezcla a reflujo durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se enfrió hasta 0 °C el producto obtenido, y se lavó mediante adición lenta, gota a gota, de ácido clorhídrico (HCl, 200 ml). La capa orgánica se lavó con agua destilada y salmuera, se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO₄), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (14,68 g, producción: 82%).

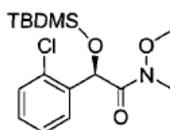
30

35

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3,23(s, 3H), 3,28(s, 3H), 4,33(d, J=6,0Hz, 1H), 5,81(d, J=5,6Hz, 1H), 7,23~7,42(m, 4H)

Ejemplo de preparación 52: Síntesis de 2-(2-clorofenil)-N-metoxi-(R)-2-(t-butildimetilsiloxi)-N-metilacetamida

40



45

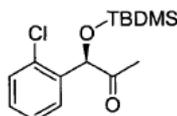
Se disolvió en diclorometano (DCM) la 2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilacetamida (0,81 g, 3,52 mmol) obtenida en el Ejemplo de preparación 51, y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió, lentamente, imedazol [sic] (0,36 g, 5,28 mmol), y se agitó. Se añadió, lentamente, TBDMS-Cl (cloruro de t-butildimetilsililo, 0,79 g, 5,28 mmol). Una vez completada la reacción, se detuvo con H₂O la mezcla de reacción. Se separó y recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml), y se secó sobre MgSO₄. Mediante concentración en condiciones de vacío, se obtuvo el compuesto del título (0,97 g, 80~95%).

50

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ-0,03(s, 3H), 0,14(s, 3H), 0,94(s, 9H), 2,97(s, 3H), 3,02(s, 3H), 5,83(s, 1H), 7,25~7,60(m, 4H)

Ejemplo de preparación 53: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-siloxi)propan-2-ona

55



60

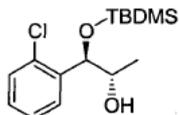
Se disolvió en tetrahidrofurano (THF) la 2-(2-clorofenil)-N-metoxi-(R)-2-(t-butildimetilsiloxi)-N-metilacetamida (0,9 g) obtenida en el Ejemplo de preparación 52, y se enfrió hasta 0 °C. A dicha disolución se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una solución de metil bromuro de magnesio 3,0M (MeMgBr, 2,18ml) en éter, y el producto obtenido se agitó a 0 °C. Una vez completada la reacción, se le añadió éter dietílico. El producto obtenido se lavó con hidrogenosulfato potásico al 10% (p/v) (KHSO₄, 100 ml); después, se lavó de nuevo, con salmuera. La capa orgánica se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO₄), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (0,69 g,

65

producción: 85~95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,3(s, 3H), 0,14(s, 3H), 0,94(s, 9H), 2,18(s, 3H), 5,50(s, 3H), 7,27~7,56(m, 4H)

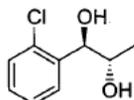
5 **Ejemplo de preparación 54: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-siloxi)-(S)-2-propanol**



15 Se disolvió en éter la 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-siloxi)propan-2-ona (0,14 g) obtenida en el Ejemplo de preparación 53, y se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A dicha disolución se le añadió, lentamente, borohidruro de zinc ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$); el producto obtenido se sometió a agitación. Una vez completada la reacción, se lavó con H_2O el producto obtenido. La capa orgánica se lavó con H_2O , se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO_4), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (0,04 g, producción: 25~33%, cis : trans = 2 : 1).

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,11(s, 3H), 0,11(s, 3H), 0,93(s, 9H), 1,07(d, $J=6,4$ 3H), 2,05(d, $J=6,4$ 1H), 4,01~4,05(m, 1H), 5,18(d, $J=4,0$, 1H), 7,20~7,56(m, 4H)

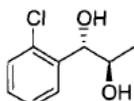
25 **Ejemplo de preparación 55: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R,S)-1,2-propanodiol**



35 El 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-siloxi)-(S)-2-propanol (10,38g) obtenido en el Ejemplo de preparación 54 se disolvió en metanol (CH_3OH , 100 ml), y después, se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. Al producto obtenido se le añadió lentamente, gota a gota, ácido clorhídrico 8M (HCl , 56,2 ml), y después, el producto obtenido se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Una vez completada la reacción, se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ el producto obtenido. Se le añadió lentamente hidróxido sódico 5N (NaOH , 30 ml), y el producto obtenido se sometió a concentración en condiciones de vacío. El producto obtenido se diluyó con etilacetato. La capa orgánica se lavó con agua destilada, se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO_4), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (7,05 g, producción: 60~90%).

40 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,07(d, $J=6,8$, 3H), 2,01 (d, $J=5,6$, 1H), 2,61(s, 1H), 4,21~4,27(m, 1H), 5,24(d, $J=3,6$, 1H), 7,22~7,64(m, 4H)

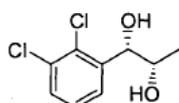
45 **Ejemplo de preparación 56: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S,R)-1,2-propanodiol**



55 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 50~55, salvo que se usó ácido (S)-2-cloromandélico en vez de ácido (R)-2-cloromandélico, obteniéndose el compuesto del título (5,04 g, producción: 84%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,07(d, $J=6,8$, 3H), 2,00(d, $J=5,6$, 1H), 2,54(d, $J=3,6$, 1H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,25(t, $J=3,2$, 1H), 7,22~7,65(m, 4H)

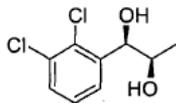
60 **Ejemplo de preparación 57: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol**



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 13) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,9 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,72(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 3,10(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~(m, 3H)

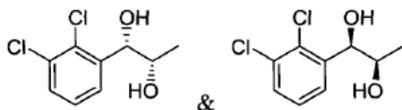
Ejemplo de preparación 58: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 13) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,84 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,72(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 3,10(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~(m, 3H)

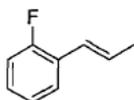
Ejemplo de preparación 59: Síntesis de la mezcla de 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol y 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 16, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 13) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (0,91 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,72(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 3,10(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,36(m, 3H)

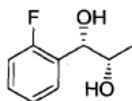
Ejemplo de preparación 60: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-trans-1-propeno



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 1, salvo que se usó 2-fluorobencenaldehído en vez de 2-clorobencenaldehído, obteniéndose el compuesto del título (6,67 g, producción: 61%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,94(d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 6,30~6,38(m, 1H), 6,57(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 7,00~7,41(m, 4H)

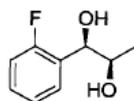
Ejemplo de preparación 61: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2-fluorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 60) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (6,46 g, producción: 78%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,43(d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 2,69(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,90~3,98(m, 1H), 4,78(dd, $J=4,4, 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,04~7,50(m, 4H)

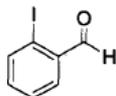
Ejemplo de preparación 62: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2-fluorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 60) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (3,29 g, producción: 79%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,43(d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 2,69(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,90~3,98(m, 1H), 4,78(dd, $J=4,4$, 7,2Hz, 1H), 7,04~7,50(m, 4H)

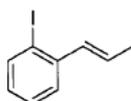
Ejemplo de preparación 63: Síntesis de 2-yodobencenaldehído



En un matraz, se disolvió alcohol 2-yodobencílico (4 g, 17,09 mmol) en diclorometano (MC, 85 ml), y después, se añadió óxido de manganeso (MnO_2 , 14,86 g, 170,92 mmol). El producto de reacción obtenido se agitó en condiciones de reflujo. Una vez completada la reacción, el producto de reacción obtenido se enfrió hasta temperatura ambiente, y después, se filtró y se concentró usando Celite®, obteniéndose el compuesto del título (3,6 g, producción: 91%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,30~7,99(m, 4H), 10,10(s, 1H)

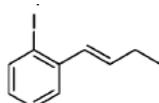
Ejemplo de preparación 64: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-trans-1-propeno



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 1, salvo que se usó 2-yodobencenaldehído (Ejemplo de preparación 63) en vez de 2-clorobencenaldehído, obteniéndose el compuesto del título (3,4 g, producción: 65%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,95(dd, $J=6,8\text{Hz}$, 1,6Hz, 3H), 6,09~6,18(m, 1H), 6,60(dd, $J=15,66\text{Hz}$, 1,8Hz, 1H), 6,89~7,84(m, 4H)

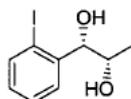
Ejemplo de preparación 65: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-trans-1-buteno



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 64, salvo que se usó 3-heptanona en vez de 3-pentanona, obteniéndose el compuesto del título (8,5 g, producción: 75%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,46(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 2,26~2,34(m, 2H), 6,17(dt, $J=15,6\text{Hz}$, 6,6Hz 1H), 6,57(d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 6,89~7,85(m, 4H)

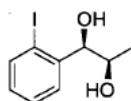
Ejemplo de preparación 66: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 64) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (3,4 g, producción: 88%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,26(br s, 1H), 2,74(br s, 1H), 3,99(t, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 4,81(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 7,01~7,87(m, 4H)

Ejemplo de preparación 67: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol

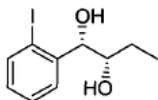


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 15, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 64) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (7,4 g, producción: 84%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,26(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,35(br s, 1H), 2,85(br d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,98(t, $J=6,2\text{Hz}$, 1H), 4,80(dd, $J=5,0$, 4,4Hz, 1H), 7,00~7,87(m, 4H)

Ejemplo de preparación 68: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol

5



10

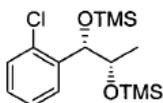
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 14, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 65) en vez de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), obteniéndose el compuesto del título (9,5 g, producción: 84%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,04(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,60~1,71(m, 2H), 2,07(br s, 1H), 2,74(br s, 1H), 3,71~3,76(m, 1H), 4,87(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,01~7,87(m, 4H)

15

Ejemplo de preparación 69: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) propano

20



25

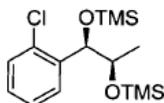
A una solución agitada de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14, 67 g, 0,35 mol) en CH_2Cl_2 (670 ml) se le añadió Et_3N (200 ml, 1,43 mol) y TMSCl (113,9 ml, 0,89 mol) a 0°C bajo N_2 . Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 3 horas a 0°C . La mezcla de reacción se detuvo con H_2O (650 ml) a 0°C . Se separó y recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml), y se secó sobre MgSO_4 . Mediante concentración en condiciones de vacío se obtuvo un producto en bruto. 104,18 g (117,44%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,15(d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H), 3,977~3,918(m, 1H), 4,973(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 7,207~7,165(m, 1H), 7,321~7,245(m, 2H), 7,566~7,543(m, 1H)

30

Ejemplo de preparación 70: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) propano

35



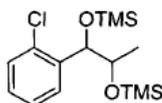
40

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 15) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (8,5 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,15(d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H), 3,977~3,918(m, 1H), 4,973(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 7,21~7,54(m, 4H)

Ejemplo de preparación 71: Preparación de 1-(2-clorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) propano

45



50

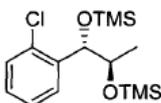
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 6) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (5,2 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,15(d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H), 3,977~3,918(m, 1H), 4,973(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 7,21~7,54(m, 4H)

55

Ejemplo de preparación 72: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) propano

60



65

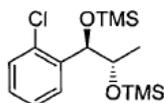
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(S,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 56) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,4 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,15(d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H), 3,977~3,918(m, 1H), 4,973(d, $J=6,4\text{Hz}$,

1H), 7,21~7,54(m,4H)

Ejemplo de preparación 73: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(R,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) propano

5



10

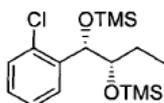
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 55) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,2 g, producción: 90~120%).

15

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,15(d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H), 3,977~3,918(m, 1H), 4,973(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 7,21~7,54(m,4H)

Ejemplo de preparación 74: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) butano

20



25

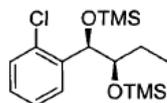
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 17) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,6 g, producción: 90~120%).

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,01(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,52~1,65(m, 2H), 3,69~3,75(m, 1H), 5,05(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,54(m,4H)

Ejemplo de preparación 75: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) butano

35



40

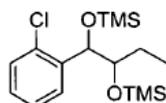
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 18) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,5 g, producción: 90~120%).

45

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,01(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,52~1,65(m, 2H), 3,69~3,75(m, 1H), 5,05(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,54(m,4H)

Ejemplo de preparación 76: Preparación de 1-(2-clorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) butano

50



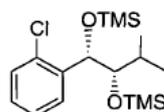
55

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 19) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,0 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,01(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,52~1,65(m, 2H), 3,69~3,75(m, 1H), 5,05(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,54(m,4H)

Ejemplo de preparación 77: Preparación de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano

60

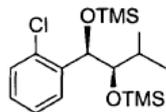


65

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 20) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,7 g, producción: 90~120%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,07(t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H), 1,83~1,89(m, 1H), 3,53~3,56(m, 1H), 5,22~5,25(m, 1H), 7,23~7,55(m,4H)

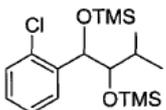
Ejemplo de preparación 78: Preparación de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 21) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, producción: 90~120%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,07(t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H), 1,83~1,89(m, 1H), 3,53~3,56(m, 1H), 5,22~5,25(m, 1H), 7,23~7,55(m,4H)

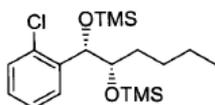
Ejemplo de preparación 79: Preparación de 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 22) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,8 g, producción: 90~120%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,07(t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H), 1,83~1,89(m, 1H), 3,53~3,56(m, 1H), 5,22~5,25(m, 1H), 7,23~7,55(m,4H)

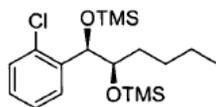
Ejemplo de preparación 80: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 23) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,1 g, producción: 90~120%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,90(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,35~1,65(m, 6H), 3,78~3,83(m, 1H), 5,04(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,53(m,4H)

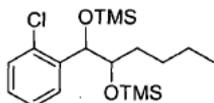
Ejemplo de preparación 81: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 24) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,3 g, producción: 90~120%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,90(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,35~1,65(m, 6H), 3,78~3,83(m, 1H), 5,04(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,53(m,4H)

Ejemplo de preparación 82: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano

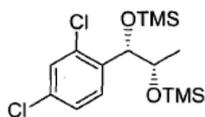


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó

1-(2-clorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 25) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,2 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,90(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,35~1,65(m, 6H), 3,78~3,83(m, 1H), 5,04(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,53(m,4H)

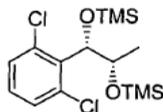
Ejemplo de preparación 83: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 26) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31(dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,40(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,49(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H)

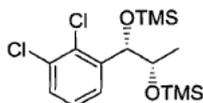
Ejemplo de preparación 84: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 38) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,4 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,13~7,36(m, 3H)

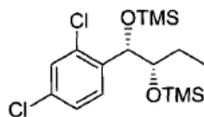
Ejemplo de preparación 85: Preparación de 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 57) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,2 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

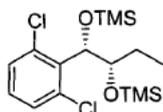
Ejemplo de preparación 86: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-butano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 29) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,1 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,02(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

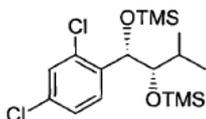
Ejemplo de preparación 87: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-butano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 41) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,8 g, producción: 90~120%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ-0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,97(t, J=7,6Hz, 3H), 1,26~1,53(m, 2H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,26(t, J=8,4Hz, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

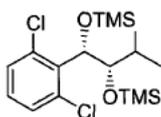
Ejemplo de preparación 88: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-butano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 32) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,7 g, producción: 90~120%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ-0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,00(d, J=6,8Hz, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, J=7,6Hz, 1H), 7,30~7,53(m, 3H)

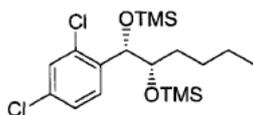
Ejemplo de preparación 89: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-butano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 44) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,3 g, producción: 90~120%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ-0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,00(d, J=6,8Hz, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, J=7,6Hz, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

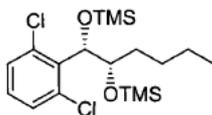
Ejemplo de preparación 90: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-hexano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 90) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,6 g, producción: 90~120%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ-0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,6(m, 2H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, J=4,8Hz, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

Ejemplo de preparación 91: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-hexano

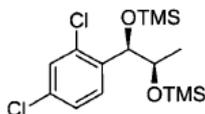


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 47) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,8 g, producción: 90~120%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ-0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,85(t, J=6,7Hz, 3H), 1,20~1,31(m, 4H), 1,45~1,53(m, 2H), 4,28~4,33(m, 1H), 5,25(t, J=8,4Hz, 1H), 7,18~7,35(m, 3H)

Ejemplo de preparación 92: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-propano

5



10

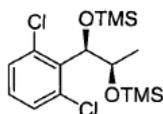
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 27) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,2 g, producción: 90~120%).

15

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

Ejemplo de preparación 93: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-propano

20



25

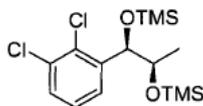
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 39) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,6 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,36(m, 3H)

30

Ejemplo de preparación 94: Preparación de 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-propano

35



40

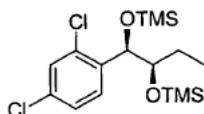
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 58) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,9 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

45

Ejemplo de preparación 95: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-butano

50



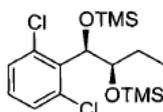
55

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 30) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,6 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,02(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

60

Ejemplo de preparación 96: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-butano



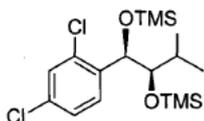
65

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 42) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,3 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,97(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,26~1,53(m, 2H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,26(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

5 **Ejemplo de preparación 97: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano**

10



15

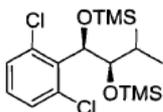
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 33) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,5 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,53(m, 3H)

20

Ejemplo de preparación 98: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano

25



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 45) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,4 g, producción: 90~120%).

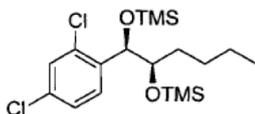
30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

35

Ejemplo de preparación 99: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano

40



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 36) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,6 g, producción: 90~120%).

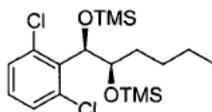
45

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,62(m, 2H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

50

Ejemplo de preparación 100: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano

55



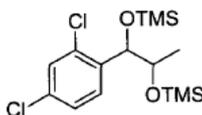
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 48) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,3 g, producción: 90~120%).

60

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,85(t, $J=6,7\text{Hz}$, 3H), 1,20~1,31(m, 4H), 1,45~1,53(m, 2H), 4,28~4,33(m, 1H), 5,25(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,35(m, 3H)

65

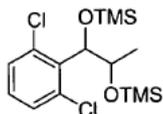
Ejemplo de preparación 101: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 28) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,6 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

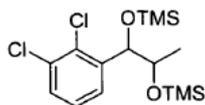
Ejemplo de preparación 102: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 40) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,1 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,36(m, 3H)

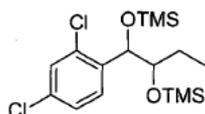
Ejemplo de preparación 103: Preparación de 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 59) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,7 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

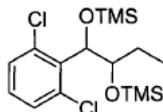
Ejemplo de preparación 104: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 31) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,9 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,02(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

Ejemplo de preparación 105: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano

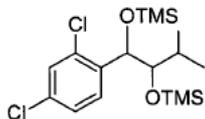


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 43) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,1 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,97(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,26~1,53(m, 2H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,26(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

Ejemplo de preparación 106: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano

5



10

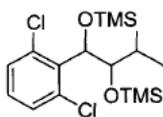
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 34) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,7 g, producción: 90~120%).

15

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,53(m, 3H)

Ejemplo de preparación 107: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilaniloxy)-butano

20



25

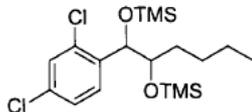
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 46) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,6 g, producción: 90~120%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

30

Ejemplo de preparación 108: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxy)-hexano

35



40

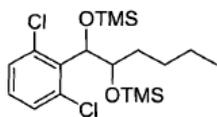
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 37) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,7 g, producción: 90~120%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,62(m, 2H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

45

Ejemplo de preparación 109: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxy)-hexano

50



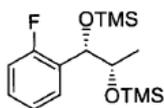
55

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 49) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,2 g, producción: 90~120%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 0,85(t, $J=6,7\text{Hz}$, 3H), 1,20~1,31(m, 4H), 1,45~1,53(m, 2H), 4,28~4,33(m, 1H), 5,25(t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,35(m, 3H)

Ejemplo de preparación 110: Preparación de 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxy)-propano

60



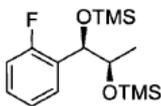
65

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 61) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol

(Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,8 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,15(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,90~3,98(m, 1H), 4,78(dd, $J=4,4$, 7,2Hz, 1H), 7,04~7,50(m, 4H)

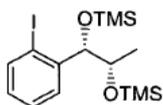
Ejemplo de preparación 111: Preparación de 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 62) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,5 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,15(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,90~3,98(m, 1H), 4,78(dd, $J=4,4$, 7,2Hz, 1H), 7,04~7,50(m, 4H)

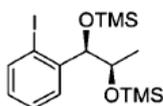
Ejemplo de preparación 112: Preparación de 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 66) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,1 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,27(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,99(t, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 4,81(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 7,01~7,87(m, 4H)

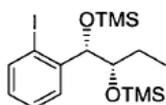
Ejemplo de preparación 113: Preparación de 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 67) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,8 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,26(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,98(t, $J=6,2\text{Hz}$, 1H), 4,88(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,00~7,87(m, 4H)

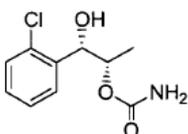
Ejemplo de preparación 114: Preparación de 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 69, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 68) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,3 g, producción: 90~120%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,053(s, 9H), 0,044(s, 9H), 1,04(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,60~1,71(m, 2H), 3,71~3,76(m, 1H), 4,87(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,01~7,87(m, 4H)

Ejemplo 1: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato(1)



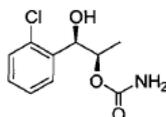
A una solución agitada de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo) propano en bruto (ejemplo de preparación 69,

104 g, 0,31 mol) en tolueno (670 ml) se le añadió clorosulfonilisocianato (62,5 ml, 0,71 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua helada, y después, se agitó con H₂O fría adicional (500 ml) durante 2 horas. Tras separación de la capa orgánica, se ajustó, con NaHCO₃ saturado (400 ml), el pH de la capa acuosa, a un pH de 2~3, y se extrajo dicha capa con EtOAc (300 ml x3). La capa de EtOAc se lavó con NaHCO₃ saturado (500 ml) y con H₂O (500 ml). La fase orgánica se trató con carbón activado durante 1,5 horas. La fase orgánica se filtró con Celite®, y se secó sobre MgSO₄. Mediante filtración y concentración en condiciones de vacío se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (producción: 85% (71,1 g), ee (extracto en éter) = 99,9%, PF (punto de fusión) = 83~84 °C, [α]_D²⁰ = +57,8 (c=0,25, MeOH))

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J=6,4, 3H), 2,91(d, J=4,8, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,06~5,09(m, 1H), 5,18~5,21(m, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,55(dd, J=1,6, J=7,8, 1H)

¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ16,4, 73,1, 75,0, 127,0, 128,4, 129,1, 129,5, 132,7, 138,0, 156,6

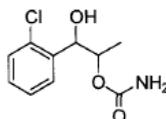
5 Ejemplo 2: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-propil-(R)-2-carbamato(2)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 70) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (5,7 g, producción: 60~90%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J=6,4, 3H), 2,91(d, J=4,8, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,06~5,09(m, 1H), 5,18~5,21(m, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,55(dd, J=1,6, J=7,8, 1H)

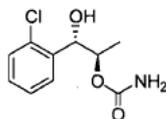
30 Ejemplo 3: Preparación de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-2-propil-2-carbamato(3)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 71) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (3,8 g, producción: 60~90%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J=6,4, 3H), 2,91(d, J=4,8, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,06~5,09(m, 1H), 5,18~5,21(m, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,55(dd, J=1,6, J=7,8, 1H)

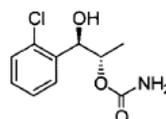
45 Ejemplo 4: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-2-propil-(R)-2-carbamato(4)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(S,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 72) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, producción: 60~90%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J=6,4, 3H), 2,91(d, J=4,8, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,06~5,09(m, 1H), 5,18~5,21(m, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,55(dd, J=1,6, J=7,8, 1H)

60 Ejemplo 5: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-propil-(S)-2-carbamato(5)



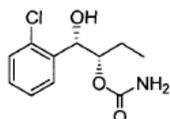
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-

(R,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 73) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,3 g, producción: 60~90%).

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,24(d, $J=6,4$, 3H), 2,91(d, $J=4,8$, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,06~5,09(m, 1H), 5,18~5,21(m, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,55(dd, $J=1,6$, $J=7,8$, 1H)

Ejemplo 6: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-butil-(S)-2-carbamato(6)

10

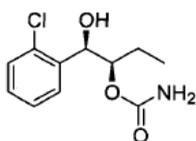


15 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 74) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,6 g, producción: 60~90%).

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,57~1,73(m, 2H), 3,01(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 4,74(br s, 2H), 4,95(dt, $J = 7,2$, 8,8Hz, 1H), 5,23(t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,54(m, 4H)

Ejemplo 7: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-butil-(R)-2-carbamato(7)

25



30

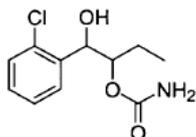
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 75) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,5 g, producción: 60~90%).

35

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,94(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,53~1,73(m, 2H), 2,92(s, 1H), 4,78(br s, 2H), 4,91~4,96(m, 1H), 5,22(d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 7,20~7,54(m, 4H)

Ejemplo 8: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-butil-2-carbamato(8)

40



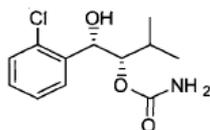
45

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 76) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,9 g, producción: 60~90%).

50 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,97(t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,58~1,74(m, 2H), 2,94(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,69(br s, 2H), 4,94~4,99(m, 1H), 5,24(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,56(m, 4H)

Ejemplo 9: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butil-(S)-2-carbamato(9)

55

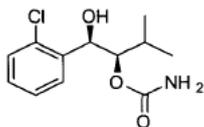


60 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 77) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 60~90%).

65 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,01(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 1,09(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,06(m, 1H), 2,75(d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 1H), 4,58(br s, 2H), 4,85~4,88(m, 1H), 5,34~5,37(m, 1H), 7,22~7,33(m, 2H), 7,35~7,37(m, 1H), 7,51~7,53(m, 1H)

Ejemplo 10: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-3-metil-butil-(R)-2-carbamato(10)

5



10

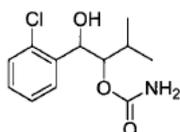
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 78) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,6 g, producción: 60~90%).

15

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,01(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 1,09(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,06(m, 1H), 2,73(d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 1H), 4,57(br s, 2H), 4,85~4,88(m, 1H), 5,34~5,37(m, 1H), 7,24~7,30(m, 2H), 7,35~7,37(m, 1H), 7,51~7,53(m, 1H)

Ejemplo 11: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato(11)

20



25

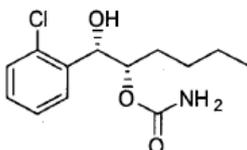
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 79) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 60~90%).

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,09(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,08(m, 1H), 2,76(d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 4,59(br s, 2H), 4,87(dd, $J=7,2\text{Hz}$, 4,4Hz, 1H), 5,36(t, $J=4,6$, 1H), 7,23~7,54(m, 4H)

Ejemplo 12: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-hexil-(S)-2-carbamato(12)

35



40

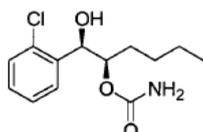
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 80) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,3 g, producción: 60~90%).

45

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,88(t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,33~1,42(m, 4H), 1,53~1,71(m, 2H), 2,89(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H) 4,64(br s, 2H), 5,04(dt, $J = 5,0, 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,20(t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,55(m, 4H)

Ejemplo 13: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-hexil-(R)-2-carbamato(13)

50



55

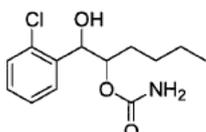
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 81) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,2 g, producción: 60~90%).

60

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,89(dd, $J=5\text{Hz}$, 3H), 1,28~1,43(m, 4H), 1,52~1,58(m, 1H), 1,65~1,72(m, 1H), 2,90(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,64(br s, 2H), 5,01~5,06(m, 1H), 5,22(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,56(m, 4H)

Ejemplo 14: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-hexil-2-carbamato(14)

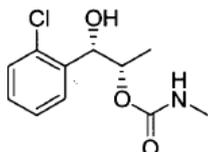
65



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 82) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,1 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,88(dd, $J=5\text{Hz}$, 3H), 1,31~1,43(m, 4H), 1,63~1,70(m, 1H), 1,52~1,60(m, 1H), 3,06(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,75(br s, 2H), 5,00~5,05(m, 1H), 5,21(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

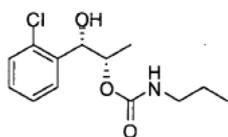
Ejemplo 15: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(S)-2-N-metilcarbamato(15)



Se introdujeron en un matraz y agitaron a temperatura ambiente el 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (2,4 g) obtenido en el Ejemplo de preparación 14, tetrahidrofurano (THF, 12 ml), y carbonildiimidazol (CDI, 3,12 g). Tras 3 horas aproximadamente, se añadió a esa mezcla solución de metilamina (CH_3NH_2 , 4 ml (33% en EtOH)). Una vez completada la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución de HCl 1M y etilacetato (EA). La capa orgánica separada se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO_4), se filtró, y se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (1,6 g, producción: 51%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,03~1,25(m, 3H), 2,76(s, 3H), 3,34(s, 1H), 4,80(br s 1H), 5,04(t, $J=12,5\text{Hz}$, 1H), 5,14(s, 1H), 7,20~7,53(m, 4H)

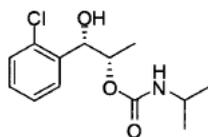
Ejemplo 16: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(S)-2-N-propilcarbamato(16)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 15, salvo que se usó propilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (0,79 g, producción: 25%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,20(d, $J=5,96\text{Hz}$, 3H), 1,49(dd, $J=14,2\text{Hz}$, 2H), 3,11(d, $J=6,28\text{Hz}$, 2H), 3,34(s, 1H), 4,84(br s, 1H), 5,05(t, $J=5,88\text{Hz}$, 1H), 5,14(s, 1H), 7,22~7,53(m, 4H)

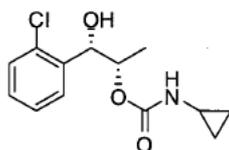
Ejemplo 17: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(R)-2-N-isopropilcarbamato(17)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 15, salvo que se usó isopropilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,5 g, producción: 41%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,14(dd, $J=6,5\text{Hz}$, 6H), 1,19(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,21(s, 1H), 3,73~3,82(m, 1H), 4,59(br s, 1H), 5,01~5,07(m, 1H), 5,14(t, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 7,20~7,53(m, 4H)

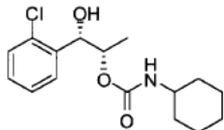
Ejemplo 18: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato(18)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 15, salvo que se usó ciclopropilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (2,2 g, producción: 43%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,50~0,56(m, 2H), 0,74(d, $J=7,21\text{Hz}$, 2H), 1,25(s, 3H), 2,56~2,61(m, 1H), 3,72(s, 1H), 4,98(br s, 1H), 5,05~5,11(m, 1H), 7,16(s, 1H), 7,23~7,54(m, 4H)

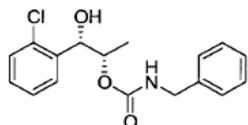
Ejemplo 19: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(R)-2-N-ciclohexil carbamato(19)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 15, salvo que se usó ciclohexilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,1 g, producción: 26%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,06~1,40(m, 7H), 1,56~1,61(m, 2H), 1,69~1,71(m, 2H), 1,87~1,94(m, 2H), 3,19(d, $J=4,32\text{Hz}$, 1H), 3,45(s, 1H), 4,64(br s 1H), 5,02~5,07(m, 1H), 5,14(t, $J=6,08\text{Hz}$, 1H) 7,20~7,53(m, 4H)

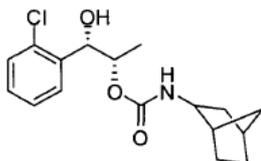
Ejemplo 20: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(S)-2-N-bencil carbamato(20)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 15, salvo que se usó bencilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,2 g, producción: 18%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(d, $J=10\text{Hz}$, 3H), 3,12(d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4,37(d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5,12~5,19(m, 3H), 7,15~7,56(m, 9H)

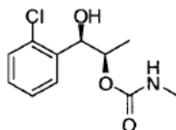
Ejemplo 21: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(S)-2-N-biciclo[2,2,1]heptanocarbamato(21)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 15, salvo que se usó 2-aminonorbornano en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 32%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,08~1,35(m, 9H), 1,65(br s, 1H), 1,75~1,71(m, 1H), 2,14~2,24(m, 1H), 2,27~2,30(m, 1H), 3,23~3,29(m, 1H), 3,47~3,52(m, 1H), 4,67(br s, 1H), 5,01~5,09(m, 1H), 5,12~5,18(m, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

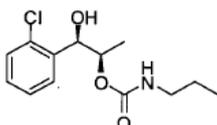
Ejemplo 22: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxiopropil-(R)-2-N-metilcarbamato(22)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 15, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 15) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (3,36 g, producción: 60%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,20(d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 2,80(d, $J=4,8\text{Hz}$, 3H), 3,20(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,75(br s, 1H), 5,03~5,09(m, 1H), 5,14~5,17(m, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

Ejemplo 23: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxiopropil-(R)-2-N-propilcarbamato(23)

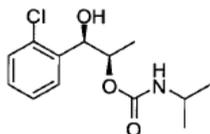


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 22, salvo que se usó propilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (3,1 g, producción: 53%).

5 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,92(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,21(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,51(m, 2H), 3,09~3,14(m, 2H), 3,28(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,82(br s, 1H), 5,03~5,09(m, 1H), 5,14~5,17(m, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

Ejemplo 24: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-propil-(R)-2-N-isopropilcarbamato(24)

10

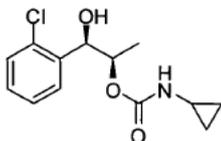


15 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 22, salvo que se usó isopropilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (0,16 g, producción: 27%).

20 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,88~1,16(m, 6H), 1,19~1,26(m, 3H), 3,34(s, 1H), 3,71~3,78(m, 1H), 4,62(br s, 1H), 5,03(t, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 5,13(d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 7,20~7,53(m, 4H)

Ejemplo 25: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-propil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato(25)

25

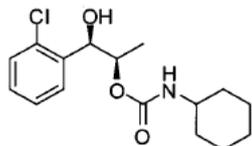


30 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 22, salvo que se usó ciclopropilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (3,7 g, producción: 60%).

35 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,49~0,54(m, 2H), 0,74(d, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 1,22(s, 3H), 2,55~2,60(m, 1H), 3,16(s, 1H), 5,00(s, 1H), 5,04~5,11(m, 1H), 5,16(s, 1H), 7,23~7,54(m, 4H)

Ejemplo 26: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-propil-(R)-2-N-ciclohexil carbamato(26)

40

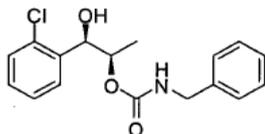


45 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 22, salvo que se usó ciclohexilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,9 g, producción: 28%).

50 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,05~1,38(m, 8H), 1,58~1,70(m, 3H), 1,85~1,95(m, 2H), 3,39~3,47(m, 1H), 3,56(s, 1H), 4,79(br s, 1H), 5,01~5,07(m, 1H), 5,14(t, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,20~7,54(m, 4H)

Ejemplo 27: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-propil-(R)-2-N-bencilcarbamato(27)

50

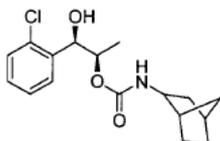


55 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 22, salvo que se usó bencilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (0,52 g, producción: 19%).

60 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,25(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,64(s, 1H), 3,13(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,37(d, $J=5,6\text{Hz}$, 2H), 5,12~5,19(m, 2H), 7,23~7,55(m, 9H)

Ejemplo 28: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-propil-(R)-2-N-biciclo[2,2,1]heptanocarbamato(28)

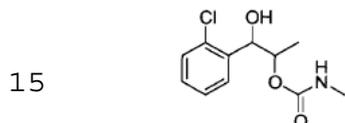
65



5 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 22, salvo que se usó 2-aminonorborno en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 20~50%).

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,08~1,35(m, 9H), 1,65(br s, 1H), 1,75~1,71(m, 1H), 2,14~2,24(m, 1H), 2,27~2,30(m, 1H), 3,23~3,29(m, 1H), 3,47~3,52(m, 1H), 4,67(br s, 1H), 5,01~5,09(m, 1H), 5,12~5,18(m, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

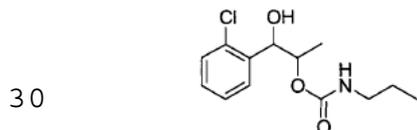
Ejemplo 29: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2- N-metilcarbamato(29)



20 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 15, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 16) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (2,6 g, producción: 45%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2,81(d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 3,14(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,72(br s, 1H), 5,07(dd, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,16(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,56(m, 4H)

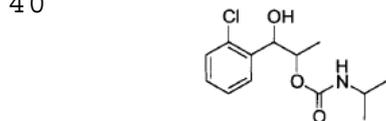
25 **Ejemplo 30: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2- N-propilcarbamato(30)**



35 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 29, salvo que se usó propilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,0 g, producción: 17%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,92(t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,21(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,53(dd, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3,13(dd, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3,28(d, 1H), 4,82(s, 1H), 5,06(dd, $J=7\text{Hz}$, 1H), 5,16(t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 7,21~7,56(m, 4H)

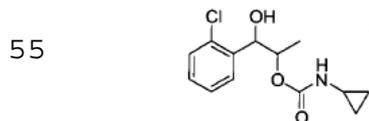
40 **Ejemplo 31: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2- N-isopropilcarbamato(31)**



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 29, salvo que se usó isopropilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (0,54 g, producción: 16%).

50 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,16(dd, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1,21(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 3,23(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3,75~3,84(m, 1H), 4,61(br s, 1H), 5,06(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,16(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,56(m, 4H)

Ejemplo 32: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2- N-ciclopropilcarbamato(32)

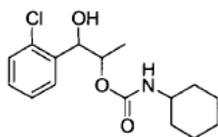


60 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 29, salvo que se usó ciclopropilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,0 g, producción: 17%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,50(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 0,77(t, $J=3\text{Hz}$, 2H), 1,12(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2,53~2,59(m, 1H), 3,22(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,08(dd, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,15(s, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

65 **Ejemplo 33: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2- N-ciclohexilcarbamato(33)**

5

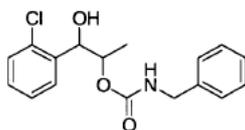


10 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 29, salvo que se usó ciclohexilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (2,2 g, producción: 33%).

15 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,07~1,17(m, 3H), 1,21(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,29~1,42(m, 3H), 1,72(dd, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1,92(dd, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3,26(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 3,46(t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,68(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,07(dd, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,16(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

Ejemplo 34: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2- N-bencilcarbamato(34)

20

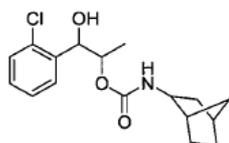


25 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 29, salvo que se usó bencilamina en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,3 g, producción: 19%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,25(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 3,16(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,36(d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5,14(dd, $J=6\text{Hz}$, 3H), 7,23~7,56(m, 9H), producción: 19% (1,3 g)

Ejemplo 35: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2- N-biciclo[2,2,1]heptanocarbamato(35)

35

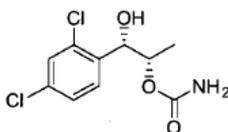


40 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 29, salvo que se usó 2-aminonorborno en vez de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 20~50%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,08~1,35(m, 9H), 1,65(br s, 1H), 1,75~1,71(m, 1H), 2,14~2,24(m, 1H), 2,27~2,30(m, 1H), 3,23~3,29(m, 1H), 3,47~3,52(m, 1H), 4,67(br s, 1H), 5,01~5,09(m, 1H), 5,12~5,18(m, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

Ejemplo 36: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(S)-2-carbamato(36)

50

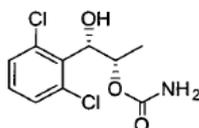


55 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 83) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,8 g, producción: 60~90%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 4,16(br t, 1H), 4,96(br t, 3H), 5,07(t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,52(m, 3H)

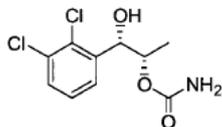
Ejemplo 37: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(S)-2- carbamato(37)

65



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 84) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,6 g, producción: 60~90%)

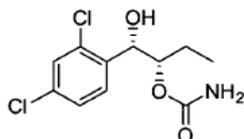
5 **Ejemplo 38: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-propil-(S)-2- carbamato(38)**



15 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 85) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,4 g, producción: 60~90%).

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 3,66(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

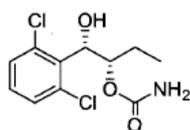
25 **Ejemplo 39: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxi-4-propil-(S)-2- carbamato(39)**



35 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 86) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,3 g, producción: 60~90%).

40 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,58~1,74(m, 2H), 2,98(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H) 4,68(br s, 2H), 5,59(dt, $J = 5,2, 8,8\text{Hz}$, 1H), 5,19(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

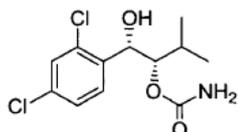
45 **Ejemplo 40: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxi-4-propil-(S)-2- carbamato(40)**



55 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 87) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 60~90%).

60 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,92(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,30~1,38(m, 1H), 1,57~1,64(m, 1H), 3,74(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,80(br s, 2H), 5,40~5,50(m, 2H), 7,17~7,34(m, 3H)

65 **Ejemplo 41: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butil-(S)-2-carbamato(41)**

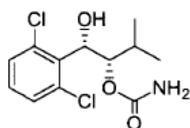


75 Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 88) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,9 g, producción: 60~90%).

80 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

85 **Ejemplo 42: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butil-(S)-2-carbamato(42)**

5



10

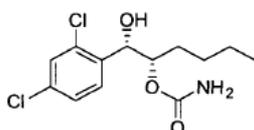
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 89) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, producción: 60~90%).

15

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,16~7,33(m, 3H)

Ejemplo 43: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxihexil-(S)-2- carbamato(43)

20



25

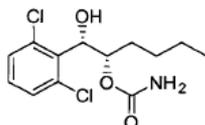
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 90) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,2 g, producción: 60~90%).

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,89(t, $J = 3,6\text{Hz}$, 3H), 1,28~1,42(m, 4H), 1,52-1,59(m, 1H), 1,64~1,71(m, 1H), 2,98(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 4,67(br s, 2H), 4,96~5,00(m, 1H), 5,17(t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,49(m 3H)

Ejemplo 44: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxihexil-(S)-2- carbamato(44)

35



40

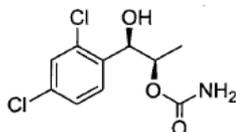
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 91) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,1 g, producción: 60~90%).

45

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,84(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,20~1,35(m, 4H), 1,36~1,41(m, 1H), 1,59~1,63(m, 1H), 3,71(d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 4,74(br s, 2H), 5,40~5,44(m, 1H), 5,52~5,57(m, 1H), 7,17~7,35(m 3H)

Ejemplo 45: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxiopropil-(R)-2- carbamato(45)

50



55

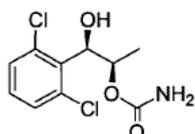
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 92) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,2 g, producción: 60~90%).

60

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 4,16(br t, 1H) 4,96(br t, 3H), 5,07(t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,52(m, 3H)

Ejemplo 46: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-1-hidroxiopropil-(R)-2- carbamato(46)

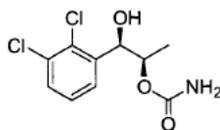
65



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 93) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 3,66(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

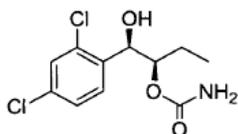
Ejemplo 47: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-propil-(R)-2-carbamato(47)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 94) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,0 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 3,66(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

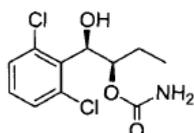
Ejemplo 48: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-butil-(R)-2-carbamato(48)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 95) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,3 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,58~1,74(m, 2H), 2,98(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H) 4,68(br s, 2H), 5,59(dt, $J = 5,2, 8,8\text{Hz}$, 1H), 5,19(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

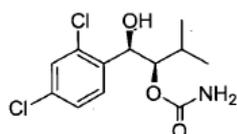
Ejemplo 49: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-1-hidroxi-2-butil-(R)-2-carbamato(49)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 96) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,5 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,92(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,30~1,38(m, 1H), 1,57~1,64(m, 1H), 3,74(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,80(br s, 2H), 5,40~5,50(m, 2H), 7,17~7,34(m, 3H)

Ejemplo 50: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxi-3-metil-butil-(R)-2-carbamato(50)

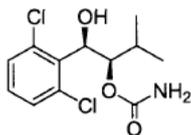


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 97) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,8 g, producción:

60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

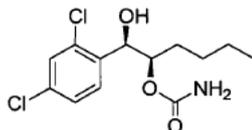
Ejemplo 51: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-1-hidroxi-3-metil-butil-(R)-2-carbamato(51)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 98) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,6 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,16~7,33(m, 3H)

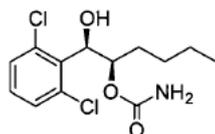
Ejemplo 52: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxihexil-(R)-2-carbamato(52)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 99) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,5 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,89(t, $J = 3,6\text{Hz}$, 3H), 1,28~1,42(m, 4H), 1,52~1,59(m, 1H), 1,64~1,71(m, 1H), 2,98(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 4,67(br s, 2H), 4,96~5,00(m, 1H), 5,17(t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,49(m 3H)

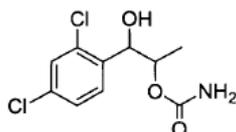
Ejemplo 53: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-1-hidroxihexil-(R)-2-carbamato(53)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 100) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, producción: 60~90%).

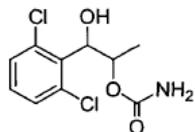
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,84(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,20~1,35(m, 4H), 1,36~1,41(m, 1H), 1,59~1,63(m, 1H), 3,71(d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 4,74(br s, 2H), 5,40~5,44(m, 1H), 5,52~5,57(m, 1H), 7,17~7,35(m 3H)

Ejemplo 54: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato(54)



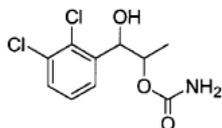
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 101) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 4,16(br t, 1H) 4,96(br t, 3H), 5,07(t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,52(m, 3H)

Ejemplo 55: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato(55)

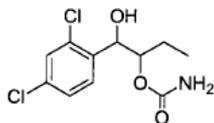
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 102) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 3,66(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H).

Ejemplo 56: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato(56)

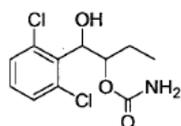
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 103) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,6 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 3,66(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

Ejemplo 57: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxibutil-2-carbamato(57)

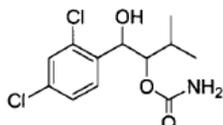
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 104) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,58~1,74(m, 2H), 2,98(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,59(dt, $J = 5,2, 8,8\text{Hz}$, 1H), 5,19(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

Ejemplo 58: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxibutil-2-carbamato(58)

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 105) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,4 g, producción: 60~90%).

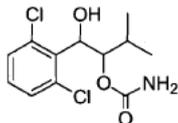
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,92(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,30~1,38(m, 1H), 1,57~1,64(m, 1H), 3,74(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,80(br s, 2H), 5,40~5,50(m, 2H), 7,17~7,34(m, 3H)

Ejemplo 59: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxil-3-metil-butil-2-carbamato(59)

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 106) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,9 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

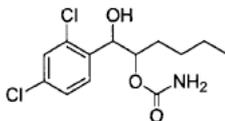
Ejemplo 60: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato(60)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 107) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,16~7,33(m, 3H)

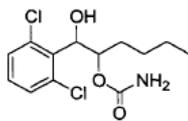
Ejemplo 61: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-hexil-2-carbamato(61)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 108) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,6 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,89(t, $J = 3,6\text{Hz}$, 3H), 1,28~1,42(m, 4H), 1,52~1,59(m, 1H), 1,64~1,71(m, 1H), 2,98(d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 4,67(br s, 2H), 4,96~5,00(m, 1H), 5,17(t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,49(m 3H)

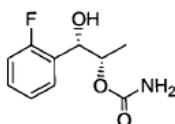
Ejemplo 62: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-hexil-2-carbamato(62)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 109) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,5 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,84(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,20~1,35(m, 4H), 1,36~1,41(m, 1H), 1,59~1,63(m, 1H), 3,71(d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 4,74(br s, 2H), 5,40~5,44(m, 1H), 5,52~5,57(m, 1H), 7,17~7,35(m 3H)

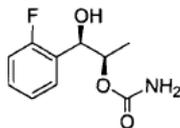
Ejemplo 63: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(S)-1-hidroxi-propil-(S)-2-carbamato(63)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 110) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,8 g, producción: 60~90%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,19(d, $J=5,2\text{Hz}$, 3H), 2,93(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,71(br s, 2H), 4,99~5,06(m, H), 7,04~7,48(m, 4H)

5 **Ejemplo 64: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(R)-1-hidroxiopropil-(R)-2-carbamato(64)**



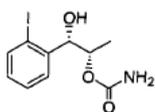
10

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 111) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,6 g, producción: 60~90%).

15

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,19(d, $J=5,2\text{Hz}$, 3H), 2,93(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,71(br s, 2H), 4,99~5,06(m, H), 7,04~7,48(m, 4H)

20 **Ejemplo 65: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxiopropil-(S)-2-carbamato(65)**



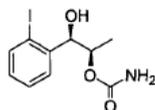
25

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 112) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,2 g, producción: 60~90%).

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,09(br s, 1H), 4,83(br s, 2H), 5,00~5,10(m, 2H), 7,00~7,76(m, 4H)

35 **Ejemplo 66: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(R)-1-hidroxiopropil-(R)-2-carbamato(66)**



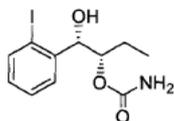
40

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 113) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (1,7 g, producción: 60~90%).

45

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,95(d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,01~5,11(m, 2H), 7,01~7,86(m, 4H)

50 **Ejemplo 67: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato(67)**



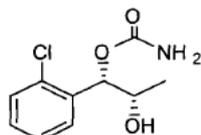
55

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1, salvo que se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 114) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-bis-trimetilsilaniloxi) propano (Ejemplo de preparación 69), obteniéndose el compuesto del título (2,1 g, producción: 60~90%).

60

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 3,09(br s, 1H), 4,83(br s, 2H), 5,00~5,10(m, 2H), 7,00~7,76(m, 4H)

65 **Ejemplo 68: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1-carbamato(68)**

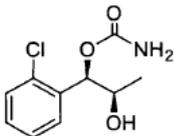


65

5 Se introdujeron en un matraz y agitaron a temperatura ambiente el 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (2,33 g, Ejemplo de preparación 14) obtenido en el Ejemplo de preparación 14, tetrahidrofurano (THF, 12 ml), y carbonildiimidazol (CDI, 3,04 g). Tras 3 horas aproximadamente, se añadió a esa mezcla solución de amoníaco (NH₄OH, 4 ml). Una vez completada la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución de HCl 1M y etilacetato (EA). La capa orgánica separada se deshidrató con sulfato magnésico anhidro (MgSO₄), se filtró, y se concentró en
10 condiciones de presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (0,28 g, producción: 10~30%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,13(d, J = 4,4Hz, 1H), 4,12~4,16(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,98(d, J = 5,6Hz, 1H), 7,24~7,43(m, 4H)

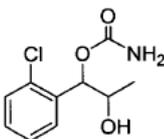
15 **Ejemplo 69: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1-carbamato(69)**



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 15) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,77 g, producción: 16%).

25 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J = 6,4Hz, 3H), 2,04(d, J = 4,8Hz, 1H), 4,11~4,18(m, 1H), 4,74(br s, 2H), 6,00(d, J = 5,6Hz, 1H), 7,24~7,43(m, 4H)

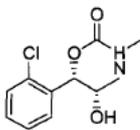
30 **Ejemplo 70: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato(70)**



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 16) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,16 g, producción: 10~30%).

40 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J = 6,4Hz, 3H), 2,04(d, J = 4,8Hz, 1H), 4,11~4,18(m, 1H), 4,74(br s, 2H), 6,00(d, J = 5,6Hz, 1H), 7,24~7,43(m, 4H)

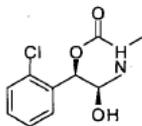
45 **Ejemplo 71: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1-N-metilcarbamato(71)**



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 15, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,70 g, producción: 10~30%).

55 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,21(d, J=6,4Hz, 3H), 2,80(d, J=4,8Hz, 3H), 3,12(s, 1H), 4,09~4,16(m, 1H), 4,86(br s, 1H), 5,99(d, J=6,0Hz, 1H), 7,23~7,40(m, 4H)

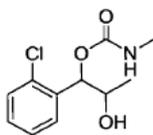
60 **Ejemplo 72: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1-N-metilcarbamato(72)**



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 22, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,69 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,80(d, $J=4,8\text{Hz}$, 3H), 3,12(s, 1H), 4,09~4,16(m, 1H), 4,86(br s, 1H), 5,99(d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,40(m, 4H)

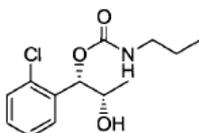
5 **Ejemplo 73: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1- N- metilcarbamato(73)**



15 Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 29, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,73 g, producción: 10~30%).

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2,15(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 2,81(d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 4,12(dd, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,83(br s, 1H), 6,00(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,41(m, 4H)

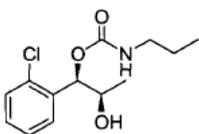
20 **Ejemplo 74: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1- N-propilcarbamato(74)**



30 Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 16, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,15 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,91(t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,22(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,52(dd, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,23(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 3,09~3,21(m, 2H), 4,09~4,17(m, 1H), 4,93(s, 1H), 5,99(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,47(m, 4H)

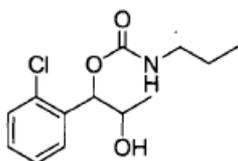
35 **Ejemplo 75: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1- N-propilcarbamato(75)**



45 Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 23, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,04 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,22(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,52(dd, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,23(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 3,09~3,21(m, 2H), 4,09~4,17(m, 1H), 4,93(s, 1H), 5,99(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,47(m, 4H)

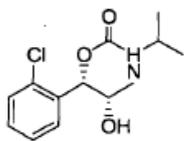
50 **Ejemplo 76: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1- N-propilcarbamato(76)**



60 Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 30, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,15 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,91(t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,22(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,52(dd, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,23(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 3,09~3,21(m, 2H), 4,09~4,17(m, 1H), 4,93(s, 1H), 5,99(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,47(m, 4H)

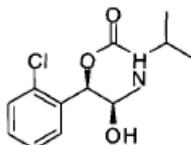
60 **Ejemplo 77: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1- N-isopropilcarbamato(77)**



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 17, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,42 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,10(d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H), 1,15~1,19(m, 6H), 2,41(s, 1H), 3,76~4,08(m, 1H), 4,34(s, 1H), 4,83(br s 1H), 5,95(d, $J=5,3\text{Hz}$, 1H), 7,19~7,39(m, 4H)

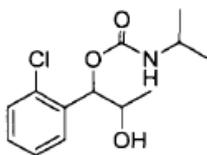
Ejemplo 78: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1- N-isopropilcarbamato(78)



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 24, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,5 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,13(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,20(dd, $J=9,2\text{Hz}$, 6H), 2,23(s, 1H), 3,77~3,82(m, 1H), 4,10(s, 1H), 4,76(br s, 1H), 5,98(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,41 (m, 4H)

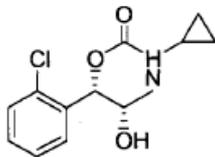
Ejemplo 79: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1- N-isopropilcarbamato(79)



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 31, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,09 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,14(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,21(dd, $J=6\text{Hz}$, 6H), 2,16(d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 3,81(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,11(d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 1H), 5,98(d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 7,24~7,41(m, 4H)

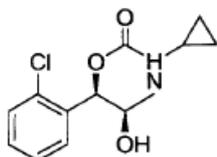
Ejemplo 80: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1- N-ciclopropilcarbamato(80)



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 18, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,53 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,53~0,60(m, 2H), 0,74(s, 2H), 1,21(d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H), 2,19(s, 1H), 2,59(s, 1H), 4,11~4,15(m, 1H), 5,13(br s, 1H), 5,99(d, $J=5,20\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,40(m, 4H)

Ejemplo 81: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1- N-ciclopropilcarbamato(81)

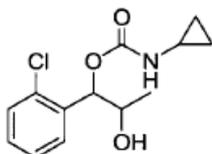


Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 25, un

regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,58 g, producción: 10%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,53~0,60(m, 2H), 0,74(s, 2H), 1,21(d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H), 2,19(s, 1H), 2,59(s, 1H), 4,11~4,15(m, 1H), 5,13(br s, 1H), 5,99(d, $J=5,20\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,40(m, 4H)

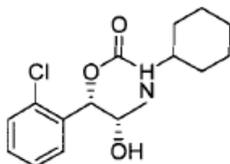
Ejemplo 82: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1- N-ciclopropilcarbamato(82)



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 32, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,38 g, producción: 14%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,71(s, 2H), 1,19(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2,45(s, 1H), 2,57(s, 1H), 4,08~4,12(m, 1H), 5,26(s, 1H), 5,97(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,54(m, 4H)

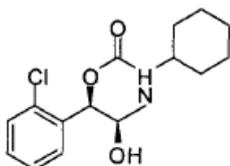
Ejemplo 83: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1- N-ciclohexilcarbamato(83)



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 19, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,24 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,10~1,39(m, 7H), 1,61(s, 3H), 1,71~1,74(m, 2H), 1,87(d, $J=11,2\text{Hz}$, 1H), 2,48(d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 3,46(t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,10~4,11(m, 1H), 4,80(br s 1H), 5,97(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,41(m, 4H)

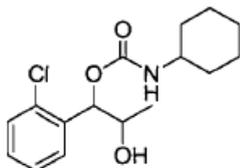
Ejemplo 84: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1- N-ciclohexilcarbamato(84)



Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 26, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,35 g, producción: 10%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,10~1,39(m, 7H), 1,61(s, 3H), 1,71~1,74(m, 2H), 1,87(d, $J=11,2\text{Hz}$, 1H), 2,48(d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 3,46(t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,10~4,11(m, 1H), 4,80(br s 1H), 5,97(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,41(m, 4H)

Ejemplo 85: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1- N-ciclohexilcarbamato(85)

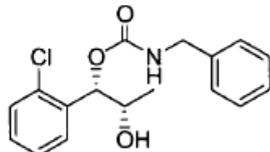


Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 33, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,26 g, producción: 10%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,12~1,19(m, 3H), 1,22(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,27~1,37(m, 1H), 1,71(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1,86~1,88(m, 1H), 1,97~2,00(m, 1H), 2,18(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 3,47(s, 1H), 4,12(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,78(s, 1H), 5,97(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,40(m, 4H)

Ejemplo 86: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1- N-bencilcarbamato(86)

5



10

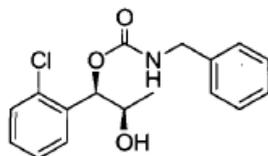
Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 20, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,19 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,23(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2,16(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,12(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,31~4,44(m, 2H), 5,22(br s, 1H), 6,04(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,27~7,42(m, 9H)

15

Ejemplo 87: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1- N-bencilcarbamato(87)

20



25

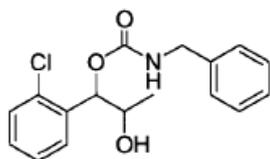
Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 27, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,07 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,23(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2,16(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,12(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,31~4,44(m, 2H), 5,22(br s, 1H), 6,04(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,27~7,42(m, 9H)

30

Ejemplo 88: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1- N-bencilcarbamato(88)

35



40

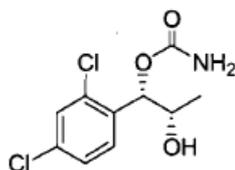
Se separó y purificó, mediante cromatografía en columna con gel de sílice conforme a lo descrito en el Ejemplo 34, un regioisómero de monocarbamato, obteniéndose el compuesto del título (0,21 g, producción: 14%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,23(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2,16(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,12(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,31~4,44(m, 2H), 5,22(br s, 1H), 6,04(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,27~7,42(m, 9H)

45

Ejemplo 89: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1-carbamato(89)

50



55

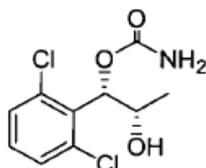
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 26) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,05 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,13(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,49(d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 4,66~4,74(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,20(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,30(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,39(d, $J=2,0\text{Hz}$, 2H), 7,50(dd, $J=8,4\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H)

60

Ejemplo 90: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-2-hidroxiopropil-(S)-1-carbamato(90)

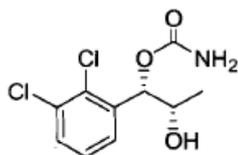
65



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 38) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,07 g, producción: 24%).

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,13(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,49(d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 4,66~4,74(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,20(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,25~7,40(m, 3H)

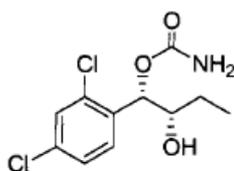
Ejemplo 91: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(S)-2-hidroxi-propil-(S)-1-carbamato(91)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 57) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,08 g, producción: 10~30%).

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 3,66(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

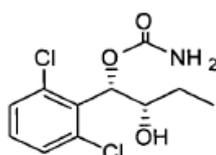
Ejemplo 92: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-2-hidroxi-butil-(S)-1-carbamato(92)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 29) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,07 g, producción: 10~30%).

35 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,77(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 0,92~1,01(m, 1H), 1,18~1,28(m, 1H), 4,06~4,13(m, 1H), 4,96(d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,4(br s, 2H), 7,30~7,50(m, 3H)

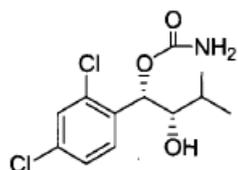
Ejemplo 93: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-2-hidroxi-butil-(S)-1-carbamato(93)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 41) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,11 g, producción: 29%).

50 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,77(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 0,92~1,01(m, 1H), 1,18~1,28(m, 1H), 4,06~4,13(m, 1H), 4,96(d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,4(br s, 2H), 7,25~7,40(m, 3H)

Ejemplo 94: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-2-hidroxi-3-metil-butil-(S)-1-carbamato(94)

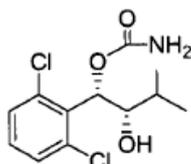


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 32) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,01 g, producción: 10~30%).

65 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,96(d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d,

$J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,42(br s, 2H), 7,30~7,50(m, 3H)

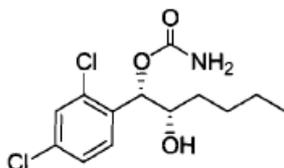
Ejemplo 95: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-2-hidroxi-3-metil-butil-(S)-1-carbamato(95)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 44) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,03 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,96(d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,42(br s, 2H), 7,25~7,40(m, 3H)

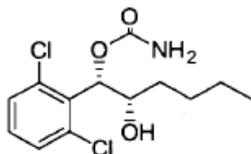
Ejemplo 96: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-2-hidroxi-hexil-(S)-1-carbamato(96)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 35) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,21 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,18~1,33(m, 4H), 1,48~1,55(m, 2H), 2,35(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,45~4,50(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,21(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

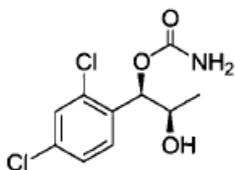
Ejemplo 97: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-2-hidroxi-hexil-(S)-1-carbamato(97)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 47) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,06 g, producción: 29%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,18~1,33(m, 4H), 1,48~1,55(m, 2H), 2,35(d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 4,45~4,50(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,21 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,16~7,34(m, 3H)

Ejemplo 98: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-2-hidroxi-propil-(R)-1-carbamato(98)

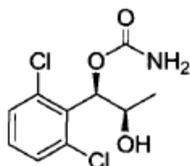


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 27) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,04 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,13(d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 2,49(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 4,66~4,74(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,20(d,

$J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

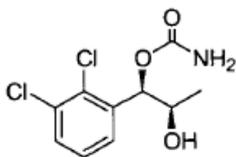
Ejemplo 99: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1-carbamato(99)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 39) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,09 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,13(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,49(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 4,66~4,74(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,20(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,25~7,40(m, 3H)

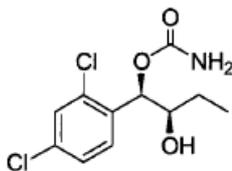
Ejemplo 100: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1-carbamato(100)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 58) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,25 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 3,66(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

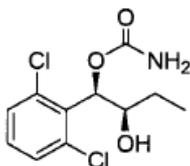
Ejemplo 101: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-2-hidroxi-butil-(R)-1-carbamato(101)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 30) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,08 g, producción: 10~30%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,77(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 0,92~1,01(m, 1H), 1,18~1,28(m, 1H), 4,06~4,13(m, 1H), 4,96(d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,4(br s, 2H), 7,30~7,50(m, 3H)

Ejemplo 102: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-2-hidroxi-butil-(R)-1-carbamato(102)

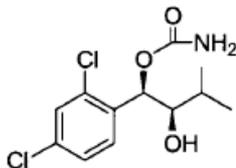


Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 42) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,09 g, producción: 10~30%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,77(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 0,92~1,01(m, 1H), 1,18~1,28(m, 1H), 4,06~4,13(m, 1H), 4,96(d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,4(br s, 2H), 7,25~7,40(m, 3H)

Ejemplo 103: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-2-hidroxi-3-metil-butil-(R)-1-carbamato(103)

5

10



15

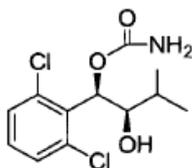
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 33) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,01 g, producción: 10~30%).

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,96(d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,42(br s, 2H), 7,30~7,50(m, 3H)

Ejemplo 104: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-2-hidroxi-3-metil-butil-(R)-1-carbamato(104)

25



30

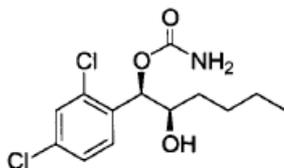
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 45) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,01 g, producción: 10~30%).

35

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,96(d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,42(br s, 2H), 7,25~7,40(m, 3H)

Ejemplo 105: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-2-hidroxi-hexil-(R)-1-carbamato(105)

40



45

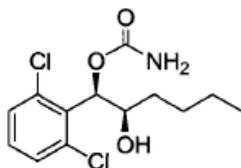
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 36) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,21 g, producción: 10~30%).

50

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,18~1,33(m, 4H), 1,48~1,55(m, 2H), 2,35(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,45~4,50(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,21(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

Ejemplo 106: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-2-hidroxi-hexil-(R)-1-carbamato(106)

55



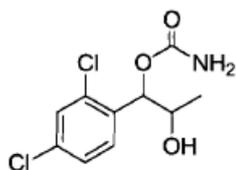
60

Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 48) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,12 g, producción: 10~30%).

65

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,18~1,33(m, 4H), 1,48~1,55(m, 2H), 2,35(d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 4,45~4,50(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,21(d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,16~7,34(m, 3H)

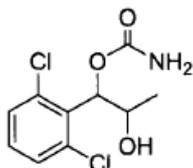
Ejemplo 107: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato(107)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 28) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,05 g, producción: 10~30%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,13(d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 2,49(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 4,66~4,74(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,20(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

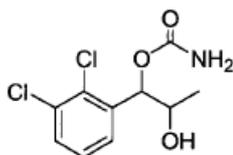
Ejemplo 108: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato(108)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 40) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,06 g, producción: 10~30%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,13(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,49(d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 4,66~4,74(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,20(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,25~7,40(m, 3H)

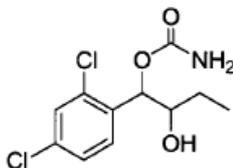
Ejemplo 109: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(R)-2-hidroxiopropil-(R)-1-carbamato(109)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 59) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,02 g, producción: 10~30%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 3,66(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H)

Ejemplo 110: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxiutil-1-carbamato(110)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 31) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,07 g, producción: 10~30%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,77(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 0,92~1,01(m, 1H), 1,18~1,28(m, 1H), 4,06~4,13(m, 1H), 4,96(d,

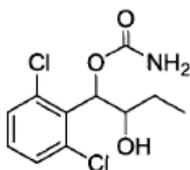
$J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,4(br s, 2H), 7,30~7,50(m, 3H)

Ejemplo 111: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-1-butil-1-carbamato(111)

5

10

15



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 43) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,10 g, producción: 10~30%).

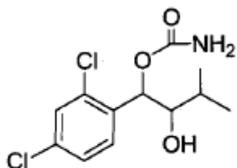
20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,77(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 0,92~1,01(m, 1H), 1,18~1,28(m, 1H), 4,06~4,13(m, 1H), 4,96(d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,4(br s, 2H), 7,25~7,40(m, 3H)

25

Ejemplo 112: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metil-butil-1-carbamato(112)

30



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 34) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,04 g, producción: 10~30%).

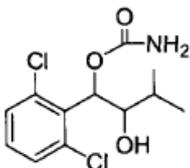
35

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,96(d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,42(br s, 2H), 7,30~7,50(m, 3H)

40

Ejemplo 113: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metil-butil-1-carbamato(113)

45



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo de preparación 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 46) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,01 g, producción: 10~30%).

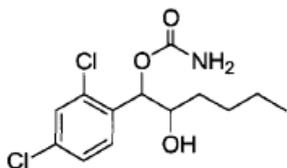
50

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,96(d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,91(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,42(br s, 2H), 7,25~7,40(m, 3H)

55

Ejemplo 114: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-hexil-1-carbamato(114)

60



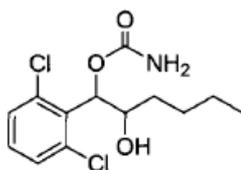
Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 37) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,21 g, producción: 10~30%).

65

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,18~1,33(m, 4H), 1,48~1,55(m, 2H), 2,35(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H),

4,45~4,50(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,21(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

Ejemplo 115: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxihexil-1-carbamato(115)



Se puso en práctica esencialmente el mismo método que el descrito en el Ejemplo 68, salvo que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 49) en vez de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), obteniéndose el compuesto del título (0,12 g, producción: 10~30%).

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,85(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,18~1,33(m, 4H), 1,48~1,55(m, 2H), 2,35(d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 4,45~4,50(m, 1H), 4,76(br s, 2H), 6,21(d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,16~7,34(m, 3H)

En las siguientes Tablas 1 y 2, se resumen los compuestos 1 a 115 producidos en los Ejemplos 1 a 115.

(Tabla 1) Los compuestos 1 a 67 tienen la estructura de la Fórmula química 1 en la que 'A' es un derivado carbamoilo y 'B' es H

Nº	X	n (posición)	1º quiral	2º quiral	R¹	A	B
						A= derivado carbamoilo R²=	B = H
1	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	H
2	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	H
3	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
4	Cl	1(2-)	S	R	Me	H	H
5	Cl	1(2-)	R	S	Me	H	H
6	Cl	1(2-)	S	S	Et	H	H
7	Cl	1(2-)	R	R	Et	H	H
8	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
9	Cl	1(2-)	S	S	Isopropilo	H	H
10	Cl	1(2-)	R	R	Isopropilo	H	H
11	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
12	Cl	1(2-)	S	S	butilo	H	H
13	Cl	1(2-)	R	R	butilo	H	H
14	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	butilo	H	H
15	Cl	1(2-)	S	S	Me	Me	H
16	Cl	1(2-)	S	S	Me	Propilo	H
17	Cl	1(2-)	S	S	Me	Isopropilo	H
18	Cl	1(2-)	S	S	Me	Ciclopropilo	H
19	Cl	1(2-)	S	S	Me	Ciclohexilo	H
20	Cl	1(2-)	S	S	Me	Bencilo	H
21	Cl	1(2-)	S	S	Me	Biciclo[2,2,1]heptano	H
22	Cl	1(2-)	R	R	Me	Me	H
23	Cl	1(2-)	R	R	Me	Propilo	H
24	Cl	1(2-)	R	R	Me	Isopropilo	H
25	Cl	1(2-)	R	R	Me	Ciclopropilo	H
26	Cl	1(2-)	R	R	Me	Ciclohexilo	H
27	Cl	1(2-)	R	R	Me	Bencilo	H
28	Cl	1(2-)	R	R	Me	Biciclo[2,2,1]heptano	H
29	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Me	H

ES 2 624 989 T3

30	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Propilo	H
31	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Isopropilo	H
32	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Ciclopropilo	H
33	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Ciclohexilo	H
34	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Bencilo	H
35	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Biciclo[2,2,1]heptano	H
36	Cl	2(2,4-)	S	S	Me	H	H
37	Cl	2(2,6-)	S	S	Me	H	H

10

38	Cl	2(2,3-)	S	S	Me	H	H
39	Cl	2(2,4-)	S	S	Et	H	H
40	Cl	2(2,6-)	S	S	Et	H	H
41	Cl	2(2,4-)	S	S	Isopropilo	H	H
42	Cl	2(2,6-)	S	S	Isopropilo	H	H
43	Cl	2(2,4-)	S	S	butilo	H	H
44	Cl	2(2,6-)	S	S	butilo	H	H
45	Cl	2(2,4-)	R	R	Me	H	H
46	Cl	2(2,6-)	R	R	Me	H	H
47	Cl	2(2,3-)	R	R	Me	H	H
48	Cl	2(2,4-)	R	R	Et	H	H
49	Cl	2(2,6-)	R	R	Et	H	H
50	Cl	2(2,4-)	R	R	Isopropilo	H	H
51	Cl	2(2,6-)	R	R	Isopropilo	H	H
52	Cl	2(2,4-)	R	R	butilo	H	H
53	Cl	2(2,6-)	R	R	butilo	H	H
54	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
55	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
56	Cl	2(2,3-)	Rac.	Rac.	Me	H	H

57	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
58	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
59	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
60	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
61	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	butilo	H	H
62	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	butilo	H	H
63	F	1(2-)	S	S	Me	H	H
64	F	1(2-)	R	R	Me	H	H
65	I	1(2-)	S	S	Me	H	H
66	I	1(2-)	R	R	Me	H	H
67	I	1(2-)	S	S	Et	H	H

N.d.T: "Me" = Metilo

(Tabla 2) Los compuestos 68 a 115 tienen la estructura de la Fórmula química 1 en la que 'A' es H y 'B' es un derivado carbamoilo

Nº	X	n (posición)	1 ^{er} quiral	2 ^o quiral	R ¹	A	B
						A=H	B= derivado carbamoilo R ³ =
68	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	H
69	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	H
70	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
71	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Me
72	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Me
73	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Me
74	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Propilo
75	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Propilo
76	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Propilo
77	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Isopropilo
78	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Isopropilo
79	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Isopropilo
80	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Ciclopropilo
81	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Ciclopropilo
82	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Ciclopropilo
83	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Ciclohexilo

84	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Ciclohexilo
85	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Ciclohexilo
86	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Bencilo
87	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Bencilo
88	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Bencilo
89	Cl	2(2,4-)	S	S	Me	H	H
90	Cl	2(2,6-)	S	S	Me	H	H
91	Cl	2(2,3-)	S	S	Me	H	H
92	Cl	2(2,4-)	S	S	Et	H	H
93	Cl	2(2,6-)	S	S	Et	H	H
94	Cl	2(2,4-)	S	S	Isopropilo	H	H
95	Cl	2(2,6-)	S	S	Isopropilo	H	H
96	Cl	2(2,4-)	S	S	Butilo	H	H
97	Cl	2(2,6-)	S	S	Butilo	H	H
98	Cl	2(2,4-)	R	R	Me	H	H
99	Cl	2(2,6-)	R	R	Me	H	H
100	Cl	2(2,3-)	R	R	Me	H	H
101	Cl	2(2,4-)	R	R	Et	H	H
102	Cl	2(2,6-)	R	R	Et	H	H
103	Cl	2(2,4-)	R	R	Isopropilo	H	H
104	Cl	2(2,6-)	R	R	Isopropilo	H	H
105	Cl	2(2,4-)	R	R	Butilo	H	H
106	Cl	2(2,6-)	R	R	Butilo	H	H
107	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
108	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
109	Cl	2(2,3-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
110	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
111	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
112	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
113	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
114	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Butilo	H	H
115	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Butilo	H	H

Ejemplo experimental biológico I: Medición de la actividad antiepiléptica

5 En la prueba MES [prueba de convulsiones máximas inducidas por electrochoque] (Ref., G. Villetti *et al.* Neuropharmacology 40(2001) 866-878), se administró, mediante electrodos corneales, un estímulo eléctrico (ratones: 50 mA, 60 Hz, 0,2 seg, y ratas; 150 mA, 60 Hz, 0,2 seg, en el animal de la prueba) proporcionado por el instrumento 11A Shocker (comercializado por la empresa IITC Life Science Company). A todos los ratones o ratas a los que se asignó algún electrochoque en el momento "pico" (tiempo hasta/momento de la concentración máxima), se les trató con una muestra de cada compuesto de prueba (que se disolvió en PEG400 al 30% preparado mediante solvente salino), por vía oral antes de la prueba. Si en la prueba MES no se observaba que el animal de la prueba estirase la pata trasera siguiendo una línea recta, se consideró, como resultado, que la muestra de prueba tiene actividad antiepiléptica. Se administraron oralmente tres dosis de la muestra de prueba a más de 18 ratones (6 ratones por dosis), a fin de evaluar las dosis respectivas a las que el 50% de los animales quedaban protegidos de las crisis epilépticas (DE50). El valor de la DE50 (dosis eficaz mediana) se calcula mediante el método log-probit de Litchfield-Wilcoxon, que representa una relación dosis-respuesta. Los resultados de la prueba se indican en la Tabla 3 (véase más adelante).

20 Los animales para el experimento (ratones ICR macho y ratas SD macho), se compraron de las empresas OrientBio o Nara biotech (ambas, de Corea), y se alojaron 4-5 ratones por jaula, durante 4-5 días. El intervalo de pesos corporales empleado, en el caso de los ratones, fue de 19-26 gramos; y el intervalo de peso corporal empleado, en el caso de las ratas, fue de 100-130 gramos.

Ejemplo experimental biológico II: Medición de la actividad antiepiléptica mediante PTZsc [pentilenotetrazol (PTZ) subcutáneo]

25 En este experimento, se formuló la muestra de cada compuesto de prueba tal y como se describe en el Ejemplo experimental biológico I, y dichas muestras se administraron intraperitonealmente a los animales de la prueba (ratones ICR, ratas: SD). Los animales para el experimento (ratones ICR macho y ratas SD macho), se compraron de las empresas OrientBio o Nara biotech (ambas de Corea), y se alojaron 4-5 ratones por jaula, durante 4-5 días. El intervalo

de pesos corporales empleado, en el caso de los ratones, fue de 19-26 gramos; y el intervalo de peso corporal empleado, en el caso de las ratas, fue de 100-130 gramos. En el momento "pico" (0,5 h, 1 h, 2 h y 4 h) después de la administración, se administró subcutáneamente pentileno tetrazol (PTZ) a la concentración capaz de inducir un 97% de convulsiones intermitentes (ratones: 100~110mg/kg·p.c., 10 µl/g, o ratas: 90~110 mg/kg·p.c., 2 µl/g). Si en el animal al que se había administrado PTZ no se observaban crisis epilépticas clónicas durante al menos 3 segundos, se consideró que el compuesto de prueba tiene actividad antiepiléptica. Para determinar la dosis eficaz mediana (DE50) se usaron 6 animales por cada concentración (un total de tres concentraciones diferentes), y dicha DE50 se calculó mediante el método log-probit de Litchfield-Wilcoxon, que representa una relación dosis-respuesta. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 3 (véase más adelante).

Ejemplo experimental biológico III: Medición de la neurotoxicidad

La medición de la neurotoxicidad de los compuestos de prueba se llevó a cabo conforme al método de Dunham y Miya [Dunham, N.W. and Miya, T.S. 1957. *A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. J.Am.Pharm.Assoc. (Baltimore) 46: 208-209*]. En dicho método, se determinan las capacidades motoras de los animales de la prueba observando si dichos animales pueden andar sin caerse de un aparato dotado de una barra giratoria; así, se determina un valor de neurotoxicidad de cada compuesto. El término "DP50" significa la dosis respectiva, de cada compuesto de prueba, a la que el 50% de los animales de la prueba muestran signos de neurotoxicidad. Se había entrenado previamente a los animales de la prueba en el dispositivo con barra giratoria Rota Rod Rotamex (Columbus Instruments, Estados Unidos) a 6 rpm durante 5 minutos, 24 horas antes de la prueba. El momento (tiempo) "pico" se determinó administrando una dosis aleatoria del material de prueba [0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h (h = horas)]. A fin de evaluar la neurotoxicidad mínima de cada compuesto, se situó a los ratones en el Rota Rod (circunferencia de la barra: 3 cm) a 6 rpm. Si el animal de la prueba no conseguía seguir andando (es decir, se caía) una vez o más veces durante 1 minuto, se consideró que dicho animal mostraba signos de neurotoxicidad. La proporción entre DP50 y DE50 (DP50/DE50) se denomina "índice protector" y es útil como parámetro para la comparación entre eficacia farmacéutica y neurotoxicidad. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 3.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se indican como media±sem (error estándar [SEM, por sus siglas en inglés]). Se analizó estadísticamente la diferencia entre los grupos mediante ANOVA, y después, adicionalmente, mediante la prueba de Dunnett o de Bonferroni. Se determinó que, si p era inferior a 0,05, la diferencia entre los grupos tenía significación estadística.

(Tabla 3) Resultados de la medición de la actividad antiepiléptica de los compuestos en los animales de prueba (Ratones y ratas)

Compuesto N°	Prueba MES (oral)		Prueba PTZsc (intraperitoneal)		DP50 (mg/kg oral)	IP(DP50/DE50 en MES)
	DE50 (mg/kg)	Momento "pico" (h)	DE50 (mg/kg)	Momento "pico" (h)		
1	13,0	2	15,8	2	218,1	16,8
2	51,0	0,25	38,8	0,5	372,0	7,3
3	31,4	2	15,3	0,5	378,3	12,0
4	82,4	0,5				
5	84,1	0,5	15,0	0,5	275,2	3,3
6	22,2	1	17,9	0,5		
8	100 ^a (100%)					
9	67,1	0,5				
12	100 ^a (75%)					
13	200 ^a (75%)					
14	200 ^a (100%)					
15	100 ^a (75%)					
16	200 ^a (25%)					
18	200 ^a (100%)					
23	200 ^a (25%)					
25	200 ^a (25%)					
29	200 ^a (75%)					

30	200 ^a (25%)					
31	200 ^a (25%)					
32	200 ^a (100%)					
36	82,8					
37	25,8	0,25	25,7	0,25	131,6	5,1
38	91,4	2				
39	41,2	1	24,3	0,5		
40	46,9					
42	35,2	0,5				
43	100 ^a (25%)					
44	100 ^a (75%)					
45	200 ^a (0%)					
46	35,2	1				
63	50 ^a (100%)					
65	50 ^a (100%)					
67	100 ^a (100%)					

a: Cantidad de la inyección (mg/kg), % de protección (4 ratones);

b: Cantidad de la inyección (mg/kg), % de protección (6 ratas);

5 **Ejemplo experimental biológico IV: Medición de la duración de la eficacia farmacéutica mediante MES**

Se midieron, en los animales de prueba (ratones y ratas), tras administración oral del compuesto 1 de prueba, tal y como se describe en el Ejemplo experimental biológico I, los valores de DE50 en función del tiempo. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 4 y en la Figura 1.

1.0

(Tabla 4) Duración de la DE50 (mg/kg) (vía oral), con arreglo la prueba MES

Nº	especie	Tiempo								
		0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
1	Ratón	21,2	22,5	13,3	13,0	14,7	18,7	30,0	49,4	118,8
	Rata	-	5,9	3,3	1,4	-	6,9	-	14,4	36,1

Como se indica en la Tabla 4 y en la Figura 1, la duración de la eficacia del compuesto 1 de prueba es de al menos 12 horas, tanto en los ratones como en las ratas sometidos a prueba.

1.5 **Ejemplo experimental biológico V: Medición de la duración de la eficacia farmacéutica mediante PTZsc**

Se midieron, en los animales de prueba (ratones y ratas), tras administración intraperitoneal del compuesto 1 de prueba, tal y como se describe en el Ejemplo experimental biológico II, los valores de DE50 en función del tiempo. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 5 y en la Figura 2.

2.0

(Tabla 5) Duración de la DE50 (mg/kg) (vía intraperitoneal), con arreglo a la prueba de PTZsc

Nº	especie	Tiempo						
		0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h
1	Ratón	17,3	16,9	15,8	27,4	52,2	80,7	201,1
	Rata	18,9	14,5	21,0	31,0	-	41,3	76,7

Como se indica en la Tabla 5 y en la Figura 2, la duración de la eficacia del compuesto 1 de prueba es de al menos 12 horas, tanto en los ratones como en las ratas sometidos a prueba.

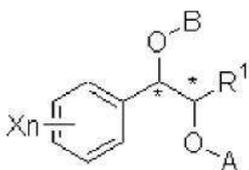
2.5 Cuando la duración de la eficacia farmacéutica de un medicamento es mayor, la cantidad de veces que se administra el medicamento disminuye, haciendo así que su uso sea más cómodo y práctico para el paciente. Ese tipo de ventajas pueden ser particularmente preferibles en el caso de un paciente que padezca una enfermedad que requiera del uso de un medicamento durante períodos de tiempo prolongados, como es el caso de la epilepsia. Además, la reducción del número de administraciones puede resultar beneficiosa desde el punto de vista económico y contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente.

3.0

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de la epilepsia, y dicha composición comprende, como un ingrediente activo, un compuesto fenilcarbamato representado por la Fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



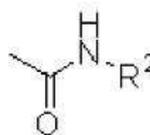
en donde

X es un elemento halógeno;

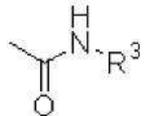
n es un número entero de 1 a 5;

R1 es un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado;

A es hidrógeno o un derivado carbamoilo representado por



B es hidrógeno, un derivado carbamoilo representado por



, grupos

trialquilsililo, grupos trialkilarilsililo (y el número total de grupos alquilo y arilo es tres), o un grupo trialquilsilil-éter, y cada grupo alquilo se selecciona, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos, y cada grupo arilo se selecciona, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos arilo C5-C8;

si A es un derivado carbamoilo, B no puede serlo también, y viceversa; y

R2 y R3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-C8 y un grupo bencilo.

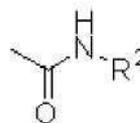
2. La composición farmacéutica para uso conforme a la Reivindicación 1, en la que

X es cloro, flúor, yodo o bromo;

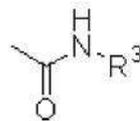
n es 1 ó 2;

R1 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo butilo;

A es hidrógeno o un derivado carbamoilo representado por



B es hidrógeno, un derivado carbamoilo representado por



, un grupo

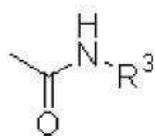
trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS) o un grupo trialquilsilil-éter, y cada grupo alquilo se selecciona, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos;

si A es un derivado carbamoilo, B no puede serlo también, y viceversa; y

R2 y R3 son iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo metilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bicicloheptano, y un grupo bencilo.

3. La composición farmacéutica para uso conforme a la Reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

B es hidrógeno, un derivado carbamoilo representado por



, grupos

trialquilsililo, grupos trialquilarilsililo (y el número total de grupos alquilo y arilo es tres), o un grupo trialquilsilil-éter, y cada grupo alquilo se selecciona, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos, y cada grupo arilo se selecciona, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos arilo C5-C8;

si A es un derivado carbamoilo, B no puede serlo también, y viceversa; y

R2 y R3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-C8 y un grupo bencilo.

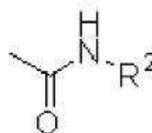
6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso conforme a la Reivindicación 5, en el que

X es cloro, flúor, yodo o bromo;

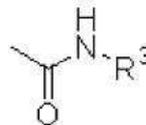
n es 1 ó 2;

R1 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo butilo;

A es hidrógeno o un derivado carbamoilo representado por



B es hidrógeno, un derivado carbamoilo representado por



, un grupo

trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), o un grupo trialquilsilil-éter, y cada grupo alquilo se selecciona, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos;

si A es un derivado carbamoilo, B no puede serlo también, y viceversa; y

R2 y R3 son iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan, de manera independiente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo metilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bicicloheptano, y un grupo bencilo.

7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso conforme a la Reivindicación 5, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-butil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-hexil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-metilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-propilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-isopropilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-ciclopropilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-ciclohexilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-bencilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropil-2-N-biciclo[2,2,1]heptanocarbamato,
- 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
- 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
- 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-butil-2-carbamato,
- 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-butil-2-carbamato,
- 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
- 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
- 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-hexil-2-carbamato,
- 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-hexil-2-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato,
- 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-metilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-propilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-isopropilcarbamato,
- 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-ciclopropilcarbamato,

- 5
 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-ciclohexilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil-1-N-bencilcarbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxiutil-1-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxiutil-1-carbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metil-butil-1-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metil-butil-1-carbamato,
 10
 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-hexil-1-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-hexil-1-carbamato,
 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-1-hidroxiutil-2-carbamato,
 15
 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxiopropil-2-carbamato, y
 1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxiopropil-1-carbamato,

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso conforme a cualquiera de las Reivindicaciones 5 a 7, en el que el compuesto está en forma de un racemato, un enantiómero, un diaestereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diaestereómeros.

20

Fig. 1

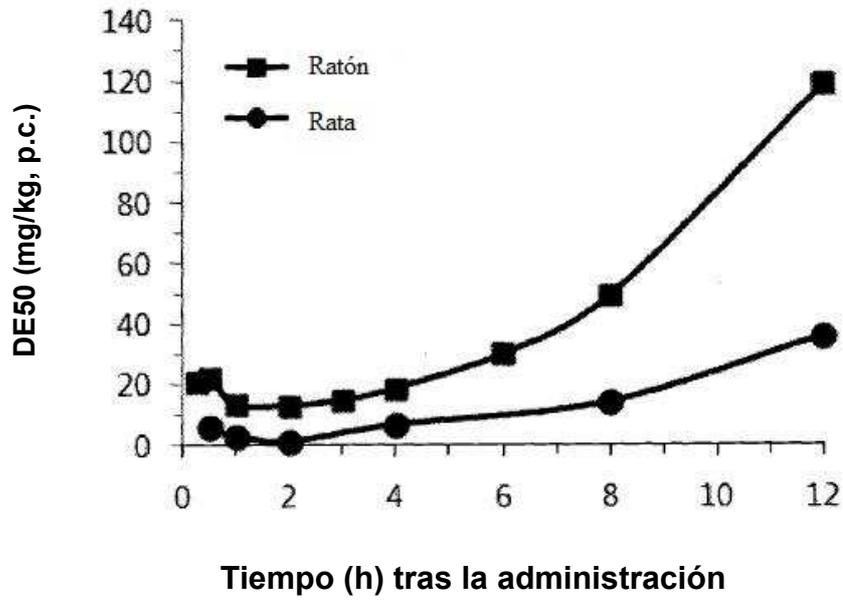


Fig. 2

