

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 653 613**

51 Int. Cl.:

C07C 29/48	(2006.01)	C07C 43/315	(2006.01)
C07C 29/10	(2006.01)	C07C 45/45	(2006.01)
C07C 33/46	(2006.01)	C07C 49/255	(2006.01)
C07F 7/18	(2006.01)		
C07C 17/263	(2006.01)		
C07C 25/02	(2006.01)		
C07C 269/02	(2006.01)		
C07C 269/06	(2006.01)		
C07C 271/12	(2006.01)		
C07C 41/48	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2012 E 12169507 (6)**97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2527314**54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de carbamato de fenilo**

30 Prioridad:

26.05.2011 KR 2011004993245 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2018

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:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**Observaciones :****Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 653 613 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de carbamato de fenilo

5 **Antecedentes de la invención****(a) Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de derivados de carbamato de fenilo, útiles en el tratamiento de trastornos del SNC (sistema nervioso central). La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de productos intermedios en la síntesis de los derivados de carbamato de fenilo.

(b) Descripción de la técnica relacionada

15 Los trastornos del SNC (sistema nervioso central) en la actualidad afectan a grandes secciones de la población. En particular, debido al aumento de personas ancianas, el número de pacientes está aumentando de manera continua.

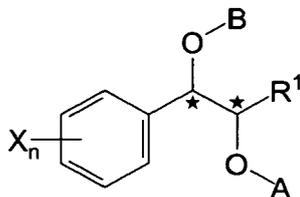
20 Se observa con frecuencia miotonía o espasmos, que son uno de los trastornos del SNC, como secuela de trastornos cerebrovasculares tales como ictus o secuela de traumatismos craneales, y no son fáciles de tratar. La miotonía o los espasmos son una de las enfermedades de disfunción del músculo esquelético debidas a un aumento del tono muscular y provocadas por daño al sistema nervioso central debido a diversas causas tales como lesión externa, accidentes cerebrovasculares y similares. La tensión muscular está provocada por diversas causas, por ejemplo, síndrome cervicobraquial que está provocado por postura anómala, fatiga, deformidad de la columna vertebral relacionada con la edad y similares, y provoca espasticidad o dolor en los músculos esqueléticos del cuello, hombros, brazos, cintura y espalda; parálisis espástica que provoca la incapacidad de movimiento voluntario debido a hipertonia muscular de manos y pies por trastorno de sistema nervioso central tal como trastorno cerebrovascular; y una combinación de los mismos, dando así como resultado graves impedimentos para la vida normal.

30 En particular, la parálisis espástica es un trastorno grave con síntomas asociados incluyendo tensión muscular y/o rigidez muscular de las manos y los pies, dificultad para caminar y similares, provocando así graves impedimentos para la vida normal. Los miorrelajantes de acción central alivian la tensión muscular bloqueando receptores asociados con la estimulación de la función muscular o estimulando receptores asociados con la inhibición de la función muscular, o reduciendo una función refleja activada en exceso.

35 Tales miorrelajantes de acción central pueden incluir, por ejemplo, metocarbamol, clorvezanona, carisoprodol, eperisona y fenpropamida. Sin embargo, estos fármacos actúan sobre interneuronas de la médula espinal, inhibiendo así reflejos monosinápticos y polisinápticos, y, por tanto, pueden provocar efectos secundarios, tales como inhibición del sistema nervioso central y debilidad muscular. Por tanto, existe claramente una necesidad de medicamentos mejorados.

40

El documento WO 2012/096458 divulga compuestos de carbamato de fenilo de fórmula

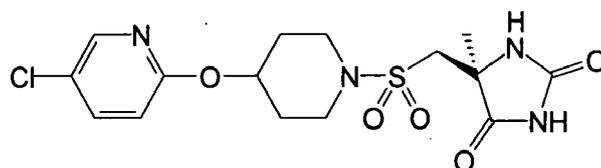


45

en la que X es halógeno, n es un número entero de 1-5, R¹ es alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, A es H o -C(=O)-NHR² y B es H o -C(=O)-NHR³ (en los que R² y R³ son, cada uno independientemente, H, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₈ o bencilo, con la condición de que al menos uno de A y B sea H.

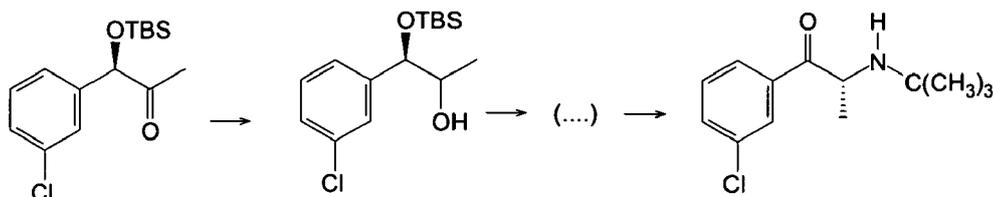
50 S.P. Joseph *et al.*, *Synthetic Communications*, 18(18), 2295-2302 (1988) notifican reacciones de isocianato de clorosulfonilo (CSI) con una variedad de compuestos de 1,2-diol. Dependiendo de la naturaleza exacta del 1,2-diol, la reacción con CSI en condiciones experimentales similares dio cetonas, compuestos de carbonilo, carbonatos, carboxamidas o epóxidos como productos de reacción.

55 El documento US 2009/0221640 A1 se refiere a una modificación cristalina específica (polimorfo) G de (5S)-5-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-sulfonilmetil]-5-metil-imidazolin-2,4-diona de fórmula



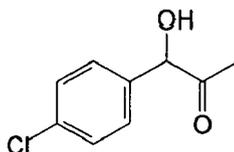
G.W. Amarante *et al.*, Tetrahedron Letters, 49, 3744-8 (2008) notifican la síntesis de (±)-bupropión partiendo de derivados de aciloína protegidos y que implica la secuencia de reacción de

5



C.C. Bausch *et al.*, J. Org. Chem., 69, 4283-5 (2004) se refiere a adiciones cruzadas de sililo-benzoína catalizadas por triclanuro de lantano, y divulga la reacción de $\text{CH}_3\text{-C(=O)-Si(Me)}_3$ con 4-clorobenzaldehído para obtener un compuesto de fórmula

10



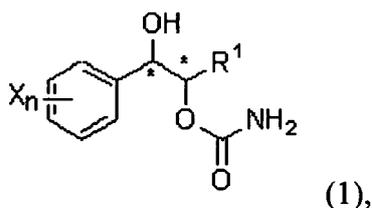
C.N. Eid Jr. *et al.*, Tetrahedron Letters, 32, 461-4 (1991) describen la formación diastereoselectiva de β-ceto y β-hidroxi-cetales mediante una extinción de enolato de litio altamente estereoselectiva usando acetales de acilcetoeno enantioméricamente puros como materiales de partida.

15

Sumario de la invención

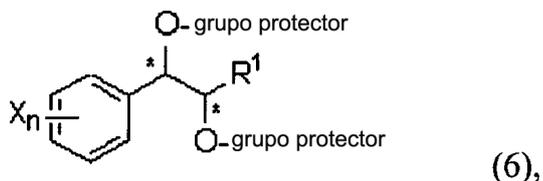
Una realización proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto orgánico novedoso, los derivados de carbamato de fenilo. Más particularmente, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto (1),

20



25

que comprende carbamar, haciéndolo reaccionar con isocianato de clorosulfonilo, un compuesto (6):



30 en el que

X, cada uno independientemente, se selecciona de halógenos,

n es un número entero de 1-5,

35

* designa un átomo de carbono quiral,

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, y

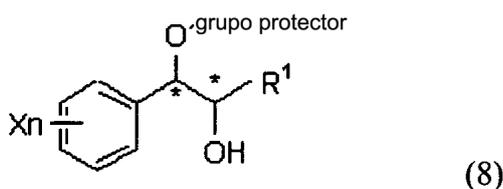
el grupo protector es uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo y grupos trialquilarilsililo, en el que

5 - el número total de grupos alquilo y arilo es de tres,

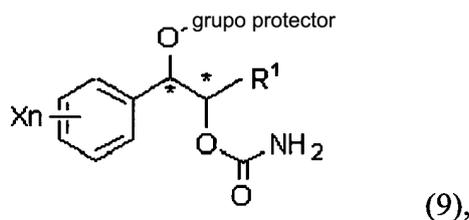
- cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y

- cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈.

10 En una realización alternativa, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto (1) tal como se mostró anteriormente, que comprende carbamar un compuesto (8):

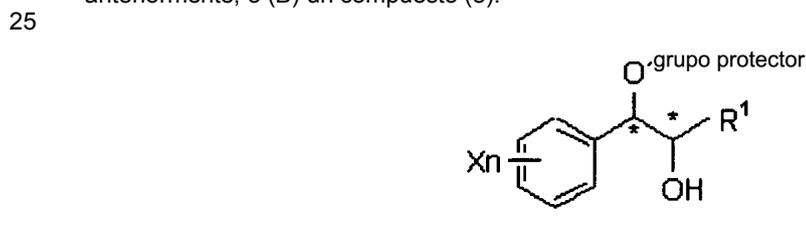


15 para obtener un compuesto (9):



20 y desproteger el compuesto (9); en el que en las fórmulas X, n, *, R¹ y el grupo protector son tal como se definieron anteriormente.

Además, la presente invención proporciona un compuesto que es (A) un compuesto (6) o (9) tal como se definió anteriormente, o (B) un compuesto (8):



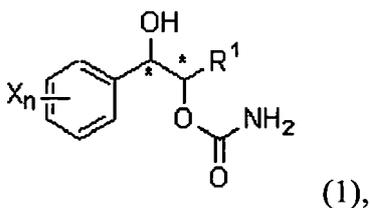
30 en el que X, n, *, y R¹ son tal como se definieron anteriormente, y el grupo protector se selecciona de trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS) y grupos trialquilarilsililo, en el que el número total de grupos alquilo y arilo es de tres, cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈.

Descripción detallada de las realizaciones

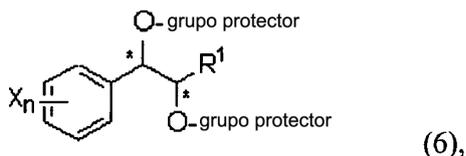
35 Continuando con su trabajo de investigación en el campo del tratamiento de trastornos del SNC, los presentes inventores encontraron que derivados de carbamato de fenilo sustituidos de la siguiente fórmula química 1 muestran actividad de tratamiento notablemente excelente sobre trastornos del SNC, por ejemplo relajación muscular, en diversos modelos de selección y simultáneamente tienen una toxicidad muy baja, para completar la invención.

40 El procedimiento se refiere a la mejora en la fabricación de derivados de carbamato de fenilo sustituidos que será una fabricación industrialmente viable, fácil, sencilla y rentable de derivados de carbamato de fenilo.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto (1),



que comprende carbamar, haciéndolo reaccionar con isocianato de clorosulfonilo, un compuesto (6):



5

en el que

10 X, cada uno independientemente, se selecciona de halógenos, preferiblemente cloro;

n es un número entero de 1-5, en particular 1 ó 2;

* designa un átomo de carbono quiral,

15 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, en particular alquilo C₁₋₄, y

el grupo protector es uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo y grupos trialquilarilsililo, en el que

20 - el número total de grupos alquilo y arilo es de tres,

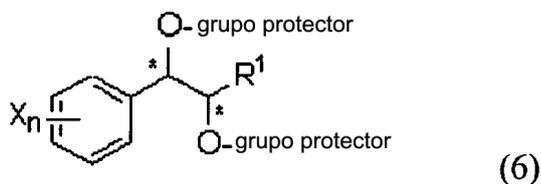
- cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y

- cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈.

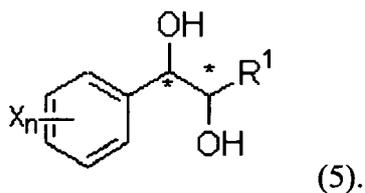
25 (1) En este compuesto, existen dos carbonos quirales en las posiciones 1 y 2 del grupo fenilo sustituido con X; el compuesto puede existir en forma de un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, así como un racemato.

30 El procedimiento es capaz de lograr una productividad notablemente excelente así como una fabricación rentable de derivados de carbamato de fenilo. El compuesto (1) es adecuado como fármaco especialmente en el tratamiento de los trastornos del SNC.

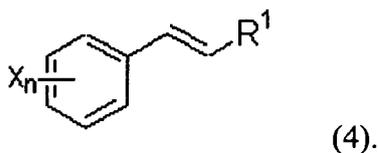
35 Más específicamente, el procedimiento de la preparación de un compuesto (1) puede comprender la etapa de realizar una carbamación de un compuesto (6) haciendo reaccionar el compuesto (6) con isocianato de clorosulfonilo, para producir un compuesto de carbamato de fenilo (1):



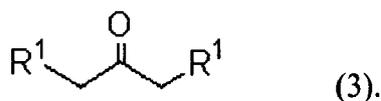
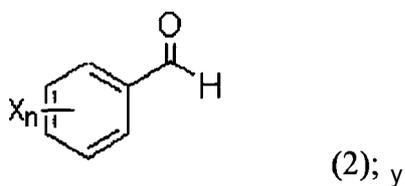
40 El procedimiento puede comprender además la etapa de proteger un compuesto de diol (5) introduciendo un grupo protector en el compuesto de diol, para producir un compuesto (6), antes de la etapa de carbamación:



5 El procedimiento puede comprender además la etapa de realizar la dihidroxilación de un compuesto de trans-olefina (4), para producir el compuesto de diol (5), antes de la etapa de protección:

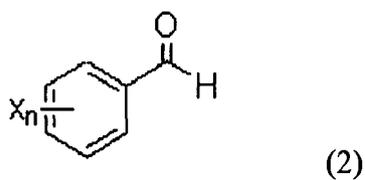


10 El procedimiento puede comprender además la etapa de producir el compuesto de trans-olefina (4) haciendo reaccionar un compuesto (2) y un compuesto (3):

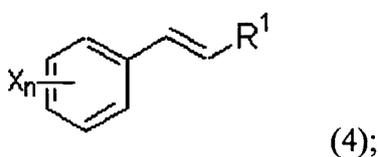
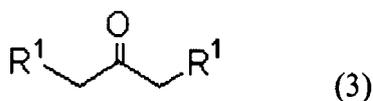


15 En una realización específica, el procedimiento puede incluir la etapa de:

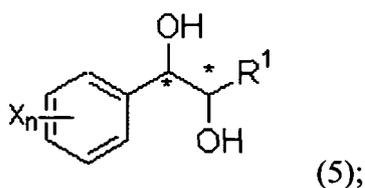
(1) hacer reaccionar un compuesto (2) y un compuesto (3) para producir un compuesto de trans-olefina (4):



20

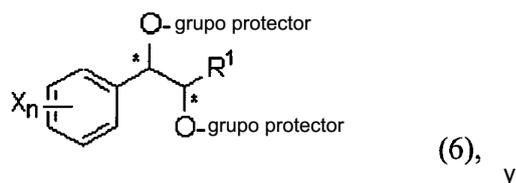


25 (2) realizar la dihidroxilación del compuesto de trans-olefina (4) producido, para producir un compuesto de diol (5):



(3) proteger el compuesto de diol (5) producido introduciendo un grupo protector en el compuesto de diol, para

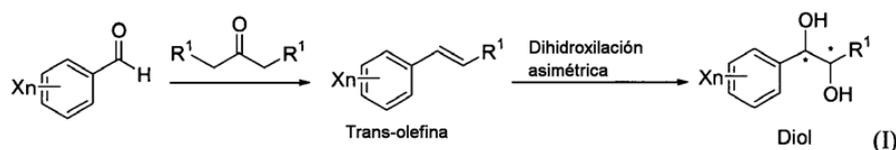
producir un compuesto (6):



- 5 (4) realizar una reacción de carbamación del compuesto (6) haciendo reaccionar el compuesto (6) con isocianato de clorosulfonilo, para producir un compuesto de carbamato de fenilo (1).

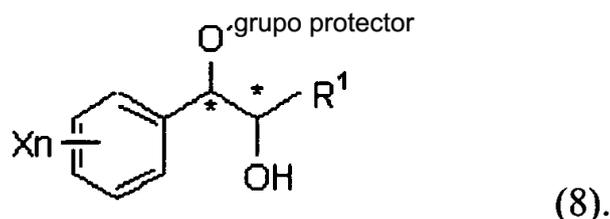
Las definiciones de los sustituyentes "X", "n" y "R¹" son tal como se describieron anteriormente.

- 10 Las etapas (1) y (2) pueden ilustrarse mediante la siguiente fórmula de reacción (I) (síntesis de diol-1):

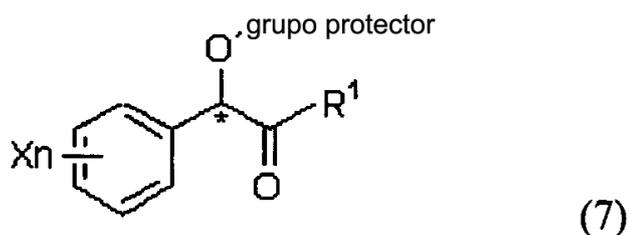


- 15 Un compuesto de diol, que tiene una actividad óptica y puede usarse en la síntesis de un compuesto de carbamato, puede sintetizarse mediante dihidroxilación de un compuesto de trans-olefina. La dihidroxilación puede realizarse usando un catalizador de dihidroxilación asimétrica de Sharpless. Los ejemplos del catalizador de dihidroxilación asimétrica incluyen uno o más seleccionados de un ligando quiral (por ejemplo, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PHAL), un catalizador de osmio (por ejemplo, OsO₄, K₂OsO₂(OH)₄), K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, óxido de N-metilmorfolina (NMO), y metanosulfonamida (CH₃SO₂NH₂). Por ejemplo, el catalizador de dihidroxilación asimétrica puede ser AD-mix-α (K₂OsO₂(OH)₄(cat), K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, (DHQ)₂PHAL(cat)) y metanosulfonamida (CH₃SO₂NH₂), u OsO₄ y óxido de N-metilmorfolina (NMO). La dihidroxilación puede realizarse durante 3-12 horas (por ejemplo, durante la noche) a 0-5 °C. Otra sustancia ópticamente activa de diol puede sintetizarse usando un agente de reducción tras sintetizar un compuesto de hidroxicetona usando ácido haluro-mandélico. El agente de reducción puede ser cualquier agente de reducción convencional en la síntesis de un compuesto de diol; por ejemplo, el agente de reducción puede ser uno o
- 20 más seleccionados de Zn(BH₄)₂ (borohidruro de cinc), AlH₃ (hidruro de aluminio), DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio), Red-Al (hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio), y similares, pero no se limita a los mismos.

- 25 Alternativamente, el compuesto de diol (5) puede sintetizarse a partir de un compuesto de alcohol protegido (8) mediante desprotección del mismo. Por tanto, el procedimiento puede comprender además la etapa de desproteger un compuesto de alcohol protegido (8), para producir el compuesto de diol (5), antes de la etapa de protección:
- 30

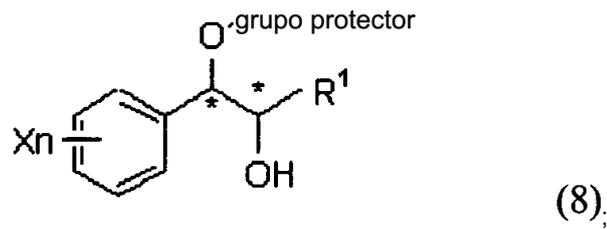
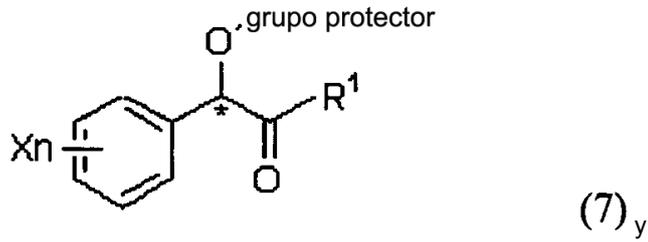


- 35 El compuesto de alcohol protegido (8) puede sintetizarse a partir de un compuesto (7) mediante reducción del mismo. Por tanto, el procedimiento puede comprender además la etapa de reducir un compuesto (7), para producir el compuesto de alcohol protegido (8), antes de la etapa de desprotección:

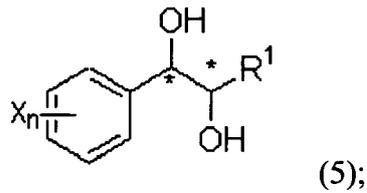


- 40 En una realización específica, el procedimiento puede incluir la etapa de:

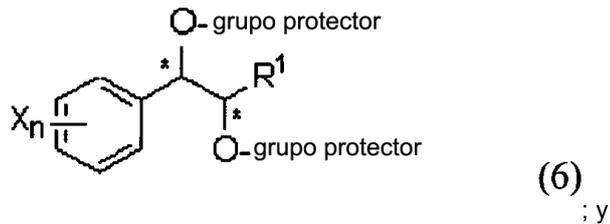
(i) reducir un compuesto (7), para producir un compuesto de alcohol protegido (8):



(ii) desproteger el compuesto de alcohol protegido (8), para producir un compuesto de diol (5):

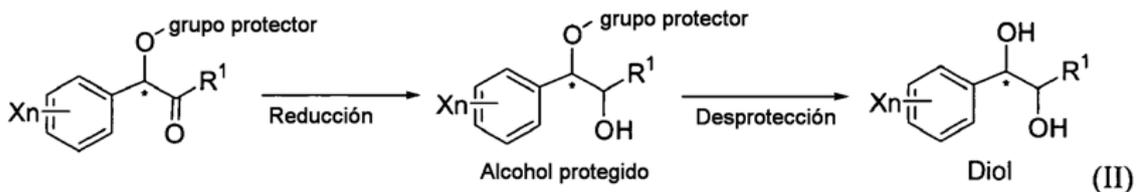


(iii) proteger el compuesto de diol (5) producido introduciendo un grupo protector en el compuesto de diol, para producir un compuesto (6):

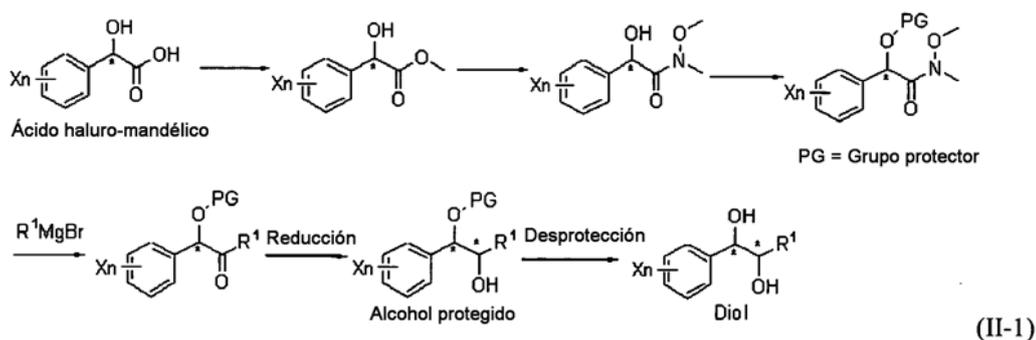


(iv) realizar una reacción de carbamación del compuesto (6) haciendo reaccionar el compuesto (6) con isocianato de clorosulfonilo, para producir un compuesto de carbamato de fenilo (1).

20 Las etapas (i) y (ii) pueden ilustrarse mediante la siguiente fórmula de reacción II (síntesis de diol-2):



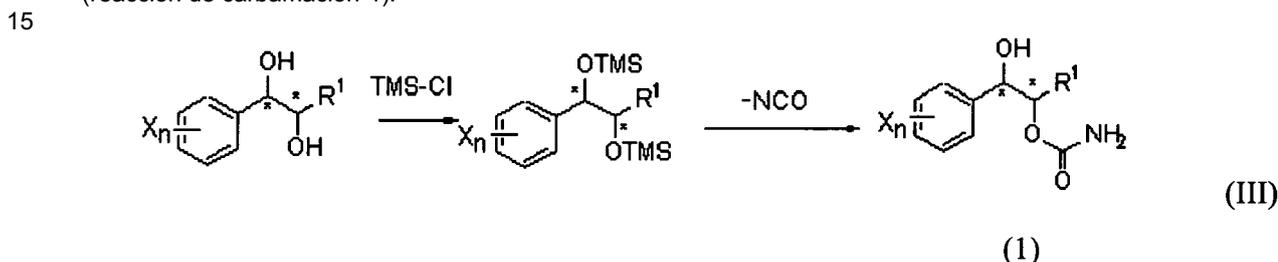
25 Por ejemplo, el compuesto de diol (5) puede sintetizarse mediante la siguiente fórmula de reacción II-1:



Las definiciones de los sustituyentes "X", "n" y "R¹" en las fórmulas (7) y (8) son tal como se describieron anteriormente.

5 El grupo protector presente en las fórmulas (7) y (8) puede ser un grupo protector de alcohol, por ejemplo uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trisopropilsililo (TIPS) y t-butil-dimetilsililo (TBDMS)) y grupos trialquilarilsililo (en el que el número total de grupos alquilo y arilo es de tres; por ejemplo, t-butil-difenilsililo (TBDPS)), en el que cada grupo alquilo puede seleccionarse independientemente de alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y cada grupo arilo puede seleccionarse independientemente de arilo C₅₋₈, preferiblemente fenilo.

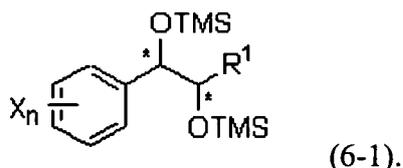
Las etapas (3) (o etapa (iii)) y (4) (o etapa (iv)) pueden ilustrarse mediante la siguiente fórmula de reacción III (reacción de carbamación-1):



Con el fin de lograr una forma de alta selectividad de regioisómero de carbamato de diol individual que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo (fórmula 1), puede introducirse un grupo protector en el compuesto de diol (5) y se realiza una reacción de carbamación usando un compuesto basado en isocianato (-N=C=O), tal como isocianato de clorosulfonilo (Cl-SO₂NCO), para sintetizar un compuesto de carbamato individual tal como se representa mediante la fórmula química 1. Cada reacción puede realizarse a una temperatura de desde -5 °C hasta 5 °C, en particular de aproximadamente 0 °C, durante 1-7 horas.

25 El grupo protector presente en la fórmula (6) puede ser un grupo protector de alcohol, por ejemplo uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trisopropilsililo (TIPS) y t-butil-dimetilsililo (TBDMS)) y grupos trialquilarilsililo (en el que el número total de grupos alquilo y arilo es de tres; por ejemplo t-butil-difenilsililo (TBDPS)), en el que cada grupo alquilo puede seleccionarse independientemente de alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y cada grupo arilo puede seleccionarse independientemente de arilo C₅₋₈, preferiblemente fenilo.

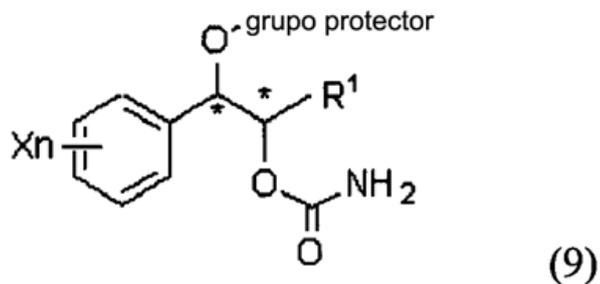
En una realización específica, puede emplearse trimetilsililo (TMS) como grupo protector, para producir un compuesto (6-1) de la siguiente manera:



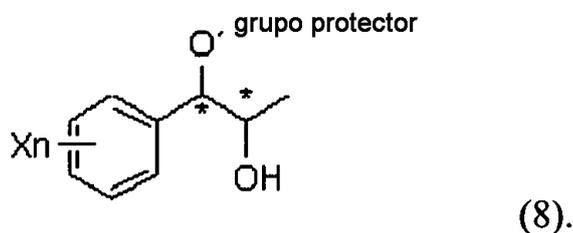
El procedimiento es capaz de lograr una fabricación industrialmente viable, fácil, sencilla y rentable de derivados de carbamato de fenilo (1) que son útiles en el tratamiento de trastornos del SNC con un alto rendimiento.

40 Alternativamente, el derivado de carbamato de fenilo (1) puede sintetizarse a partir de un compuesto de carbamato protegido (9) mediante desprotección del mismo. Por tanto, en otra realización, el procedimiento de preparación de un derivado de carbamato de fenilo (1) puede comprender la etapa de desproteger un compuesto de carbamato

protegido (9):



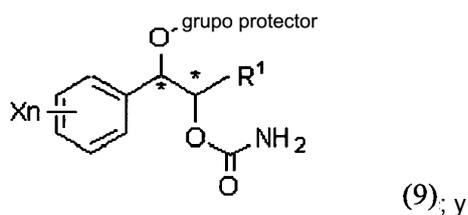
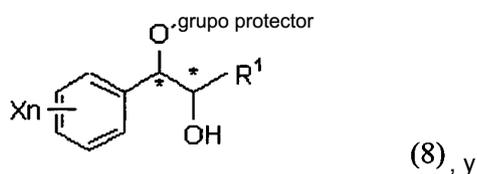
- 5 El compuesto de carbamato protegido (9) puede sintetizarse a partir de la producción del compuesto de alcohol protegido (8) mediante carbamación del mismo. Por tanto, el procedimiento puede comprender además la etapa de realizar una carbamación de un compuesto de alcohol protegido (8), para producir el compuesto de carbamato protegido (9), antes de la etapa de desprotección:



10

En una realización específica, el procedimiento puede incluir la etapa de:

- 15 (a) realizar una carbamación de un compuesto de alcohol protegido (8), para producir un compuesto de carbamato protegido (9):

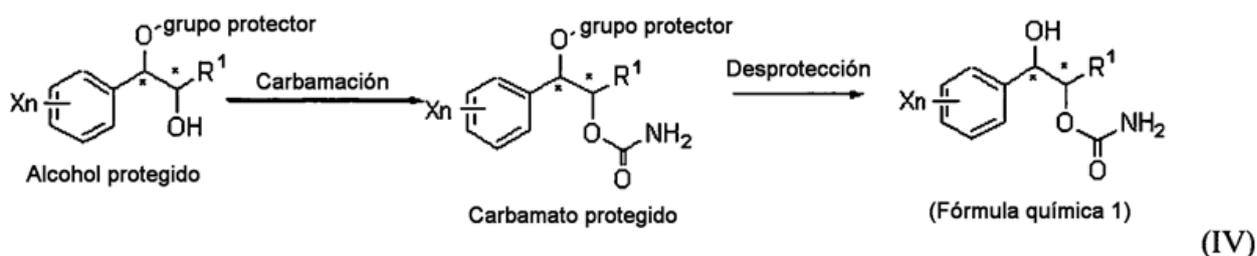


20

- (b) desproteger el compuesto de carbamato protegido (9), para producir un compuesto de carbamato de fenilo (1).

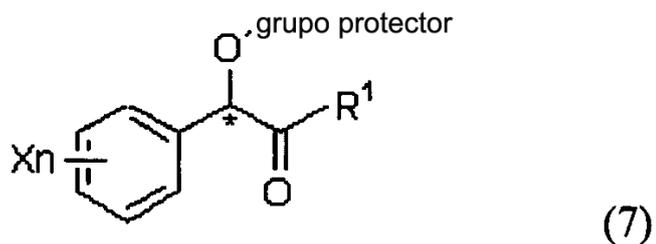
Las etapas (a) y (b) pueden ilustrarse mediante la siguiente fórmula de reacción IV que muestra la reacción de carbamación-2:

25



Tal como se describió anteriormente, el compuesto de alcohol protegido (8) puede sintetizarse a partir del

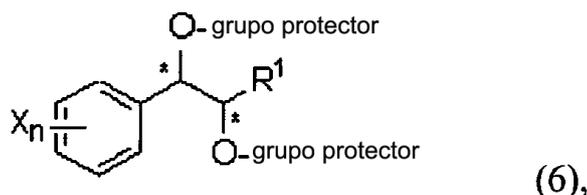
compuesto (7) mediante reducción del mismo. Por tanto, el procedimiento puede comprender además la etapa de reducir un compuesto (7), para producir el compuesto de alcohol protegido (8), antes de la etapa de carbamación:



5 Las definiciones de los sustituyentes "X", "n" y "R¹" en las fórmulas (7), (8) y (9) son tal como se describieron anteriormente.

10 El grupo protector presente en las fórmulas (7), (8) y (9) puede ser cualquier grupo protector de alcohol, por ejemplo, uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS) y t-butil-dimetilsililo (TBDMS)) y grupos trialquilarilsililo (en el que el número total de grupos alquilo y arilo es de tres; por ejemplo, t-butil-difenilsililo (TBDPS)), en el que cada grupo alquilo puede seleccionarse independientemente de grupos alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y cada grupo arilo puede seleccionarse independientemente de grupos arilo C₅₋₈, preferiblemente un grupo fenilo.

15 Otra realización proporciona un compuesto (6) como producto intermedio para producir el compuesto de carbamato de fenilo (1)



20 en el que

X, cada uno independientemente, se selecciona de halógenos, preferiblemente cloro;

25 n es un número entero de 1-5, en particular 1 o 2;

* designa un átomo de carbono quiral,

30 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, en particular alquilo C₁₋₄, y

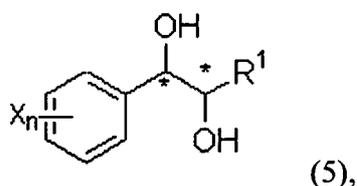
el grupo protector es uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS) y t-butil-dimetilsililo (TBDMS)) y grupos trialquilarilsililo (en el que el número total de grupos alquilo y arilo es de tres; por ejemplo, t-butil-difenilsililo (TBDPS)), en el que

35 - el número total de grupos alquilo y arilo es de tres,

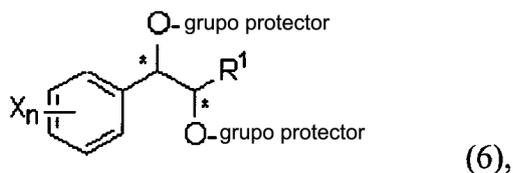
- cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y

40 - cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈, y preferiblemente fenilo.

Un procedimiento de la preparación de un compuesto (6) comprende la etapa de proteger un compuesto de diol (5) introduciendo un grupo protector en el compuesto de diol, para producir el compuesto (6):

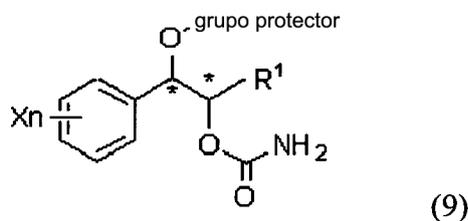
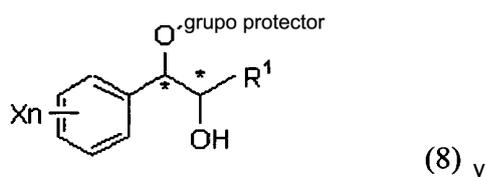


45



en el que X, n, *, R¹ y el grupo protector son tal como se definieron anteriormente.

- 5 Otra realización proporciona un compuesto (8) o (9), como producto intermedio para producir el compuesto de carbamato de fenilo (1):

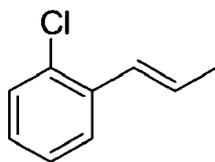


- 10 en el que en la fórmula (9) X, n, *, R¹ y el grupo protector son tal como se definieron anteriormente, y en la fórmula (8) X, n, * y R¹ son tal como se definieron anteriormente, y el grupo protector se selecciona de trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS) y grupos trialquilarilsililo, en el que el número total de grupos alquilo y arilo es de tres, cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈.

Ejemplo

- 20 La presente invención se explica adicionalmente con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no deben interpretarse como limitativos del alcance de la presente invención de ninguna manera.

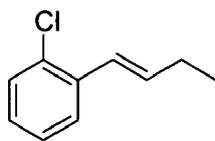
- 25 Ejemplo de preparación 1: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno



- 30 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 después se agitó aumentando la temperatura. Se añadieron 53,6 ml de eterato de trifluoruro de boro (BF₃OEt₂, 0,42 mol) a lo resultante en condiciones de reflujo. Cuando se completó la reacción, se añadió agua a la misma. Tras la separación de fases, se lavó la fase orgánica obtenida dos veces con disolución de hidróxido de sodio 1 M (NaOH 1 M), y después la fase orgánica separada se lavó con agua. Se deshidrató la fase orgánica separada con sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (38 g, rendimiento del 58 %).

- 35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,94 (d, J=4,8 Hz, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,78 (d, J=14 Hz, 1H), 7,11~7,51 (m, 4H).

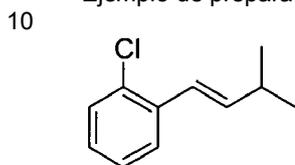
Ejemplo de preparación 2: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó 3-heptanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,9 g, rendimiento del 83 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (d, $J=7,6$ Hz, 3H), 2,29~2,33 (m, 2H), 6,28 (dt, $J=16$ Hz, 6,4 Hz, 1H), 6,78 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,13~7,54 (m, 4H).

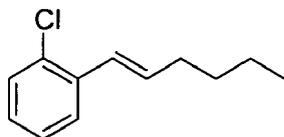
Ejemplo de preparación 3: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-metil-trans-1-buteno



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó 2,6-dimetilheptan-4-ona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (8,0 g, rendimiento del 50~90 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 2,25~2,57 (m, 1H), 6,20 (dd, $J=16$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7,12~7,54 (m, 4H).

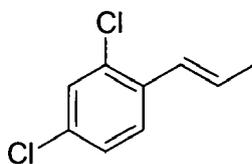
20 Ejemplo de preparación 4: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-trans-1-hexeno



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó 6-undecanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (10 g, rendimiento del 85 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,33~1,56 (m, 4H), 2,26~2,32 (m, 4H), 6,24 (dt, $J=15,6$ Hz, 7 Hz, 1H), 6,78 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7,13~7,54 (m, 4H).

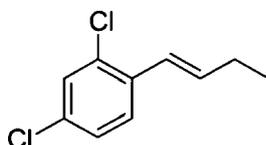
30 Ejemplo de preparación 5: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-propeno



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó 2,4-diclorobencenaldehído en lugar de 2-clorobencenaldehído, para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento del 57 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,95 (dd, $J=6,8$ Hz, 1,6H, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,72 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,18~7,44 (m, 3H).

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



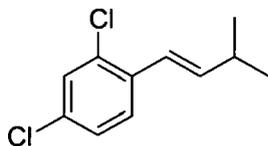
45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 5, excepto porque se

usó 3-heptanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 90 %).

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

5

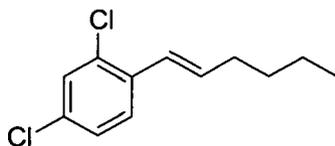
Ejemplo de preparación 7: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 5, excepto porque se usó 2,6-dimetilheptan-4-ona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,23 g, rendimiento del 10~40 %).

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

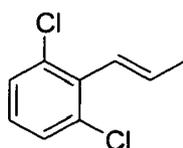
Ejemplo de preparación 8: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-hexeno



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 5, excepto porque se usó 6-undecanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (3,2 g, rendimiento del 40-80 %).

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

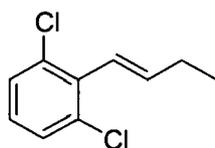
Ejemplo de preparación 9: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó 2,6-diclorobencenaldehído en lugar de 2-clorobencenaldehído, para obtener el compuesto del título (0,4 g, rendimiento del 10~40 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,98 (d, $J=8$ Hz, 3H), 6,23~6,31 (m, 1H), 6,40 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7,05~7,32 (m, 3H).

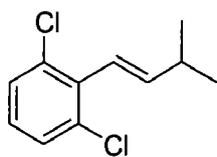
Ejemplo de preparación 10: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 9, excepto porque se usó 3-heptanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 10~40 %).

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 2,30~2,37 (m, 2H), 6,29 (dt, $J=16,4$ Hz, 6 Hz, 1H), 6,37 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 7,05~7,32 (m, 3H).

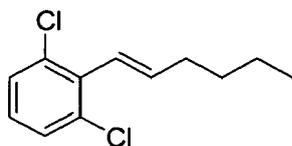
Ejemplo de preparación 11: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno



- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 9, excepto porque se usó 2,6-dimetilheptan-4-ona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,23 g, rendimiento del 10~40 %).

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

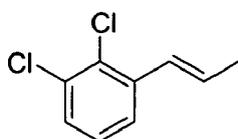
- 10 Ejemplo de preparación 12: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno



- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 9, excepto porque se usó 6-undecanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,2 g, rendimiento del 10~40 %).

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

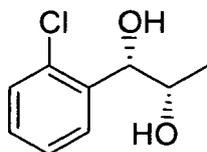
- 20 Ejemplo de preparación 13: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó 2,3-diclorobencenaldehído en lugar de 2-clorobencenaldehído, para obtener el compuesto del título (0,2 g, rendimiento del 10~40 %).

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

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

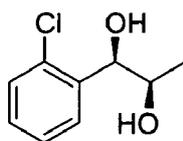


- 35 Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (1,5 g, ejemplo de preparación 1) en 30 ml de la mezcla de t-BuOH/ H_2O (1:1 (V/V)). A 0 °C, se añadieron AD-mix- α (Aldrich, EE.UU.) (13,7 g) y metanosulfonamida ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, 0,76 g, 0,0080 mol) a la misma y se agitaron durante la noche. Cuando se completó la reacción, se lavó el producto obtenido con una disolución acuosa de sulfito de sodio (Na_2SO_3) y acetato de etilo (EA). Después, se deshidrató la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,65 g, rendimiento del 90 %).

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

- 45 $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 18,8, 71,5, 74,4, 127,1, 128,1, 128,9, 129,5, 132,6, 138,9.

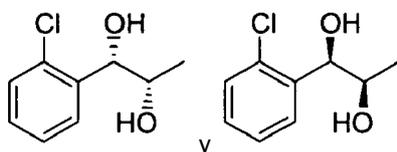
Ejemplo de preparación 15: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (2,5 g, ejemplo de preparación 1) en 50 ml de la mezcla de t-BuOH/H₂O (1:1 (V/V)). A 0 °C, se añadieron AD-mix- α (Aldrich, EE.UU.) (23,5 g) y metanosulfonamida (CH₃SO₂NH₂, 1,27 g, 0,013 mol) a la misma y se agitaron durante la noche. Cuando se completó la reacción, se lavó el producto obtenido con una disolución acuosa de sulfito de sodio (Na₂SO₃) y acetato de etilo (EA). Después, se deshidrató la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2,96 g, rendimiento del 90 %).

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

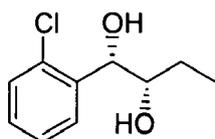
Ejemplo de preparación 16: Síntesis de la mezcla de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol y 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (6,53 g, ejemplo de preparación 1) en 45 ml de la mezcla de acetona/t-BuOH/H₂O (5:1:1 V/V). A temperatura ambiente, se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (7,51 g) y OsO₄ (0,54 g) a la misma y se agitaron durante 2-3 horas. Cuando se completó la reacción, se lavó el producto obtenido con agua y cloruro de metileno (MC). Después, se deshidrató la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (6,42 g, rendimiento del 80 %).

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

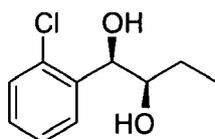
Ejemplo de preparación 17: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 2) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,36 g, rendimiento del 95 %).

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

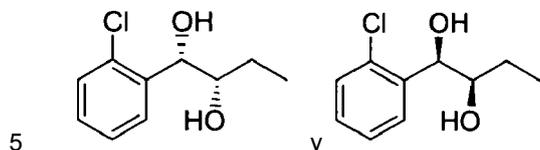
Ejemplo de preparación 18: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 2) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,84 g, rendimiento del 60-95 %).

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

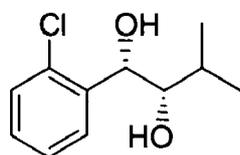
Ejemplo de preparación 19: Síntesis de la mezcla de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 2) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (5,1 g, rendimiento del 60~90 %).

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

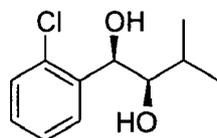
Ejemplo de preparación 20: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 3) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,96 g, rendimiento del 60~90 %).

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

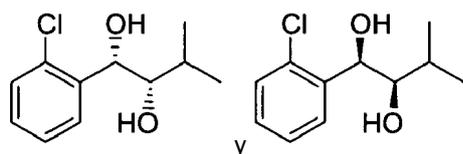
Ejemplo de preparación 21: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 3) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (4,2 g, rendimiento del 60~90 %).

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

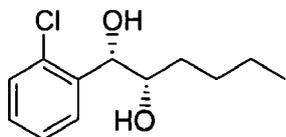
Ejemplo de preparación 22: Síntesis de la mezcla de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 3) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,8 g, rendimiento del 60~90 %).

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

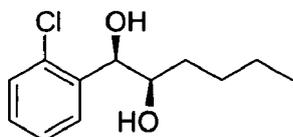
Ejemplo de preparación 23: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-hexeno (ejemplo de preparación 4) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,37 g, rendimiento del 90 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,35~1,65 (m, 6H), 2,08 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,78~3,83 (m, 1H), 5,04 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,23~7,53 (m, 4H).

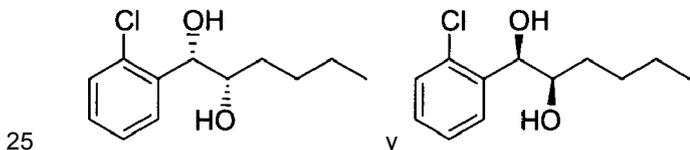
Ejemplo de preparación 24: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-hexeno (ejemplo de preparación 4) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (4,2 g, rendimiento del 60~90 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,35~1,65 (m, 6H), 2,08 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,80~3,83 (m, 1H), 5,05 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,24~7,56 (m, 4H).

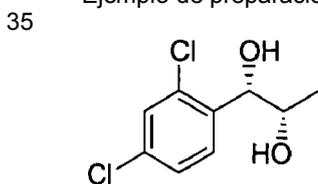
Ejemplo de preparación 25: Síntesis de la mezcla de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol y 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-hexeno (ejemplo de preparación 4) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (7,9 g, rendimiento del 60~90 %).

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

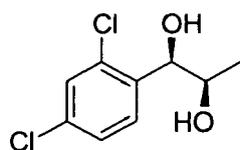
Ejemplo de preparación 26: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 5) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,33 g, rendimiento del 60~95 %).

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

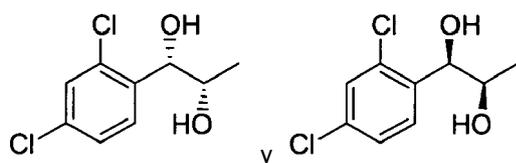
45 Ejemplo de preparación 27: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 5) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,45 g, rendimiento del 60-95 %).

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

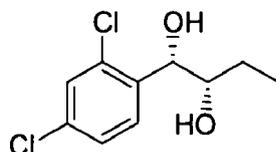
10 Ejemplo de preparación 28: Síntesis de la mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol y 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 5) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,45 g, rendimiento del 60~95 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 2,10 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,90~3,95 (m, 1H), 4,94 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,31~7,49 (m, 3H).

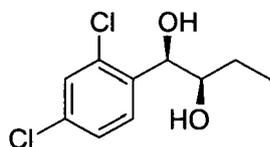
Ejemplo de preparación 29: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 6) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,32 g, rendimiento del 90 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,54~1,61 (m, 2H), 2,07 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,65~3,68 (m, 1H), 5,01 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,31~7,49 (m, 3H).

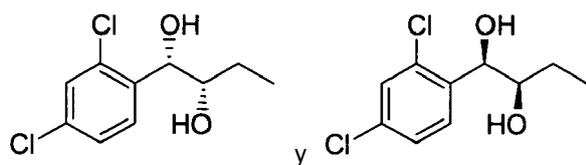
Ejemplo de preparación 30: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 6) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,43 g, rendimiento del 60~90 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,54~1,61 (m, 2H), 2,07 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,65~3,68 (m, 1H), 5,01 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,31~7,49 (m, 3H).

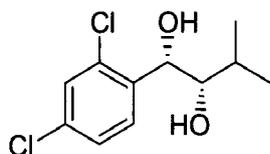
45 Ejemplo de preparación 31: Síntesis de la mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 6) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,33 g, rendimiento del 60~90 %).

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

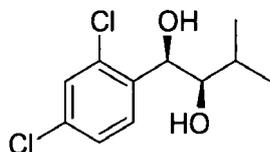
10 Ejemplo de preparación 32: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 7) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,25 g, rendimiento del 60~95 %).

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

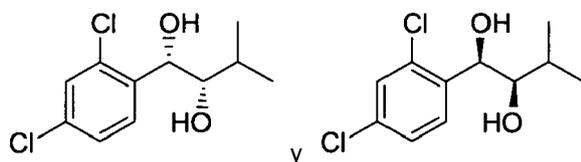
20 Ejemplo de preparación 33: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 7) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,36 g, rendimiento del 60~95 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (d $J=6,8$ Hz, 6H), 1,60~1,65 (m, 1H), 2,35 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 5,36 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

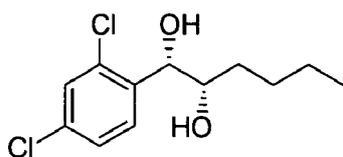
Ejemplo de preparación 34: Síntesis de la mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 7) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,26 g, rendimiento del 60~95 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (d $J=6,8$ Hz, 6H), 1,60~1,65 (m, 1H), 2,35 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 5,36 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

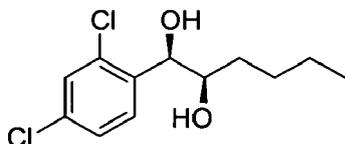
45 Ejemplo de preparación 35: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-hexano (ejemplo de preparación 8) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 60~90 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 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, $J=5,2$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,72~3,77 (m, 1H), 4,98 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

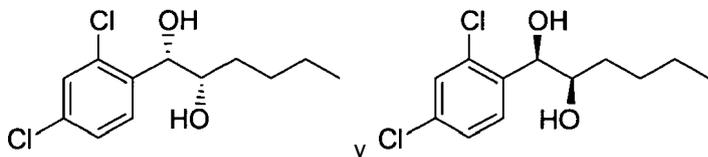
10 Ejemplo de preparación 36: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-hexano (ejemplo de preparación 8) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 60~95 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 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, $J=5,2$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,72~3,77 (m, 1H), 4,98 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

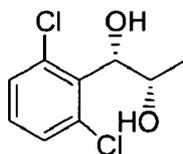
20 Ejemplo de preparación 37: Síntesis de la mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol y 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-hexano (ejemplo de preparación 8) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,67 g, rendimiento del 60~95 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 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, $J=5,2$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,72~3,77 (m, 1H), 4,98 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

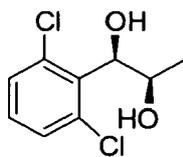
Ejemplo de preparación 38: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 9) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,9 g, rendimiento del 60~90 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 2,72 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,47~4,54 (m, 1H), 5,24 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18~7,36 (m, 3H).

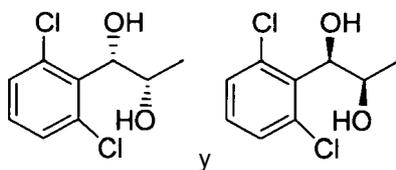
45 Ejemplo de preparación 39: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 9) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,84 g, rendimiento del 60~90 %).

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

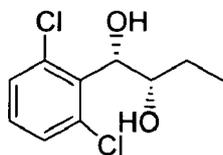
10 Ejemplo de preparación 40: Síntesis de la mezcla de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol y 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 9) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,91 g, rendimiento del 60~90 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 2,72 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,47~4,54 (m, 1H), 5,24 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18~7,36 (m, 3H).

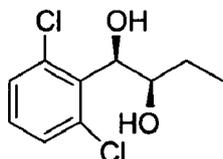
Ejemplo de preparación 41: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 10) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (1,23 g, rendimiento del 60~95 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,26~1,53 (m, 2H), 2,64 (dd, $J=0,8$ Hz, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,22~4,26 (m, 1H), 5,26 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

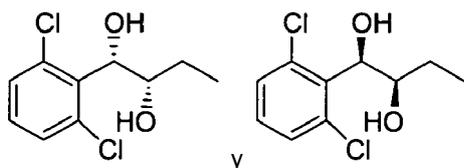
Ejemplo de preparación 42: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 10) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,96 g, rendimiento del 60~95 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,26~1,53 (m, 2H), 2,64 (dd, $J=0,8$ Hz, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,22~4,26 (m, 1H), 5,26 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

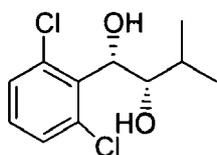
45 Ejemplo de preparación 43: Síntesis de la mezcla de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 10) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,86 g, rendimiento del 60~95 %).

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

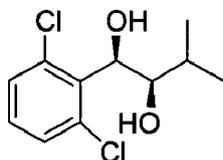
10 Ejemplo de preparación 44: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 11) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,25 g, rendimiento del 60~95 %).

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

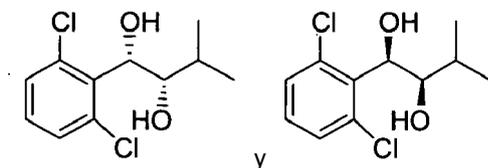
20 Ejemplo de preparación 45: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 11) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,37 g, rendimiento del 60~95 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,60~1,65 (m, 1H), 2,35 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 5,36 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

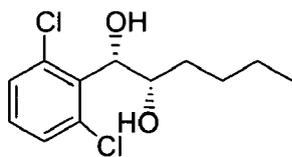
Ejemplo de preparación 46: Síntesis de la mezcla de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol y 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 11) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,47 g, rendimiento del 60~95 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,60~1,65 (m, 1H), 2,35 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 5,36 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

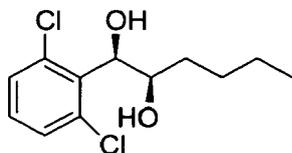
45 Ejemplo de preparación 47: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (ejemplo de preparación 12) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,36 g, rendimiento del 60~90 %).

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

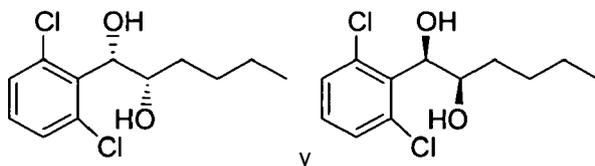
10 Ejemplo de preparación 48: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (ejemplo de preparación 12) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,58 g, rendimiento del 60~90 %).

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

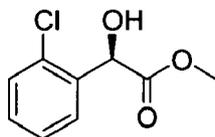
20 Ejemplo de preparación 49: Síntesis de la mezcla de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol y 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (ejemplo de preparación 12) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,62 g, rendimiento del 60~90 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,20~1,31 (m, 4H), 1,45~1,53 (m, 2H), 2,61~2,62 (m, 1H), 3,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,28~4,33 (m, 1H), 5,25 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,18~7,35 (m, 3H).

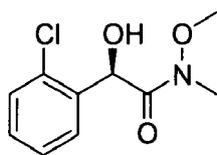
Ejemplo de preparación 50: Síntesis de 2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiacetato de metilo



35 Se mezclaron 15 g de ácido (R)-2-cloromandélico con metanol (CH_3OH , 150 ml) y oxicluro de fósforo (POCl_3 , 0,76 ml) en un matraz mediante agitación usando un agitador magnético a temperatura ambiente durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, se lavó el producto obtenido con una disolución acuosa de sulfato de sodio (Na_2SO_3) y acetato de etilo (EA). Después, se deshidrató la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (15,64 g, rendimiento del 95 %).

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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).

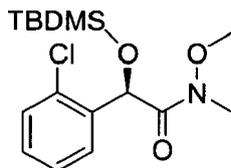
Ejemplo de preparación 51: Síntesis de 2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilacetamida



5 Se disolvió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (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 lentamente 77,7 ml de trimetilaluminio 2,0 M en hexano al mismo gota a gota durante 30 minutos. A continuación, se retiró el baño de hielo y se agitó el producto obtenido a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota 2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiacetato de metilo (15,64 g) disuelto en diclorometano (DCM, 150 ml) al mismo a temperatura ambiente durante 30 minutos y se sometió a reflujo durante 12 horas. Cuando se completó la reacción, se enfrió el producto obtenido hasta 0 °C y se lavó mediante una adición lenta gota a gota de ácido clorhídrico (HCl, 200 ml). Se lavó la fase orgánica obtenida con agua destilada y salmuera, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (14,68 g, rendimiento del 82 %).

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,23 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,81 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,23~7,42 (m, 4H).

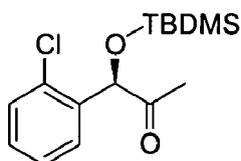
Ejemplo de preparación 52: Síntesis de 2-(2-clorofenil)-N-metoxi-(R)-2-(t-butildimetilsiloxi)-N-metilacetamida



20 Se disolvió 2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilacetamida (0,81 g, 3,52 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 51 en diclorometano (DCM) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente imidazol (0,36 g, 5,28 mmol) y se agitó. Se añadió lentamente TBDMS-Cl (cloruro de t-butildimetilsililo, 0,79 g, 5,28 mmol). Cuando se completó la reacción, se inactivó la mezcla de reacción con H₂O. Se separó la fase orgánica y se recogió. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (300 ml), se secó sobre MgSO₄. La concentración a vacío proporcionó un compuesto del título (0,97 g, 80-95 %).

30 ¹H-RMN (400 MHz, 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).

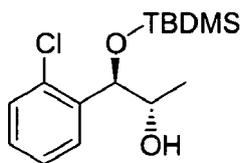
Ejemplo de preparación 53: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-siloxi)propan-2-ona



35 Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-metoxi-(R)-2-(t-butildimetilsiloxi)-N-metilacetamida (0,9 g) obtenida en el ejemplo de preparación 52 en tetrahidrofurano (THF) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió disolución de bromuro de metil-magnesio 3,0 M (MeMgBr, 2,18 ml) en éter a la misma gota a gota durante 30 minutos y se agitó el producto obtenido a 0 °C. Cuando se completó la reacción, se añadió dietil éter al mismo. Se lavó el producto obtenido con hidrogenosulfato de potasio al 10 % (p/v) (KHSO₄, 100 ml) y después se lavó de nuevo con salmuera. Se deshidrató la fase orgánica obtenida con sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,69 g, rendimiento del 85-95 %).

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,3 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 7,27~7,56 (m, 4H).

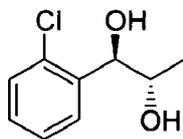
Ejemplo de preparación 54: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-siloxi)-(S)-2-propanol



5 Se disolvió 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-siloxi)propan-2-ona (0,14 g) obtenida en el ejemplo de preparación 53 en éter y se enfrió hasta -78°C . Se añadió lentamente borohidruro de cinc ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) a la misma y se agitó el producto obtenido. Cuando se completó la reacción, se lavó el producto obtenido con H_2O . Se lavó la fase orgánica obtenida con H_2O , se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,04 g, rendimiento del 25~33%, cis : trans = 2 : 1).

10 ^1H -RMN (400 MHz, 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).

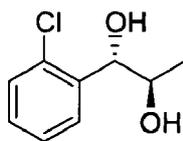
Ejemplo de preparación 55: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R,S)-1,2-propanodiol



15 Se disolvió 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-siloxi)-(S)-2-propanol (10,38 g) obtenido en el ejemplo de preparación 54 en metanol (CH_3OH , 100 ml) y después se enfrió hasta 0°C . Se añadió lentamente gota a gota ácido clorhídrico 8 M (HCl , 56,2 ml) al producto obtenido y después se calentó el producto obtenido hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Cuando se completó la reacción, se enfrió el producto obtenido hasta 0°C . Se añadió lentamente hidróxido de sodio 5 N (NaOH , 30 ml) al mismo y se sometió el producto obtenido a concentración a vacío. Se diluyó el producto obtenido con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica obtenida con agua destilada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (7,05 g, rendimiento del 60~90 %).

25 ^1H -RMN (400 MHz, 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).

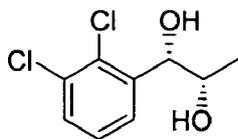
30 Ejemplo de preparación 56: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(S,R)-1,2-propanodiol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 50~55, excepto porque se usó ácido (S)-2-cloromandélico en lugar de ácido (R)-2-cloromandélico, para obtener el compuesto del título (5,04 g, rendimiento del 84 %).

40 ^1H -RMN (400 MHz, 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).

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

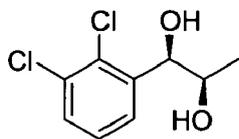


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 13) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,9 g, rendimiento del 60-90 %).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 2,72 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,47~4,54 (m,

1H), 5,24 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18~ (m, 3H).

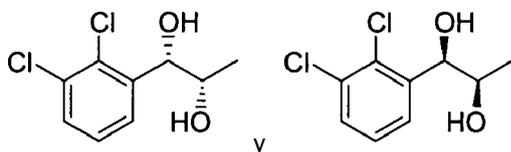
Ejemplo de preparación 58: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 13) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,84 g, rendimiento del 60~90 %).

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

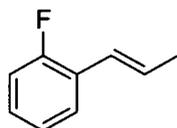
15 Ejemplo de preparación 59: Síntesis de la mezcla de 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol y 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 13) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,91 g, rendimiento del 60~90 %).

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

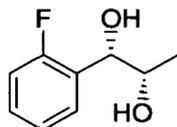
25 Ejemplo de preparación 60: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-trans-1-propeno



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó 2-fluorobencenaldehído en lugar de 2-clorobencenaldehído, para obtener el compuesto del título (6,67 g, rendimiento del 61 %).

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

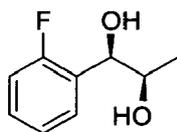
35 Ejemplo de preparación 61: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2-fluorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 60) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (6,46 g, rendimiento del 78 %).

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

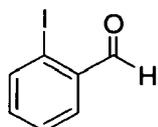
Ejemplo de preparación 62: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2-fluorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 60) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (3,29 g, rendimiento del 79 %).

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

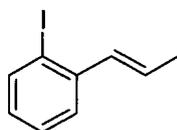
10 Ejemplo de preparación 63: Síntesis de 2-yodobencenaldehído



15 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) al mismo. Se agitó el producto de reacción obtenido en condición de reflujo. Cuando se completó la reacción, se enfrió el producto de reacción obtenido hasta temperatura ambiente y después se filtró y se concentró usando Celite, para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento del 91 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30~7,99 (m, 4H), 10,10 (s, 1H).

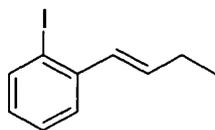
Ejemplo de preparación 64: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-trans-1-propeno



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó 2-yodobencenaldehído (ejemplo de preparación 63) en lugar de 2-clorobencenaldehído, para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento del 65 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,95 (dd, $J=6,8$ Hz, 1,6 Hz, 3H), 6,09~6,18 (m, 1H), 6,60 (dd, $J=15,66$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,89~7,84 (m, 4H).

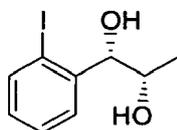
Ejemplo de preparación 65: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-trans-1-buteno



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 64, excepto porque se usó 3-heptanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (8,5 g, rendimiento del 75 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 2,26~2,34 (m, 2H), 6,17 (dt, $J=15,6$ Hz, 6,6 Hz 1H), 6,57 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 6,89~7,85 (m, 4H).

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

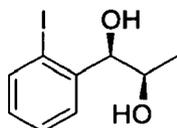


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque

se usó 1-(2-yodofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 64) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento del 88 %).

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

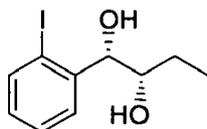
Ejemplo de preparación 67: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó 1-(2-yodofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 64) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (7,4 g, rendimiento del 84 %).

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

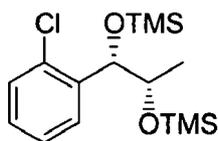
Ejemplo de preparación 68: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 1-(2-yodofenil)-trans-1-buteno (ejemplo de preparación 65) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (9,5 g, rendimiento del 84 %).

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

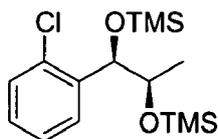
Ejemplo de preparación 69: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano



A una disolución en agitación 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 añadieron 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 a 0°C durante 3 h. Se inactivó la mezcla de reacción con H_2O (650 ml) a 0°C . Se separó la fase orgánica y se recogió. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (300 ml), se secó sobre MgSO_4 . La concentración a vacío proporcionó un producto en bruto, 104,18 g (117,44 %).

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

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

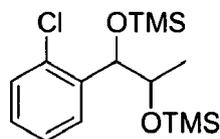


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 15) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (8,5 g, rendimiento del 90~120 %).

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

$J=6,4$ Hz, 1H), 7,21~7,54 (m, 4H).

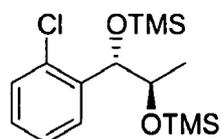
Ejemplo de preparación 71: Preparación de 1-(2-clorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (ejemplo de preparación 16) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (5,2 g, rendimiento del 90~120 %).

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

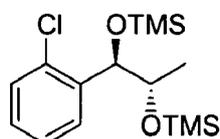
15 Ejemplo de preparación 72: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(S,R)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 56) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento del 90~120 %).

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

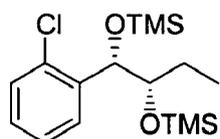
25 Ejemplo de preparación 73: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(R,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(R,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 55) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,2 g, rendimiento del 90~120 %).

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

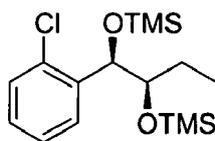
35 Ejemplo de preparación 74: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 17) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento del 90-120 %).

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

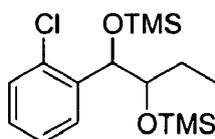
45 Ejemplo de preparación 75: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 18) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento del 90~120 %).

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

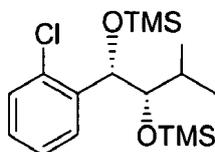
10 Ejemplo de preparación 76: Preparación de 1-(2-clorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 19) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,0 g, rendimiento del 90~120 %).

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

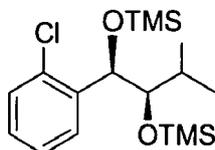
20 Ejemplo de preparación 77: Preparación de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 20) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,7 g, rendimiento del 90~120 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,07 (t, $J=7,2$ 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).

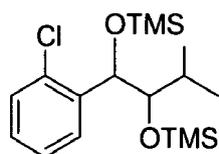
Ejemplo de preparación 78: Preparación de 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 21) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento del 90~120 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,07 (t, $J=7,2$ 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).

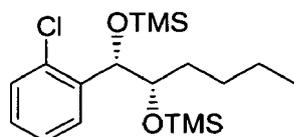
Ejemplo de preparación 79: Preparación de 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 22) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 90~120 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,07 (t, $J=7,2$ 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).

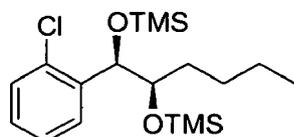
10 Ejemplo de preparación 80: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 23) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,1 g, rendimiento del 90~120 %).

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

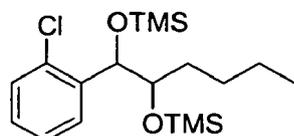
20 Ejemplo de preparación 81: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 24) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 90~120 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 0,90 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,35~1,65 (m, 6H), 3,78~3,83 (m, 1H), 5,04 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,23~7,53 (m, 4H).

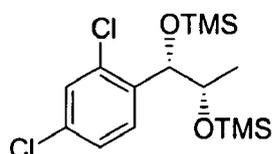
Ejemplo de preparación 82: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 25) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,2 g, rendimiento del 90~120 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 0,90 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,35~1,65 (m, 6H), 3,78~3,83 (m, 1H), 5,04 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,23~7,53 (m, 4H).

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

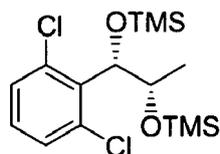


45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 26) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento del 90~120 %).

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

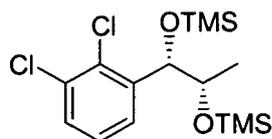
Ejemplo de preparación 84: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 38) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento del 90~120 %).

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

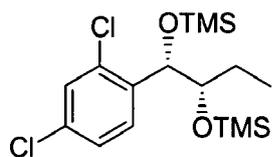
Ejemplo de preparación 85: Preparación de 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 57) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento del 90~120 %).

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

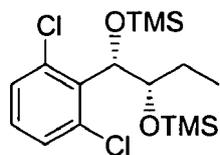
Ejemplo de preparación 86: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 29) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,1 g, rendimiento del 90~120 %).

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

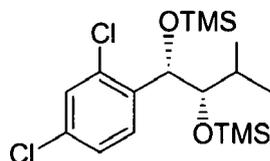
Ejemplo de preparación 87: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 41) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 90~120 %).

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

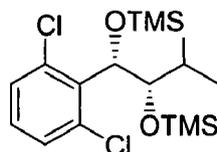
5 Ejemplo de preparación 88: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 32) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,7 g, rendimiento del 90~120 %).

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

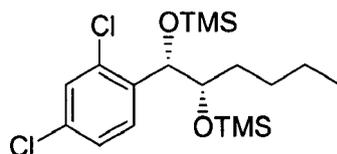
15 Ejemplo de preparación 89: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 44) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 90~120 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,00 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,60~1,65 (m, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 5,36 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

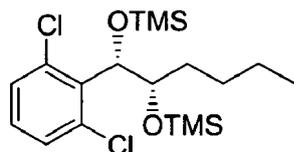
Ejemplo de preparación 90: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 35) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento del 90~120 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 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), 1,56~1,6 (m, 2H), 3,72~3,77 (m, 1H), 4,98 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

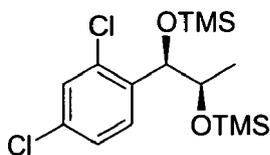
Ejemplo de preparación 91: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 47) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 90~120 %).

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

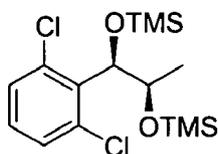
Ejemplo de preparación 92: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 27) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento del 90~120 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,22 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 3,90~3,95 (m, 1H), 4,94 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,31~7,49 (m, 3H).

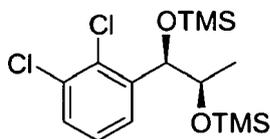
Ejemplo de preparación 93: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 39) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 90~120 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 4,47~4,54 (m, 1H), 5,24 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18~7,36 (m, 3H).

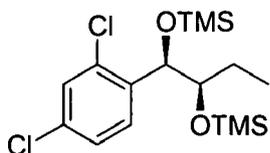
Ejemplo de preparación 94: Preparación de 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 58) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,9 g, rendimiento del 90~120 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 4,47~4,54 (m, 1H), 5,24 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

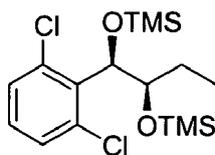
35 Ejemplo de preparación 95: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 30) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento del 90~120 %).

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,02 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,54~1,61 (m, 2H), 3,65~3,68 (m, 1H), 5,01 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,31~7,49 (m, 3H).

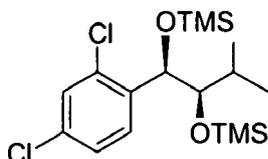
Ejemplo de preparación 96: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 42) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 90~120 %).

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

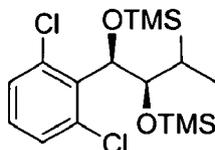
10 Ejemplo de preparación 97: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsdaniloxi)-butano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 33) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento del 90~120 %).

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

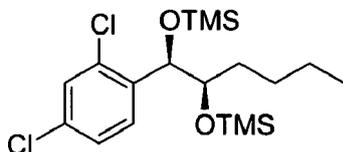
20 Ejemplo de preparación 98: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-butano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 45) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento del 90~120 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,00 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,60~1,65 (m, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 5,36 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

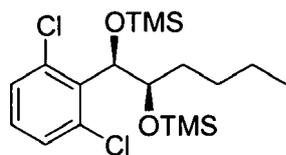
Ejemplo de preparación 99: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-hexano



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 36) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento del 90~120 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 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, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

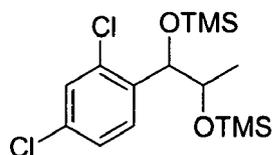
Ejemplo de preparación 100: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-hexano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 48) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 90~120 %).

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

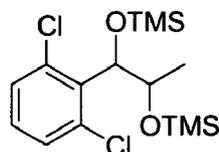
10 Ejemplo de preparación 101: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxy)-propano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 28) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 90~120 %).

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

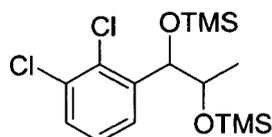
20 Ejemplo de preparación 102: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxy)-propano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 40) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,1 g, rendimiento del 90~120 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 4,47~4,54 (m, 1H), 5,24 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18~7,36 (m, 3H).

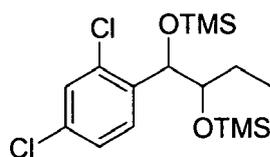
Ejemplo de preparación 103: Preparación de 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxy)-propano



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 59) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,7 g, rendimiento del 90~120 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 4,47~4,54 (m, 1H), 5,24 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

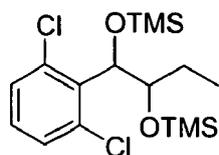
Ejemplo de preparación 104: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxy)-butano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 31) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,9 g, rendimiento del 90~120 %).

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

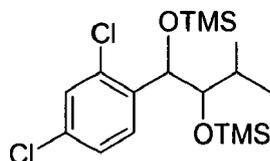
10 Ejemplo de preparación 105: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 43) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,1 g, rendimiento del 90~120 %).

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

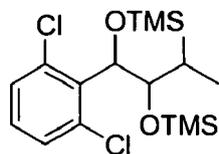
20 Ejemplo de preparación 106: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 34) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,7 g, rendimiento del 90~120 %).

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

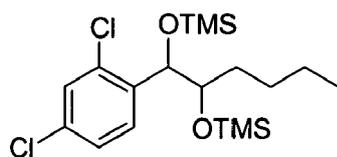
Ejemplo de preparación 107: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 46) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 90~120 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,00 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,60~1,65 (m, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 5,36 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

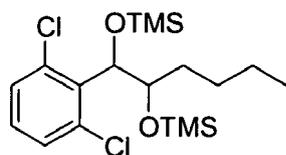
Ejemplo de preparación 108: Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 37) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento del 90~120 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 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, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

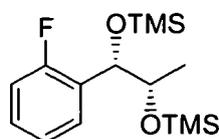
10 Ejemplo de preparación 109: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-hexano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (ejemplo de preparación 49) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,2 g, rendimiento del 90~120 %).

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

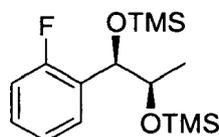
20 Ejemplo de preparación 110: Preparación de 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 61) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 90~120 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,15 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 3,90~3,98 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=4,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,04~7,50 (m, 4H).

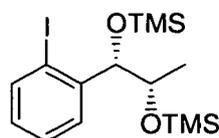
Ejemplo de preparación 111: Preparación de 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 62) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 90~120 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,15 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 3,90~3,98 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=4,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,04~7,50 (m, 4H).

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

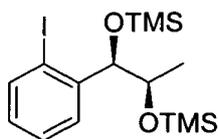


45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 66) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,1 g, rendimiento del 90~120 %).

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

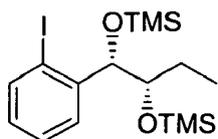
Ejemplo de preparación 113: Preparación de 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 67) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 90~120 %).

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

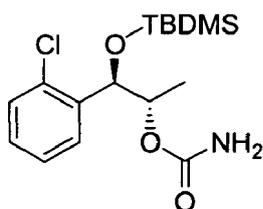
Ejemplo de preparación 114: Preparación de 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)-butano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-butanodiol (ejemplo de preparación 68) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (ejemplo de preparación 14) para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 90~120 %).

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

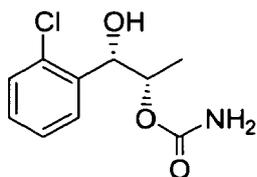
Ejemplo de preparación 115: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-silanilo)-propilo



Se colocaron 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetil-silanilo)-(S)-2-propanol (0,38 g) obtenido en el ejemplo de preparación 54, tetrahidrofurano (THF) y carbonildiimidazol (CDI, 0,31 g) en un matraz y se agitaron a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 3 horas, se añadió disolución de amoníaco (NH_4OH) al mismo. Cuando se completó la reacción, se lavó el producto obtenido con H_2O y acetato de etilo (EA). Se deshidrató la fase orgánica separada con sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo concentrado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener el compuesto del título (0,34 g, rendimiento del 70~90 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0,13 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,40 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 4,53 (s.a., 2H), 5,25~5,31 (m, 1H), 5,38 (d, $J=4,8$, 1H) 7,14~7,60 (m, 4H).

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

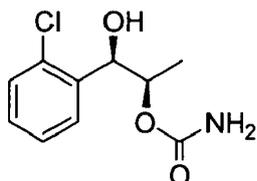


5 A una disolución en agitación de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano en bruto (ejemplo de preparación 69, 104 g, 0,31 mol) en tolueno (670 ml) se le añadió isocianato de clorosulfonilo (62,5 ml, 0,71 mol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua helada y después se agitó con H₂O fría adicional (500 ml) durante 2 h. Tras la separación de la fase orgánica, se ajustó el pH de la fase acuosa a 2~3 con NaHCO₃ sat. (400 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x3). Se lavó la fase de EtOAc con NaHCO₃ sat. (500 ml) y H₂O (500 ml). Se trató la fase orgánica con carbón durante 1,5 h. Se filtró la fase orgánica con Celite, se secó sobre MgSO₄. La filtración y la concentración a vacío proporcionaron el compuesto del título de sólido blanco (rendimiento del 85 % (71,1 g), ee = 99,9 %, Pf = 83~84 °C, [α]_D²⁵=+57,8 (c=0,25, MeOH)).

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, J=6,4, 3H), 2,91 (d, J=4,8, 1H), 4,68 (s.a., 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).

15 ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 16,4, 73,1, 75,0, 127,0, 128,4, 129,1, 129,5, 132,7, 138,0, 156,6.

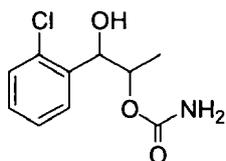
Ejemplo 2: Preparación de (R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropilo (2)



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 70) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (5,7 g, rendimiento del 60~90 %).

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, J=6,4, 3H), 2,91 (d, J=4,8, 1H), 4,68 (s.a., 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).

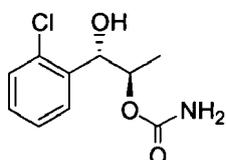
30 Ejemplo 3: Preparación de 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (3)



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 71) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento del 60~90 %).

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, J=6,4, 3H), 2,91 (d, J=4,8, 1H), 4,68 (s.a., 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 4: Preparación de (R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropilo (4)

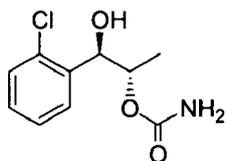


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-

clorofenil)-(S,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 72) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento del 60~90 %).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J=6,4$, 3H), 2,91 (d, $J=4,8$, 1H), 4,68 (s.a., 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).

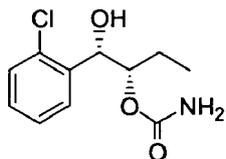
Ejemplo 5: Preparación de (S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropilo (5)



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(R,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 73) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 60~90 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J=6,4$, 3H), 2,91 (d, $J=4,8$, 1H), 4,68 (s.a., 2H), 5,06~5,09 (m, 1H), 5,18~5,21 (m, 1H), 7,23~7,39 (m, 3H), 7,55 (dd, $J=1,6$ Hz, $J=7,8$ Hz, 1H).

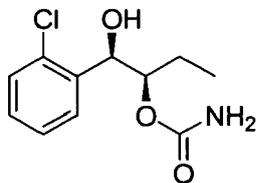
- 20 Ejemplo 6: Preparación de (S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxibutilo (6)



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)butano (ejemplo de preparación 74) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 60~90 %).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,57~1,73 (m, 2H), 3,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,74 (s.a., 2H), 4,95 (dt, $J = 7,2$, 8,8 Hz, 1H), 5,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,22~7,54 (m, 4H).

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

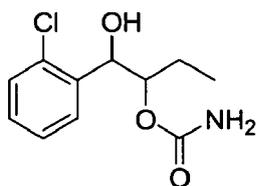


- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)butano (ejemplo de preparación 75) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 60~90 %).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,53~1,73 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 4,78 (s.a., 2H), 4,91~4,96 (m, 1H), 5,22 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,20~7,54 (m, 4H).

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

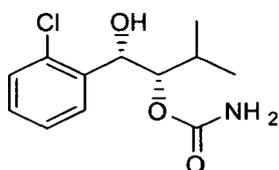
45



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 76) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento del 60~90 %).

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

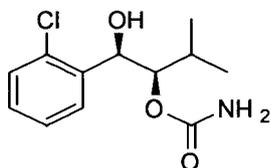
Ejemplo 9: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butilo (9)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 77) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 60~90 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,58 (s.a., 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).

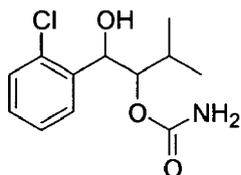
Ejemplo 10: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-3-metil-butilo (10)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 78) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 60~90 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,57 (s.a., 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 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butilo (11)

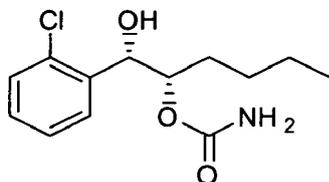


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 79) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 60~90 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,76 (d, $J=6,0$ Hz, 1H),

4,59 (s.a., 2H), 4,87 (dd, $J=7,2$ Hz, 4,4 Hz, 1H), 5,36 (t, $J=4,6$, 1H), 7,23~7,54 (m, 4H).

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



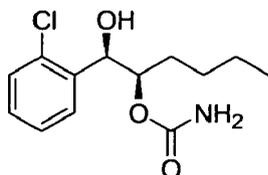
5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)hexano (ejemplo de preparación 80) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 60~90 %).

10

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

15 Ejemplo 13: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxihexilo (13)



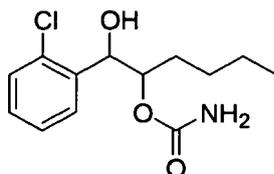
20

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)hexano (ejemplo de preparación 81) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento del 60~90 %).

25

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

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



30

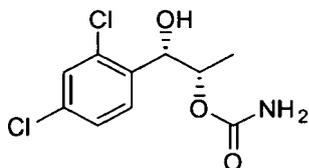
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)hexano (ejemplo de preparación 82) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 60~90 %).

35

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

40

Ejemplo 15: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxiopropilo (15)

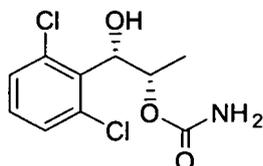


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 83) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-

(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,8 g, rendimiento del 60~90 %).

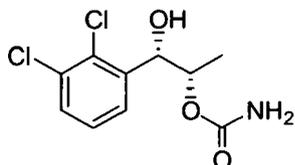
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 4,16 (t.a., 1H) 4,96 (t.a., 3H), 5,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,23~7,52 (m, 3H).

Ejemplo 16: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxipropilo (16)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 84) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 60~90 %).

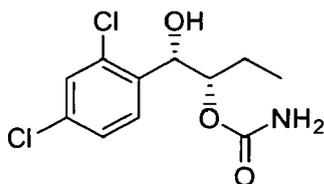
Ejemplo 17: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-(S)-1-hidroxipropilo (17)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 85) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 60~90 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 3,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,73 (s.a., 2H), 5,43 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

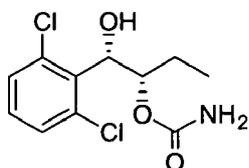
Ejemplo 18: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxibutilo (18)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)butano (ejemplo de preparación 86) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 60~90 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,58~1,74 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H) 4,68 (s.a., 2H), 5,59 (dt, *J* = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 5,19 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

Ejemplo 19: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxibutilo (19)

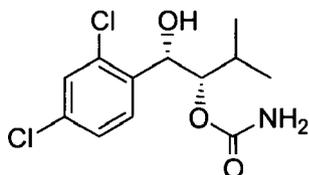


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)butano (ejemplo de preparación 87) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-

(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 60~90 %).

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

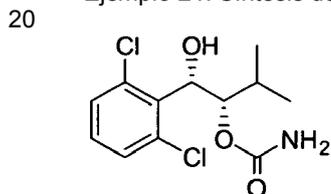
Ejemplo 20: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butilo (20)



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)butano (ejemplo de preparación 88) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento del 60~90 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,73~1,79 (m, 1H), 3,67~3,69 (m, 1H), 4,85 (s.a., 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

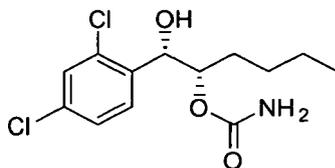
Ejemplo 21: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butilo (21)



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)butano (ejemplo de preparación 89) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento del 60~90%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,73~1,79 (m, 1H), 3,67~3,69 (m, 1H), 4,85 (s.a., 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,16~7,33 (m, 3H).

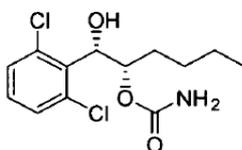
Ejemplo 22: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxihexilo (22)



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-hexano (ejemplo de preparación 90) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento del 60~90 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 3,6$ Hz, 3H), 1,28~1,42 (m, 4H), 1,52~1,59 (m, 1H), 1,64~1,71 (m, 1H), 2,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,67 (s.a., 2H), 4,96~5,00 (m, 1H), 5,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30~7,49 (m, 3H).

Ejemplo 23: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxihexilo (23)

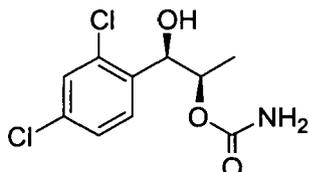


45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)-hexano (ejemplo de preparación 91) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 60~90 %)

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

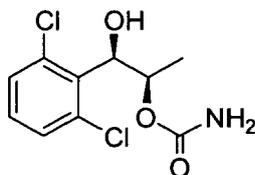
Ejemplo 24: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxiopropilo (24)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 92) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 60~90 %).

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

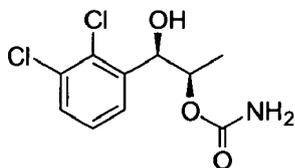
Ejemplo 25: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-1-hidroxiopropilo (25)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 93) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 60~90 %).

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

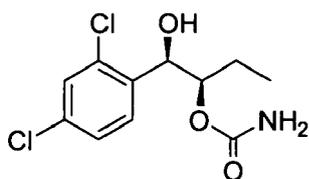
Ejemplo 26: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-(R)-1-hidroxiopropilo (26)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 94) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 60~90 %).

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

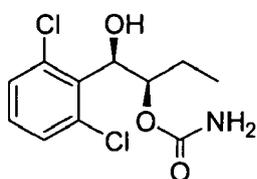
Ejemplo 27: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxiobutilo (27)



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 95) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 60~90 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,58~1,74 (m, 2H), 2,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H) 4,68 (s.a., 2H), 5,59 (dt, $J = 5,2, 8,8$ Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

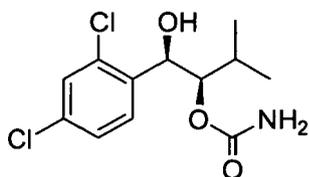
Ejemplo 28: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-1-hidroxi-butilo (28)



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 96) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 60~90 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,30~1,38 (m, 1H), 1,57~1,64 (m, 1H), 3,74 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,80 (s.a., 2H), 5,40~5,50 (m, 2H), 7,17~7,34 (m, 3H).

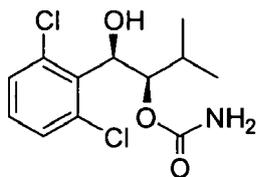
Ejemplo 29: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxi-3-metil-butilo (29)



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 97) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 60~90 %).

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

35 Ejemplo 30: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-1-hidroxi-3-metil-butilo (30)

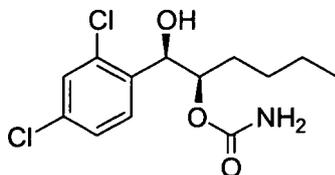


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 98) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 60~90 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,73~1,79 (m, 1H), 3,67~3,69 (m, 1H), 4,85 (s.a., 2H),

5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,16~7,33 (m, 3H).

Ejemplo 31: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxihexilo (31)



5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)hexano (ejemplo de preparación 99) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 60~90 %).

10

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

15 Ejemplo 32: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-(R)-1-hidroxihexilo (32)



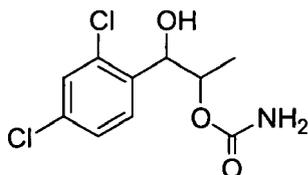
20

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)hexano (ejemplo de preparación 100) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento del 60~90 %).

25

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

Ejemplo 33: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxipropilo (33)



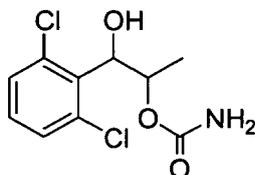
30

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 101) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 60~90 %).

35

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

40 Ejemplo 34: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxipropilo (34)



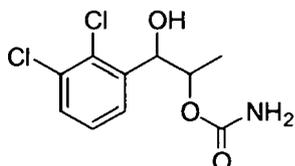
40

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 102) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-

trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento del 60~90 %).

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

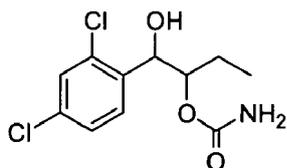
Ejemplo 35: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxi-2-propilo (35)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 103) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 60~90 %).

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

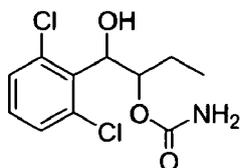
Ejemplo 36: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-2-butilo (36)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)butano (ejemplo de preparación 104) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 60~90 %).

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

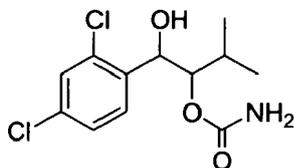
Ejemplo 37: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-2-butilo (37)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)butano (ejemplo de preparación 105) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilaniloxi)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento del 60~90 %).

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

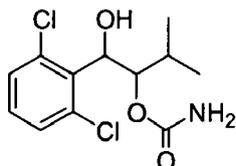
Ejemplo 38: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butilo (38)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 106) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento del 60~90 %).

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

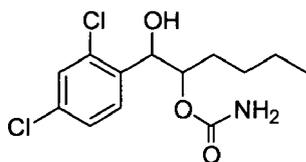
10 Ejemplo 39: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butilo (39)



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 107) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 60~90 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,73~1,79 (m, 1H), 3,67~3,69 (m, 1H), 4,85 (s.a., 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,16~7,33 (m, 3H).

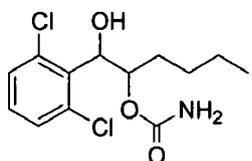
Ejemplo 40: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-hexilo (40)



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)hexano (ejemplo de preparación 108) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 60~90 %).

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

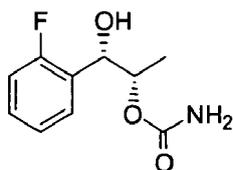
Ejemplo 41: Síntesis de 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-hexilo (41)



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)hexano (ejemplo de preparación 109) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 60~90 %).

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

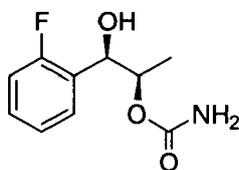
45 Ejemplo 42: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-(S)-1-hidroxi-propilo (42)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 110) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,8 g, rendimiento del 60~90 %).

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

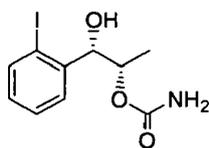
Ejemplo 43: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-(R)-1-hidroxi-propilo (43)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 111) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 60~90 %).

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

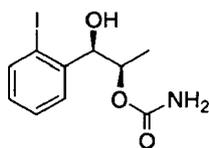
Ejemplo 44: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxi-propilo (44)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 112) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento del 60~90 %).

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

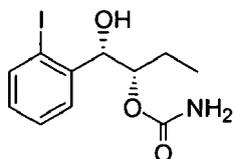
Ejemplo 45: Síntesis de (R)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-(R)-1-hidroxi-propilo (45)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 113) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 60~90 %).

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

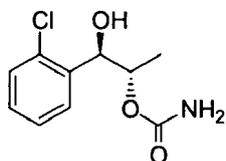
Ejemplo 46: Síntesis de (S)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxi-butilo (46)



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)butano (ejemplo de preparación 114) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(bis-trimetilsilanilo)propano (ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 60~90 %).

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

Ejemplo 47: Preparación de (S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropilo (5)



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que el descrito en el ejemplo de preparación 55, excepto porque se usó (S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(metoximetoxi)-propilo (ejemplo de preparación 115) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(metoximetoxi)-(S)-2-propanol (ejemplo de preparación 55) para obtener el compuesto del título (0,38 g, rendimiento del 50~80 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J=6,4$, 3H), 2,91 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,68 (s.a., 2H), 5,06~5,09 (m, 1H), 5,18~5,21 (m, 1H), 7,23~7,39 (m, 3H), 7,55 (dd, $J=1,6$ Hz, $J=7,8$ Hz, 1H).

25 Los compuestos 1 a 46 producidos en los ejemplos 1 a 46 se resumen en la tabla 1 a continuación:

[Tabla 1]

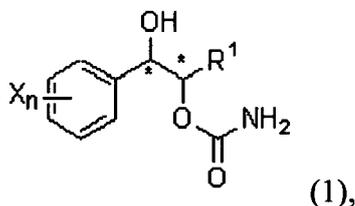
N.º	X	n (posición)	1 ^{er} quiral	2º quiral	R ¹
1	Cl	1(2-)	S	S	Me
2	Cl	1(2-)	R	R	Me
3	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me
4	Cl	1(2-)	S	R	Me
5	Cl	1(2-)	R	S	Me
6	Cl	1(2-)	S	S	Et
7	Cl	1(2-)	R	R	Et
8	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Et
9	Cl	1(2-)	S	S	Isopropilo
10	Cl	1(2-)	R	R	Isopropilo
11	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Isopropilo
12	Cl	1(2-)	S	S	butilo
13	Cl	1(2-)	R	R	butilo
14	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	butilo
15	Cl	2(2,4-)	S	S	Me
16	Cl	2(2,6-)	S	S	Me
17	Cl	2(2,3-)	S	S	Me
18	Cl	2(2,4-)	S	S	Et
19	Cl	2(2,6-)	S	S	Et
20	Cl	2(2,4-)	S	S	Isopropilo
21	Cl	2(2,6-)	S	S	Isopropilo
22	Cl	2(2,4-)	S	S	butilo
23	Cl	2(2,6-)	S	S	butilo
24	Cl	2(2,4-)	R	R	Me
25	Cl	2(2,6-)	R	R	Me
26	Cl	2(2,3-)	R	R	Me
27	Cl	2(2,4-)	R	R	Et

ES 2 653 613 T3

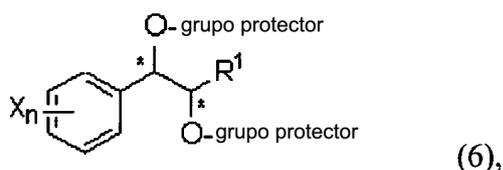
28	Cl	2(2,6-)	R	R	Et
29	Cl	2(2,4-)	R	R	Isopropilo
30	Cl	2(2,6-)	R	R	Isopropilo
31	Cl	2(2,4-)	R	R	butilo
32	Cl	2(2,6-)	R	R	butilo
33	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Me
34	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Me
35	Cl	2(2,3-)	Rac.	Rac.	Me
36	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Et
37	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Et
38	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Isopropilo
39	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Isopropilo
40	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	butilo
41	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	butilo
42	F	1(2-)	S	S	Me
43	F	1(2-)	R	R	Me
44	I	1(2-)	S	S	Me
45	I	1(2-)	R	R	Me
46	I	1(2-)	S	S	Et

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (1),



que comprende carbamar, haciéndolo reaccionar con isocianato de clorosulfonilo, un compuesto de fórmula (6):



en la que

X, cada uno independientemente, se selecciona de halógenos,

n es un número entero de 1-5,

* designa un átomo de carbono quiral,

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, y

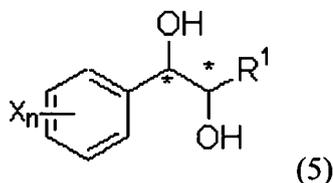
el grupo protector es uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo y grupos trialquilarilsililo, en el que

- el número total de grupos alquilo y arilo es de tres,

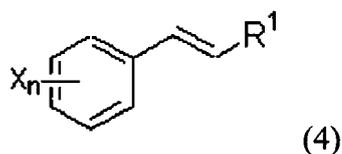
- cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y

- cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 que, antes de la etapa de carbamación, comprende la etapa de producir el compuesto de fórmula (6) protegiendo un compuesto de diol de fórmula (5) introduciendo un grupo protector, en la que X, n, *, R¹ y el grupo protector son tal como se definieron en la reivindicación 1:

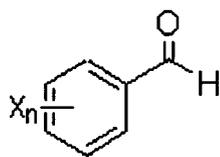


3. Procedimiento según la reivindicación 2 que, antes de la etapa de protección, comprende además la etapa de producir el compuesto de fórmula (5) dihidroxilando un compuesto de trans-olefina de fórmula (4) en la que X, n y R¹ son tal como se definieron en la reivindicación 1:

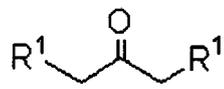


4. Procedimiento según la reivindicación 3, que comprende además la etapa de producir el compuesto de trans-olefina de fórmula (4) haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas (2) y (3), en las que X, n y R¹

son tal como se definieron en la reivindicación 1:



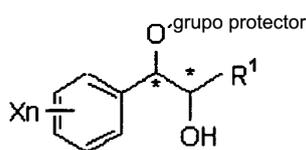
(2)



(3),

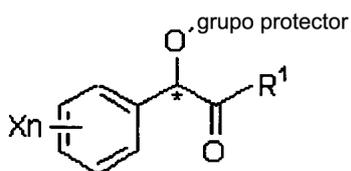
5 5. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la dihidroxilación se realiza usando un catalizador de dihidroxilación asimétrica.

10 6. Procedimiento según la reivindicación 2 que, antes de la etapa de protección, comprende además la etapa de producir el compuesto de fórmula (5) desprotegiendo un compuesto de fórmula (8) en la que X, n, *, R¹ y el grupo protector son tal como se definieron en la reivindicación 1:



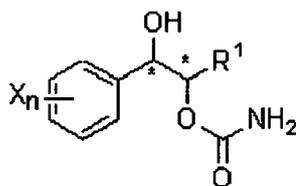
(8).

15 7. Procedimiento según la reivindicación 6 que, antes de la etapa de desprotección, comprende además la etapa de producir el compuesto de fórmula (8) reduciendo un compuesto de fórmula (7) en la que X, n, *, R¹ y el grupo protector son tal como se definieron en la reivindicación 1:



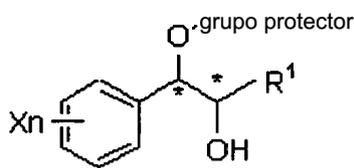
(7).

20 8. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (1):



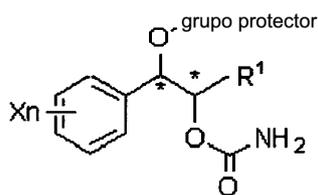
(1),

25 que comprende carbamar un compuesto de fórmula (8):



(8)

para obtener un compuesto de fórmula (9):



(9),

30

y desproteger el compuesto de fórmula (9); en el que en las fórmulas anteriores

X, cada uno independientemente, se selecciona de halógenos,

5 n es un número entero de 1-5,

* designa un átomo de carbono quiral,

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, y

10 el grupo protector es uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo y grupos trialquilarilsililo, en el que

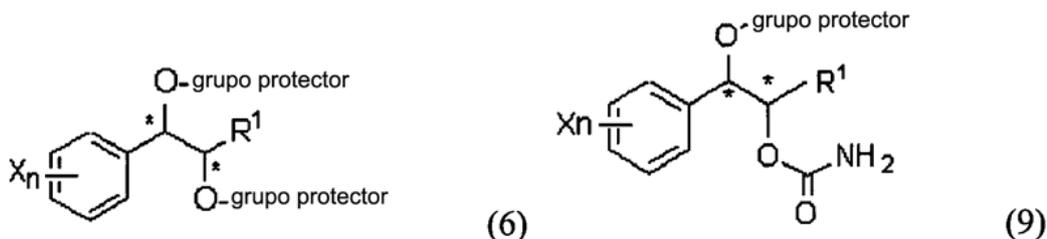
- el número total de grupos alquilo y arilo es de tres,

15 - cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y

- cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈.

9. Compuesto, que es

20 (A) un compuesto de fórmula (6) o (9):



25 en las que

X, cada uno independientemente, se selecciona de halógenos,

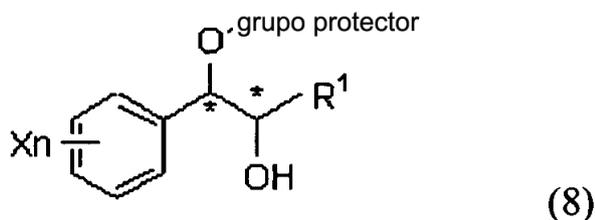
30 n es un número entero de 1-5,

* designa un átomo de carbono quiral,

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, y

35 el grupo protector es uno o más seleccionados de grupos trialquilsililo y grupos trialquilarilsililo, en el que el número total de grupos alquilo y arilo es de tres, cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈; o

40 (B) un compuesto de fórmula (8):



45 en la que X, n, *, y R¹ son tal como se definieron anteriormente, y el grupo protector se selecciona de trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS) y grupos trialquilarilsililo, en el que el número total de grupos alquilo y arilo es de tres, cada grupo alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄ lineal, ramificado o cíclico, y cada grupo arilo es independientemente arilo C₅₋₈.