

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 832**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/325 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07C 271/10 (2006.01)
C07C 271/12 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2012 PCT/KR2012/011470**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13100567**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2012 E 12862332 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2797879**

54 Título: **Compuestos carbamatos de fenilo para su uso en el alivio o el tratamiento del dolor y el dolor neuropático**

30 Prioridad:
27.12.2011 US 201161580409 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2019

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

72 Inventor/es:
CHOI, YONG MOON

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 716 832 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos carbamatos de fenilo para su uso en el alivio o el tratamiento del dolor y el dolor neuropático

5

[Campo técnico]

Se proporcionan un compuesto carbamato de fenilo; una composición para tratar y/o aliviar el dolor que contiene como principio activo el compuesto carbamato de fenilo o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico; usos en métodos para tratar y/o aliviar el dolor que comprenden administrar el compuesto carbamato de fenilo o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un paciente que necesite tratamiento del dolor; y un uso del compuesto carbamato de fenilo o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para tratar y/o aliviar el dolor.

15 [Antecedentes]

El dolor es una de las razones más frecuentes por las que un paciente solicita atención médica y, en consecuencia, el dolor ocasiona la pérdida de un número enorme de días laborales cada año.

El dolor es una sensación desagradable a menudo producida por estímulos intensos o dañinos, como la caída de algo sobre un dedo del pie, pillarse un dedo de la mano, poner alcohol en un corte y golpearse el hueso de la risa. La definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés, *International Association for the Study of Pain*), ampliamente utilizada, es la siguiente: «El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que está asociada al daño real o posible de un tejido, o descrita en términos de dicho daño». El dolor impulsa a las personas a retirarse de situaciones dañinas para proteger una parte del cuerpo que está dañada mientras sana y para evitar experiencias similares en el futuro. Normalmente el dolor desaparece en seguida una vez el estímulo doloroso se elimina y el organismo ha sanado, pero a veces el dolor persiste a pesar de haber eliminado el estímulo y de la manifiesta curación del organismo; y a veces, el dolor aparece sin que haya ningún estímulo, daño o enfermedad detectables.

El dolor es la razón más frecuente de visita al médico. Constituye el síntoma principal de muchos trastornos médicos, y puede interferir considerablemente en la calidad de vida y el desempeño general de la persona. Los factores psicológicos, como el apoyo social, la sugestión hipnótica, el entusiasmo o la distracción pueden modular considerablemente la intensidad del dolor o la sensación desagradable.

En 1994, en respuesta a la necesidad de un sistema más útil para describir el dolor crónico, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor clasificó el dolor con base en características específicas: (1) región del cuerpo implicada (por ejemplo, abdomen, extremidades inferiores); (2) sistema cuyo mal funcionamiento puede estar causando el dolor (por ejemplo, nervioso, gastrointestinal); (3) duración y perfil de la manifestación; (4) intensidad y tiempo transcurrido desde su aparición; y (5) etiología.

Este sistema ha sido criticado por Clifford J. Woolf y otras personas como un sistema insuficiente en el que basarse para la investigación y el tratamiento. Según Woolf, existen tres clases de dolor: dolor nocisensible (véase más abajo), dolor inflamatorio, el cual se asocia al daño en los tejidos y la infiltración de células inmunitarias, y dolor patológico, que es un estado patológico causado por daño al sistema nervioso o por su funcionamiento anómalo (dolor disfuncional, como en la fibromalgia, el síndrome del intestino irritable, la cefalea de tipo tensional, etc.).

En el dolor nocisensible, la estimulación de las terminaciones nerviosas sensitivas, denominadas nociceptores, produce la sensación de dolor. Dicho dolor con frecuencia ocurre tras una lesión o una intervención quirúrgica. Los nociceptores transmiten al cerebro las señales de dolor. A menudo el dolor es localizado, constante, y es sordo o palpitante. Una vez el daño al tejido sana, el dolor normalmente desaparece. El tratamiento con opioides puede eliminar el dolor nocisensible. El dolor psicogénico es un trastorno del dolor asociado a factores psicológicos. Algunos tipos de problemas mentales o emocionales pueden producir dolor. Estos también pueden aumentar o prolongar el dolor. El dolor de la parte superior de la espalda, el lumbago y el dolor de estómago son algunos de los tipos de dolor psicogénico más frecuentes. Las personas con este trastorno del dolor presentan dolor real. El diagnóstico se realiza cuando todas las causas físicas del dolor se han descartado.

El dolor neuropático está producido por anomalías en los nervios, la médula espinal o el cerebro, y es un tipo de dolor crónico no maligno con una prevalencia estimada de aproximadamente más de un 1% de la población. Optimizar el alivio del dolor en estos pacientes es crucial para ayudar al paciente a retomar el control de su vida. La causa más frecuente de dolor neuropático son las lesiones o el mal funcionamiento de los nervios. Las

lesiones o el mal funcionamiento de los nervios periféricos o de los nervios que descienden desde la médula espinal producen la desinhibición de los impulsos nerviosos en la médula espinal, lo que como resultado produce dolor. El dolor neuropático también puede ser de origen central, en lugar de periférico, en trastornos como las lesiones en la médula espinal y la esclerosis múltiple.

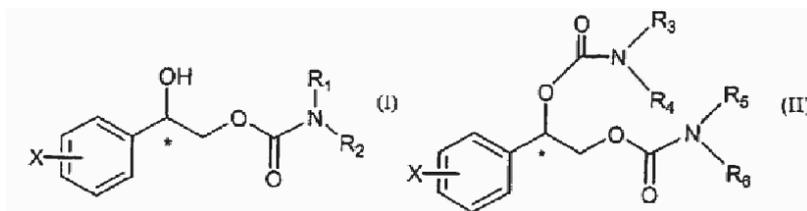
5 Por lo tanto, el dolor neuropático se puede dividir en dos clases más; dolor neuropático periférico y dolor neuropático central, dependiendo de si lo que está afectado es el sistema nervioso periférico o central.

10 El tratamiento insuficiente del dolor es habitual en los departamentos de cirugía, las unidades de cuidados intensivos, los servicios de urgencias y accidentes y en los centros de atención primaria, así como en el abordaje de todas las formas de dolor crónico y en los cuidados paliativos terminales. Esta desatención se da en todas las edades, desde los recién nacidos a las debilitadas personas de edad avanzada. Las personas de origen africano y latinoamericano son más propensas a padecer innecesariamente en manos de un médico; y es más probable que el dolor de las mujeres sea infratratado en comparación con el de los hombres.

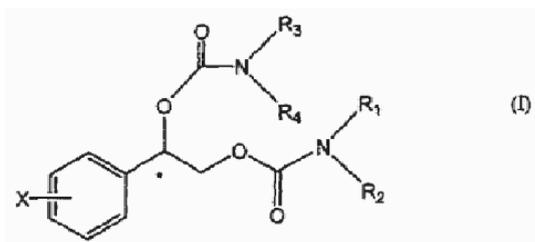
15 Por lo tanto, es necesario desarrollar medidas terapéuticas para tratar o aliviar el dolor.

20 En la patente WO 2008/048802 se da a conocer una composición de un compuesto carbamato de fenilalquilo que produce una mejor estabilidad, donde la composición comprende un compuesto carbamato de fenilalquilo en una mezcla con una cantidad eficaz de uno o más excipientes y, donde al menos un excipiente es fosfato de calcio dibásico dihidrato.

25 En la patente WO 02/067922 se dan a conocer métodos para el tratamiento del dolor que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto. El compuesto puede tener las fórmulas generales (I) o (II), que se muestran más abajo.



30 En la patente WO 03/007934 se dan a conocer métodos para prevenir o tratar el dolor neuropático y el dolor asociado a cefaleas en brotes y jaquecas, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto. El compuesto puede tener la fórmula general (I):

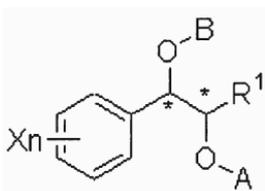


35 En la patente EP-A-2590936 se dan a conocer compuestos carbamatos de fenilo y composiciones farmacéuticas, con el objetivo de utilizarlos para la relajación muscular.

[Sumario de la invención]

40 En la presente memoria se describe un compuesto orgánico, es decir, un compuesto carbamato de fenilo. Más en particular, en la presente memoria se describe un compuesto carbamato de fenilo con la fórmula química 1 que se indica a continuación; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del mismo; o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico. El compuesto posee un efecto excepcionalmente positivo en el tratamiento y/o el alivio del dolor, así como una toxicidad muy baja. Una realización proporciona un compuesto con la fórmula 1 para usos en métodos de
45 tratamiento y/o alivio del dolor.

[Fórmula química 1]

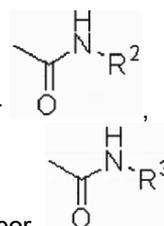


donde,

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

- 5 n, que significa el número del sustituyente X, es un número entero del 1 al 5, como, por ejemplo, 1 o 2,
R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado de C1-C4, como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo,
un grupo isopropilo o un grupo butilo,

A es hidrógeno o un derivado carbamoílico representado por



- 10 B es hidrógeno, un derivado carbamoílico representado por , grupos trialquilsililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos trialquilarilsililo (donde el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo *t*-butildifenilsililo (TBDPS)), o un grupo trialquilsilil éter, donde cada grupo alquilo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de C1-C4, y donde cada grupo arilo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos arilo de C5-C8, preferentemente un grupo fenilo,

A y B no son derivados carbamoílicos simultáneamente; y

- 20 R2 y R3 pueden ser iguales o distintos entre sí, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1-C4, como, por ejemplo, C1-C3, un grupo cicloalquilo de C3-C8, como, por ejemplo, C3-C7, y un grupo bencilo, y más específicamente, R2 y R3 pueden ser iguales o distintos entre sí, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo metilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclohexilo, grupo bicicloheptilo y grupo bencilo, y

donde el dolor no es un dolor asociado a espasmos musculares.

- 25 Otra realización proporciona una composición farmacéutica para su uso en métodos para aliviar y/o tratar el dolor que contiene como principio activo un compuesto con la fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del mismo; o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde el dolor no es un dolor asociado a espasmos musculares. En la presente memoria se describe un uso en un método para aliviar y/o tratar el dolor que comprende la
- 30 administración de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto carbamato de fenilo representado por la fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del mismo; o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, a un sujeto que necesite alivio y/o tratamiento del dolor, donde el dolor no es un dolor asociado a espasmos musculares.

- 35 En la presente memoria también se describe un uso de un compuesto carbamato de fenilo representado por la fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del mismo; o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el alivio y/o el tratamiento del dolor o para la fabricación de una composición farmacéutica para el alivio y/o el
- 40 tratamiento del dolor, donde el dolor no es un dolor asociado a espasmos musculares.

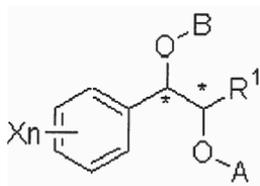
[DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES]

- 45 Continuando su trabajo de investigación en el campo del dolor, los presentes inventores, como resultado de los estudios en el desarrollo de fármacos anestésicos, encontraron que unos compuestos carbamatos de fenilo con la siguiente fórmula química 1 presentan una actividad analgésica excepcionalmente buena en diversos modelos de simulación a la vez que una toxicidad muy baja, para completar la invención.

- 50 En la presente memoria se describe un compuesto orgánico, en particular, un compuesto carbamato de fenilo y, más en particular, un compuesto carbamato de fenilo representado por la fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del mismo; o una sal

de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico:

[Fórmula química 1]



5

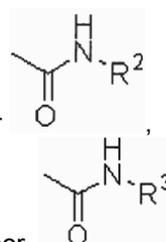
donde,

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

n, que significa el número del sustituyente X, es un número entero del 1 al 5, como, por ejemplo, 1 o 2,

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

A es hidrógeno o un derivado carbamoílico representado por



B es hidrógeno, un derivado carbamoílico representado por , grupos trialquilsililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos trialquilarilsililo (donde el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo *t*-butildifenilsililo (TBDPS)), o un grupo trialquilsilil éter, donde cada grupo alquilo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de C₁-C₄, y donde cada grupo arilo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos arilo de C₅-C₈, preferentemente un grupo fenilo,

15

A y B no son derivados carbamoílicos simultáneamente, y

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

20

25

El compuesto carbamato de fenilo se puede seleccionar del grupo que consiste en:

- 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-*N*-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-*N*-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-*N*-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-*N*-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-*N*-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-*N*-biciclo[2.2.1]heptilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 1-carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-*N*-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo,
- 1-*N*-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo,

30

35

40

45

50

1-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-*propilo*,
 1-*N*-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-*propilo*,
 1-*N*-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-*propilo*,
 1-*N*-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-*propilo*,
 5 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-*propilo*,
 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-*propilo*,
 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-*butilo*,
 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-*butilo*,
 10 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metil-*butilo*,
 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metil-*butilo*,
 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-*hexilo*,
 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-*hexilo*,
 2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-*propilo*,
 2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxi-*propilo*,
 15 2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxi-*butilo*,
 2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxi-*propilo* y
 1-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-*propilo*.

Este compuesto tiene dos carbonos quirales en las posiciones 1 y 2 a partir del grupo fenilo sustituido con X;
 20 por lo tanto, el compuesto puede existir en la forma de un enantiómero, un diastereómero, una mezcla
 enantiomérica o una mezcla diastereomérica, así como un racemato.

Como otra posibilidad, el compuesto puede estar en la forma de una sal aceptable desde el punto de vista
 25 farmacéutico. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede incluir una sal adicional de ácido o
 base, y su isómero estereoquímico. Por ejemplo, el compuesto puede estar en la forma de una sal adicional de
 un ácido orgánico o inorgánico. La sal puede no estar especialmente limitada, y puede incluir cualquier sal que
 mantenga la actividad de los compuestos originales, sin efectos no deseados en el sujeto, cuando se administra
 a este. Dichas sales puede incluir sales inorgánicas y orgánicas, como sales de ácido acético, ácido nítrico,
 30 ácido aspártico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido fórmico, ácido succínico,
 ácido fosfórico, ácido ftálico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido hidrobromico, ácido propiónico, ácido
 bencensulfónico, ácido benzoico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido bicarbónico, ácido bisulfúrico, ácido
 bitartárico, ácido oxálico, ácido butírico, edetato cálcico, ácido carbónico, ácido clorobenzoico, ácido cítrico,
 ácido edético, ácido toluensulfónico, ácido fumárico, ácido glucéptico, ácido esílico, ácido pamoico, ácido
 35 glucónico, ácido metilnitrato, ácido malónico, ácido clorhídrico, ácido hidroyódico, ácido hidroxinaftólico, ácido
 isetiónico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido mícico, ácido naftílico, ácido mucónico, ácido *p*-
 nitrometansulfónico, ácido hexámico, ácido pantoténico, ácido monohidrogenofosfórico, ácido
 dihidrogenofosfórico, ácido salicílico, ácido sulfámico, ácido sulfanílico y ácido metansulfónico. Las sales
 adicionales de base pueden incluir sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, como sales de amonio,
 40 litio, sodio, potasio, magnesio o calcio; sales que tienen una base orgánica, como benzatina, *N*-metil-*D*-
 glucamina, hidrabamina; y sales que tienen un aminoácido, como arginina o lisina. Además, estas sales se
 pueden transformar en una forma liberada mediante el tratamiento con un ácido o una base adecuados.

Como se demuestra en los siguientes ejemplos experimentales, el compuesto con la fórmula química 1, un
 45 racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del
 mismo, o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, muestran un efecto excelente
 en el alivio y el tratamiento del dolor. Por lo tanto, otra realización proporciona una composición farmacéutica
 para su uso en un método de alivio y/o tratamiento del dolor que contiene como principio activo un compuesto
 carbamato de fenilo representado por la fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero,
 50 una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del mismo; o una sal de los mismos aceptable desde
 el punto de vista farmacéutico.

En la presente memoria se describe un método para aliviar y/o tratar el dolor que comprende la administración
 de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto carbamato de fenilalquilo
 55 representado por la fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla
 enantiomérica o una mezcla diastereomérica del mismo; o una sal de los mismos aceptable desde el punto de
 vista farmacéutico, a un sujeto que necesite alivio y/o tratamiento del dolor. El uso en un método además puede
 comprender un paso de identificar al sujeto que necesita alivio y/o tratamiento del dolor antes del paso de
 administración. El término «cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico» puede hacer referencia a una
 60 cantidad de principio activo que puede mostrar el efecto de aliviar y/o tratar el dolor.

En la presente memoria se describe un compuesto carbamato de fenilo representado por la fórmula química 1;
 un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del

mismo; o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el alivio y/o el tratamiento del dolor, o para la fabricación de un medicamento para el alivio y/o el tratamiento del dolor.

5 En la presente memoria se describe un uso de un compuesto carbamato de fenilo representado por la fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica del mismo; o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el alivio y/o el tratamiento del dolor, o para la fabricación de un medicamento para el alivio y/o el tratamiento del dolor.

10 El dolor que se ha de aliviar y/o tratar en la presente invención puede incluir un dolor nocisensible, un dolor psicogénico, un dolor inflamatorio, el cual se asocia al daño en los tejidos y a la infiltración de células inmunitarias, un dolor patológico, que es un estado patológico causado por daños al sistema nervioso o por su funcionamiento anómalo (dolor disfuncional, como en la fibromalgia, el síndrome del intestino irritable, la cefalea de tipo tensional, etc.). Además, el dolor puede incluir el dolor de espalda, que se divide anatómicamente: dolor
15 en el cuello, dolor en la parte media de la espalda, lumbago o dolor en el cóccix. Como otra posibilidad, el dolor puede incluir dolor neuropático, migraña. El dolor neuropático está producido por el daño o la enfermedad que afectan al sistema somatosensitivo. Se puede asociar a sensaciones anormales denominadas disestesia, y a dolor producido por estímulos que normalmente no son dolorosos (alodinia). El dolor neuropático puede tener componentes continuos y/o episódicos (paroxísmicos). Los últimos son similares a una descarga eléctrica. Entre
20 las características comunes se incluyen la quemazón o la frialdad, la parestesia, el entumecimiento y el picor. El dolor nocisensible, por el contrario, se describe más frecuentemente como un dolor sordo. Además, la migraña es un trastorno crónico que se caracteriza por cefaleas recurrentes de moderadas a graves a menudo acompañadas de una serie de síntomas en el sistema nervioso autónomo. Se desconocen los mecanismos exactos de la migraña. La teoría principal está relacionada con una mayor excitabilidad de la corteza cerebral y
25 con el control anómalo de las neuronas responsables del dolor en el núcleo del trigémino del tronco encefálico.

En una realización concreta, el dolor puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor producido por cáncer, dolor postoperatorio, neuralgia del trigémino, dolor idiopático, dolor neuropático diabético, migraña. El dolor no es un dolor asociado a espasmos musculares, como lumbago
30 asociado a espasmos musculares.

La composición farmacéutica se puede formular en diversas formas para su administración por vía oral o parenteral. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede formular en forma para administración por vía oral, como un comprimido, una píldora, una cápsula blanda o dura, un líquido, una suspensión, una emulsión,
35 un jarabe, gránulos o elixires. Además del principio activo, la forma de administración por vía oral también puede incluir componentes convencionales y aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como, por ejemplo, un diluyente como lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa o glicina; un lubricante como sílice, talco, ácido esteárico, sal de calcio o magnesio del mismo, polietilenglicol.

40 Si la forma de administración por vía oral es un comprimido, esta también puede incluir un aglutinante, como silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina; y, opcionalmente, puede incluir uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un desintegrante, como almidón, agar, ácido argínico o una sal de sodio del mismo, un absorbente, un colorante, un saborizante o un edulcorante.
45

Como otra posibilidad, la composición farmacéutica también se puede formular en forma para administración por vía parenteral, la cual se puede administrar por inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección en la cavidad torácica. Con el fin de formular la forma para administración por vía parenteral, la composición farmacéutica se puede preparar como una solución o una suspensión en las que el principio activo se disuelve en agua junto con un estabilizante y/o un agente amortiguador, y dicha formulación en solución o suspensión se puede preparar como una forma farmacéutica en una ampolla o vial.
50

La composición farmacéutica se puede esterilizar y/o puede incluir otros aditivos, como un conservante, un estabilizante, un hidratante, un acelerador de la emulsificación, una sal y/o un agente amortiguador para osmorregulación, y/o otros componentes eficaces desde el punto de vista terapéutico. La composición farmacéutica se puede formular mediante cualquier método convencional para mezclar, granular o recubrir.
55

La composición farmacéutica se puede administrar a un mamífero, incluida una persona, en la cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de 0,01 a 750 mg/kg (peso corporal), preferentemente de 0,1 a 500 mg/kg (peso corporal) al día, dependiendo del principio activo. La cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico se puede administrar por vía oral o parenteral, una, dos o más veces al día.
60

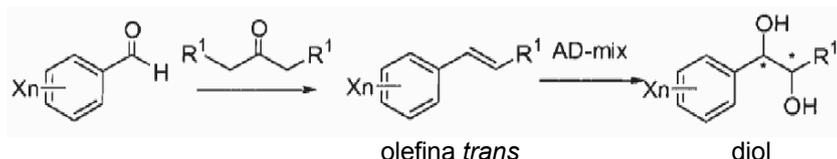
Un experto en el campo pertinente puede ajustar adecuadamente la cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico y la vía de administración de la presente composición farmacéutica teniendo en cuenta las condiciones del sujeto (paciente), los efectos deseados.

- 5 El sujeto puede ser un mamífero, con inclusión de personas o células y/o tejidos extraídos de estas.

El compuesto carbamato de fenilo se puede preparar mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción I: síntesis del diol 1

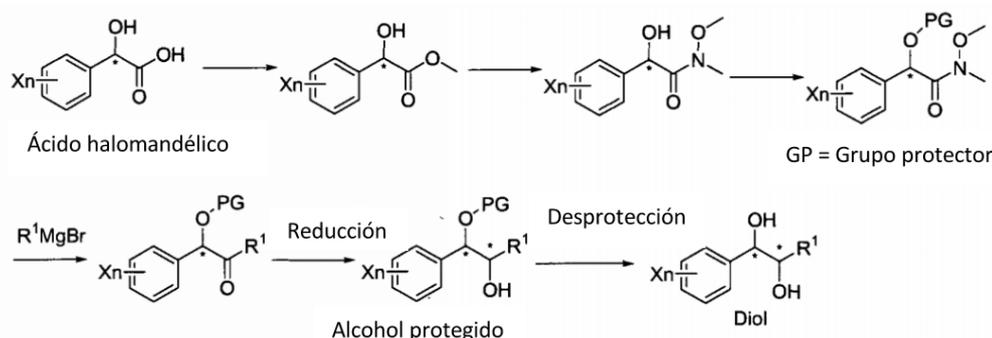
10



15 Un compuesto diólico utilizado en la síntesis del compuesto carbámico se puede sintetizar mediante dihidroxilación de un compuesto *trans*-olefínico. Un compuesto diólico que tiene actividad óptica se puede sintetizar utilizando un catalizador para dihidroxilación asimétrica de Sharpless.

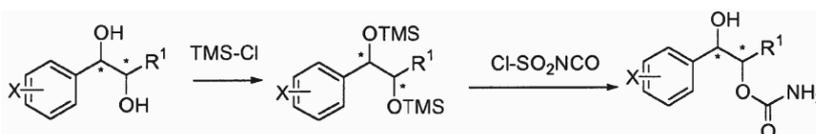
Esquema de reacción II: síntesis del diol 2

20



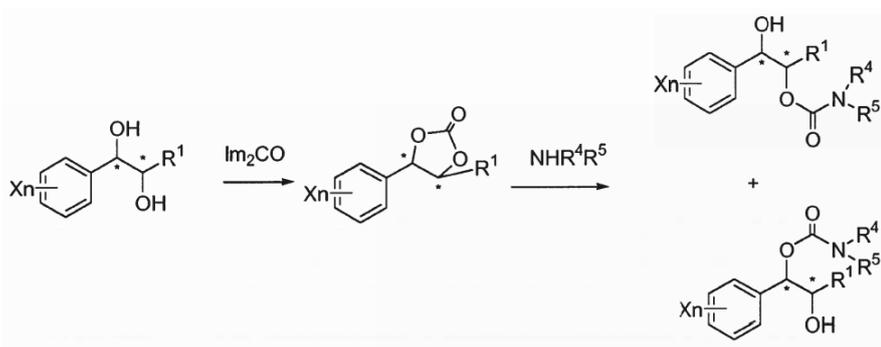
25 Como se indica en el esquema de reacción II, la sustancia diólica ópticamente activa también se puede sintetizar con un reactivo de reducción después de sintetizar un compuesto hidroxicetónico utilizando ácido halomandélico. En el esquema de reacción II, el grupo protector (GP) se puede seleccionar del grupo que consiste en grupo trialquilsililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos trialquilarilsililo (donde el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo *t*-butildifenilsililo (TBDPS)), grupo éster [acetato (Ac), benzoato (Bz), pivaloato (Pv), carbonato de bencilo (Cbz), carbonato de *t*-butilo (BOC), carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alilo (alloc), carbonato de tricloroetilo (Troc), *p*-metoxibenzoato, carbonato de metilo, etc.], donde cada grupo alquilo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de C1-C4, y donde cada grupo arilo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos arilo de C5-C8, preferentemente un grupo fenilo.

35 Esquema de reacción III: reacción de carbamación 1



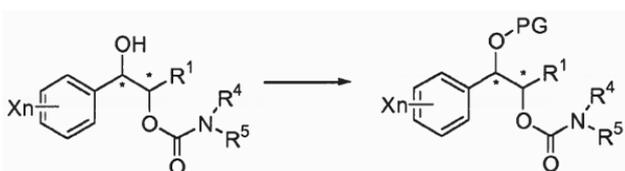
40 Como una forma regioisomérica con elevada selectividad del carbamato de diol único que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo. (Los ejemplos 1-14 y 36-67 se sintetizan según el esquema de reacción III).

Esquema de reacción IV: reacción de carbamación 2



5 Dos sustancias en la forma regioisomérica de un carbamato de diol único que tienen un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo se pueden separar mediante cromatografía en columna flash para dar dos tipos de compuestos carbámicos únicos. (Los ejemplos 15-35 y 68-115 se sintetizan según el esquema de reacción IV).

Esquema de reacción V: reacción de protección



10 En el esquema de reacción V, un grupo protector (GP) se puede seleccionar del grupo que consiste en grupo trialquilsililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos trialquilarilsililo (donde el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo *t*-butildifenilsililo (TBDPS)), grupo éster [acetato (Ac), benzoato (Bz), pivaloato (Pv), carbonato de bencilo (Cbz), carbonato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alilo (alloc), carbonato de tricloroetilo (Troc), *p*-metoxibenzoato, carbonato de metilo, etc.], donde cada grupo alquilo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de C1-C4, y donde cada grupo arilo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en grupos arilo de C5-C8, preferentemente un grupo fenilo.

20 En los esquemas de reacción IV y V, R4 y R5 pueden ser iguales o distintos entre sí, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1-C4, como, por ejemplo, C1-C3, un grupo cicloalquilo de C3-C8, como, por ejemplo, C3-C7, y un grupo bencilo, y más específicamente, R4 y R5 pueden ser iguales o distintos entre sí, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo metilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclohexilo, grupo bicicloheptilo y grupo bencilo.

30 Dos sustancias en la forma regioisomérica de un carbamato de diol único que tienen un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo se pueden separar mediante cromatografía en columna flash para dar dos tipos de compuestos carbámicos únicos.

[BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS]

35 La Figura 1 es un gráfico que muestra la latencia de retirada determinada mediante la prueba de la placa caliente para diversos compuestos carbamatos de fenilo, donde el valor (% relativo al control) está expresado como la media \pm eem. ($n=7\sim 10$), y el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unilateral a las 0,5 h: $F(8,78) = 2,196$, $p < 0,05$ (prueba de Tukey).

40 La Figura 2 es un gráfico que muestra la latencia de retirada determinada mediante la prueba de las contorsiones para diversos compuestos carbamatos de fenilo, donde el valor (% relativo al control) está expresado como la media \pm eem. ($n=3\sim 5$), y el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unilateral a la hora: $F(7,24) = 1,512$, $p < 0,05$ (prueba de Tukey).

45 La Figura 3 es un gráfico que muestra el umbral de retirada de la zarpa determinado mediante monofilamentos de von Frey para el compuesto 1 (en el modelo de SNL), donde los valores (% relativo al control) están expresados como la media \pm eem ($n=5\sim 13$), y el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unilateral a la

hora: $F(4,34) = 199,4$, $p < 0,0001$ (prueba de Tukey) ***; frente a la simulación, $p < 0,001$, **; frente a la simulación, $p < 0,01$, +++; frente al vehículo, $p < 0,001$, ^^; frente a 5 mg, $p < 0,001$, ^; frente a 5 mg, $p < 0,01$, &&&; frente a 10 mg, $p < 0,001$.

5 La Figura 4 es un gráfico que muestra el umbral de retirada de la zarpa determinado mediante monofilamentos de von Frey para el compuesto 63 (en el modelo de SNL), donde los valores (% relativo al control) están expresados como la media \pm eem ($n=4$), y el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unilateral a la hora: $F(2,9) = 31,76$, $p < 0,001$ (prueba de Tukey) ***; frente a la simulación, $p < 0,001$, **; frente a la simulación, $p < 0,01$, ++; frente al vehículo, $p < 0,01$.

10 La Figura 5 es un gráfico que muestra el umbral de retirada de la zarpa determinado mediante monofilamentos de von Frey para el compuesto 65 (en el modelo de SNL), donde los valores (% relativo al control) están expresados como la media \pm eem ($n=4$), y el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unilateral a la hora: $F(2,9) = 25,84$, $p < 0,001$ (prueba de Tukey) ***; frente a la simulación, $p < 0,001$, ++; frente al vehículo, $p < 0,01$.

15 La Figura 6 es un gráfico que muestra el umbral de retirada de la zarpa determinado mediante monofilamentos de von Frey para el compuesto 1 (en el modelo de dolor inducido por vincristina), donde los valores (% relativo al control) están expresados como la media \pm eem ($n=6\sim 18$), y el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unilateral a las 0,5 h: $F(4,43) = 62,81$, $p < 0,0001$ (prueba de Tukey) ***; frente a la simulación, $p < 0,001$, **; frente a la simulación, $p < 0,01$, +++; frente al vehículo, $p < 0,001$, ^^; frente a 1 mg, $p < 0,001$.

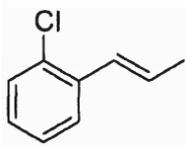
20 La Figura 7 es un gráfico que muestra el umbral de retirada de la zarpa determinado mediante monofilamentos de von Frey para el compuesto 1 (en el modelo de dolor inducido por CFA), donde los valores (% relativo al control) están expresados como la media \pm eem ($n=4\sim 17$), y el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unilateral a las 0,5 h: $F(4,40) = 123,6$, $p < 0,0001$ (prueba de Tukey) ***; frente a la simulación, $p < 0,001$, **; frente a la simulación, $p < 0,01$, +++; frente al vehículo, $p < 0,001$, ^^; frente a 10 mg, $p < 0,001$, ^; frente a 10 mg, $p < 0,01$, ###; frente a 30 mg, $p < 0,001$.

25 La Figura 8 es un gráfico que muestra el umbral de retirada de la zarpa determinado mediante monofilamentos de von Frey para el compuesto 1 (en el modelo de dolor inducido por STZ), donde los valores (% relativo al control) están expresados como la media \pm eem ($n=6\sim 18$), y el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unilateral a las 0,5 h: $F(4,43) = 48,33$, $p < 0,0001$ (prueba de Tukey) ***; frente a la simulación, $p < 0,001$, +++; frente al vehículo, $p < 0,001$, ^; frente a 10 mg, $p < 0,01$.

35 [EJEMPLO]

La presente invención también se explica en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no se deben interpretar de ninguna manera como si limitaran el alcance de la presente invención.

40 Ejemplo de preparación 1: síntesis de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno

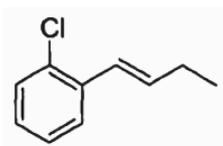


45 En un matraz, 48 ml de 2-clorobenzaldehído (0,42 mol) y 49,7 ml de 3-pentanona (0,47 mol) se disolvieron en 600 ml de hexano y, a continuación, se agitó mientras se aumentaba la temperatura. A la mezcla resultante se añadieron 53,6 ml de eterato de trifluoruro de boro (BF_3OEt_2 , 0,42 mol) bajo reflujo. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua a la mezcla. Tras la separación de las fases, la fase orgánica obtenida se lavó dos veces con solución de hidróxido de sodio 1 M (NaOH 1 M) y, a continuación, la fase orgánica separada se lavó con agua. La fase orgánica separada se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO_4) anhidro y se concentró.

50 El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (38 g, rendimiento: 58%).

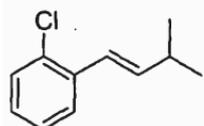
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 7,11~7,51 (m, 4H).

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



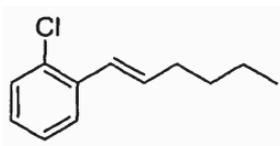
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 1, con la excepción de que se utilizó 3-heptanona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (2,9 g, rendimiento: 83%).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,29~2,33 (m, 2H), 6,28 (dt, *J* = 16Hz, 6,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,13~7,54 (m, 4H).

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



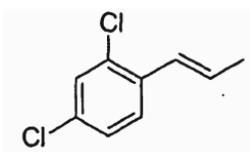
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 1, con la excepción de que se utilizó 2,6-dimetilheptan-4-ona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (8,0 g, rendimiento: 50~90%).
 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 2,25~2,57 (m, 1H), 6,20 (dd, *J* = 16Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 16Hz, 1H), 7,12~7,54 (m, 4H).

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



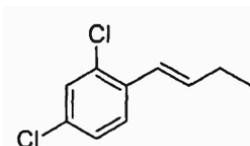
- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 1, con la excepción de que se utilizó 6-undecanona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (10 g, rendimiento: 85%).
 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,33~1,56 (m, 4H), 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).

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



- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 1, con la excepción de que se utilizó 2,4-diclorobenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído, para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 57%).
 35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,95 (dd, *J* = 6,8 Hz, 1,6 Hz, 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 *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-buteno

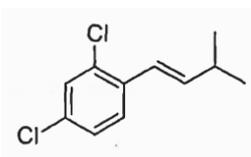


- 40

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 5, con la excepción de que se utilizó 3-heptanona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 90%).

5 ^1H 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).

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

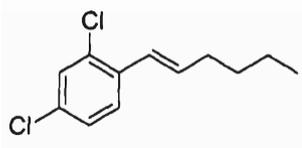


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 5, con la excepción de que se utilizó 2,6-dimetilheptan-4-ona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (0,23 g, rendimiento: 10~40%).

15 ^1H 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 *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-hexeno

20



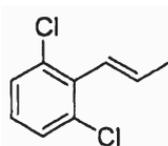
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 5, con la excepción de que se utilizó 6-undecanona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (3,2 g, rendimiento: 40~80%).

25

^1H 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 *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-propeno

30



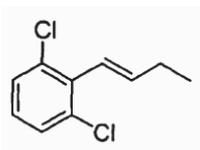
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 1, con la excepción de que se utilizó 2,6-diclorobenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído, para dar el compuesto del título (0,4 g, rendimiento: 10~40%).

35

^1H 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).

40

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

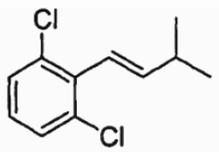


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 9, con la excepción de

que se utilizó 3-heptanona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 10~40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

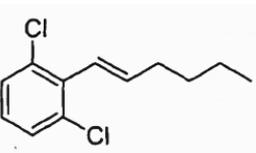
Ejemplo de preparación 11: síntesis de *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1-buteno



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 9, con la excepción de que se utilizó 2,6-dimetilheptan-4-ona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (0,23 g, rendimiento: 10~40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

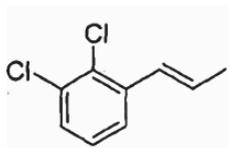
Ejemplo de preparación 12: síntesis de *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-hexeno



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 9, con la excepción de que se utilizó 6-undecanona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (0,2 g, rendimiento: 10~40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

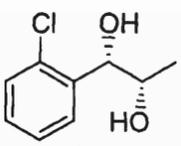
Ejemplo de preparación 13: síntesis de *trans*-1-(2,3-diclorofenil)-1-propeno



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 1, con la excepción de que se utilizó 2,3-diclorobenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído, para dar el compuesto del título (0,2 g, rendimiento: 10~40%).

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, 3H).

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



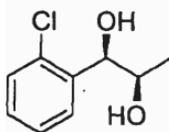
En 30 ml de mezcla de *t*-BuOH/H₂O (1:1 (v/v)), se disolvió *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (1,5 g, Ejemplo de preparación 1). A 0 °C, se añadió a la mezcla AD-mix-α (Aldrich, EE.UU., 13,7 g) y metanosulfonamida

(CH₃SO₂NH₂, 0,76 g, 0,0080 mol), y se agitó durante la noche. Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio (Na₂SO₃) y acetato de etilo (AE). A continuación, la fase orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO₄) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,65 g, rendimiento: 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).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 18,8, 71,5, 74,4, 127,1, 128,1, 128,9, 129,5, 132,6, 138,9.

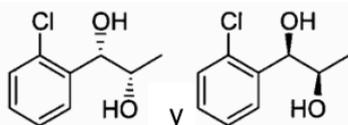
Ejemplo de preparación 15: síntesis de (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol



En 50 ml de mezcla de *t*-BuOH/H₂O (1:1 (v/v)), se disolvió *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (2,5 g, Ejemplo de preparación 1). A 0 °C, se añadió a la mezcla AD-mix-α (Aldrich, EE.UU., 23,5 g) y metanosulfonamida (CH₃SO₂NH₂, 1,27 g, 0,013 mol), y se agitó durante la noche. Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio (Na₂SO₃) y acetato de etilo (AE). A continuación, la fase orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO₄) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,96 g, rendimiento: 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).

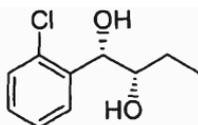
Ejemplo de preparación 16: síntesis de la mezcla de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol y (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol



En 45 ml de la mezcla de acetona/*t*-BuOH/H₂O (5:1:1 (v/v)), se disolvió *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (6,53 g, Ejemplo de preparación 1). A temperatura ambiente, se añadió a la mezcla *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (7,51 g) y OsO₄ (0,54 g), y se agitó durante 2-3 horas. Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se lavó con agua y cloruro de metileno (CM). A continuación, la fase orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO₄) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6,42 g, rendimiento: 80%).

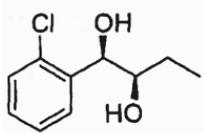
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,93~3,97 (m, 1H), 4,97 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,22~7,51 (m, 4H).

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



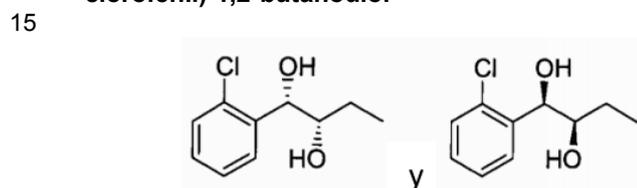
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,36 g, rendimiento: 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 (R,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-butanodiol

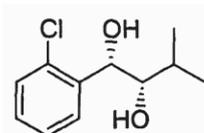
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,84 g, rendimiento: 60~95%).

10 ^1H 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 19: síntesis de la mezcla de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-butanodiol y (R,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-butanodiol

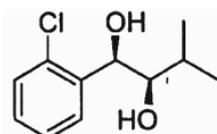
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (5,1 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 (S,S)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 3) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,96 g, rendimiento: 60~90%).

35 ^1H 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 (R,R)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol

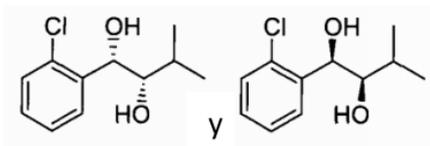
40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 3) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (4,2 g, rendimiento: 60~90%).

45 ^1H 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 (S,S)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol y (R,R)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol

5



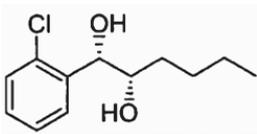
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 3) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,8 g, rendimiento: 60~90%).

10

^1H 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 (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-hexanodiol

15



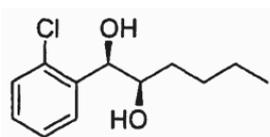
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 4) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,37 g, rendimiento: 90%).

20

^1H 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).

25

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



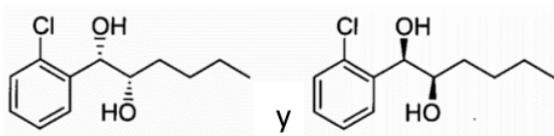
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 4) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (4,2 g, rendimiento: 60~90%).

30

^1H 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).

35

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



40

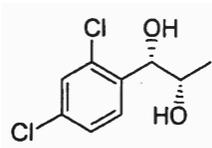
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-clorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 4) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (7,9 g, rendimiento: 60~90%).

45

^1H 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).

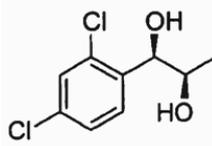
Ejemplo de preparación 26: síntesis de (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 5) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,33 g, rendimiento: 60~95%).

10 ^1H 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).

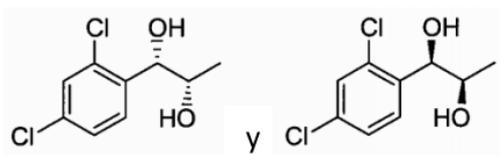
15 **Ejemplo de preparación 27: síntesis de (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 5) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,45 g, rendimiento: 60~95%).

25 ^1H 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).

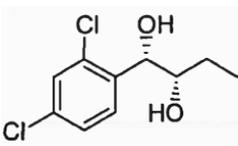
30 **Ejemplo de preparación 28: síntesis de la mezcla de (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol y (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 5) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,45 g, rendimiento: 60~95%).

35 ^1H 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).

40 **Ejemplo de preparación 29: síntesis de (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol**

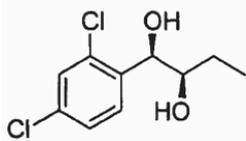


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción

de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,32 g, rendimiento: 90%).

5 ^1H 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 (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol

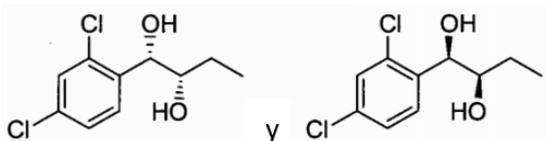


10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,43 g, rendimiento: 60~90%).

15 ^1H 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 31: síntesis de la mezcla de (*S,S*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol y (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol

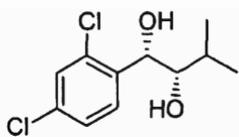
20



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,33 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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).

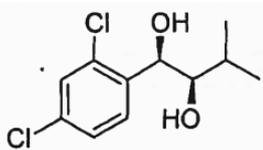
30 Ejemplo de preparación 32: síntesis de (*S,S*)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 7) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,25 g, rendimiento: 60~95%).

40 ^1H 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 33: síntesis de (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol

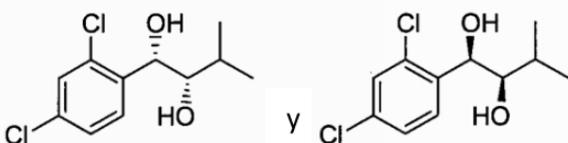


45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 7) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,36 g, rendimiento: 60~95%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

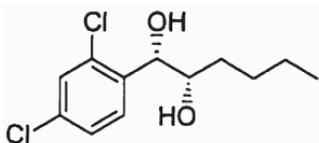
Ejemplo de preparación 34: síntesis de la mezcla de (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol y (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 7) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,26 g, rendimiento: 60~95%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

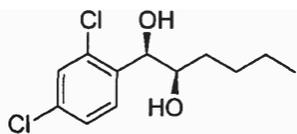
Ejemplo de preparación 35: síntesis de (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 8) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 60~90%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

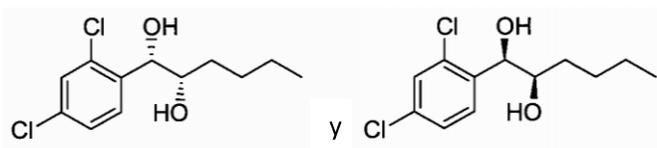
Ejemplo de preparación 36: síntesis de (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 8) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 60~95%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

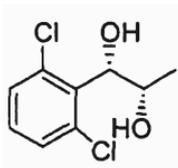
Ejemplo de preparación 37: síntesis de la mezcla de (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-hexanodiol y (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,4-diclorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 8) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,67 g, rendimiento: 60~95%).

^1H 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 38: síntesis de (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol

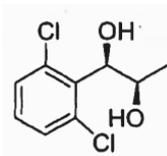


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 9) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,9 g, rendimiento: 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), 7,18~7,36 (m, 3H).

20

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



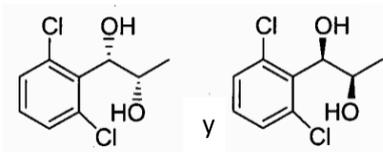
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 9) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,84 g, rendimiento: 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), 7,18~7,36 (m, 3H).

30

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

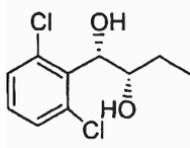
35



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 9) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,91 g, rendimiento: 60~90%).

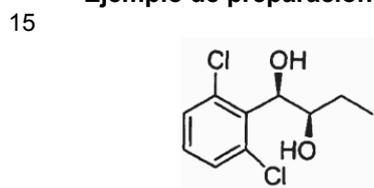
40

^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), 7,18~7,36 (m, 3H).

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

5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (1,23 g, rendimiento: 60~95%).

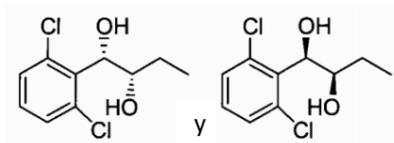
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,26~1,53 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 0,8$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,22~4,26 (m, 1H), 5,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

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

15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,96 g, rendimiento: 60~95%).

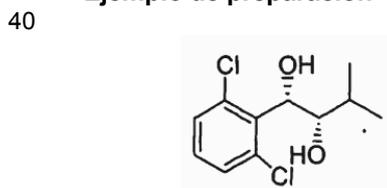
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,26~1,53 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 0,8$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,22~4,26 (m, 1H), 5,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

25 **Ejemplo de preparación 43: síntesis de la mezcla de (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol y (R,R)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol**



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,86 g, rendimiento: 60~95%).

35 ^1H 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 44: síntesis de (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol

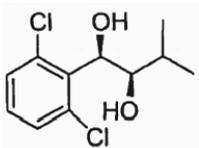
40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,25 g, rendimiento:

60~95%).

^1H 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).

5

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

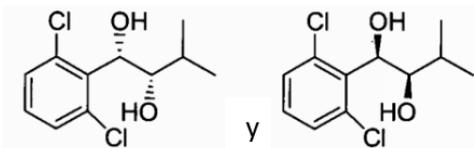


10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,37 g, rendimiento: 60~95%).

15 ^1H 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 (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol y (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol

20

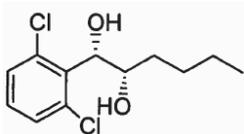


25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,47 g, rendimiento: 60~95%).

30 ^1H 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).

30

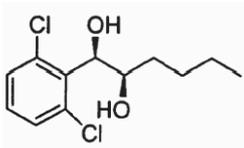
Ejemplo de preparación 47: síntesis de (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,36 g, rendimiento: 60~90%).

40 ^1H 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 48: síntesis de (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol



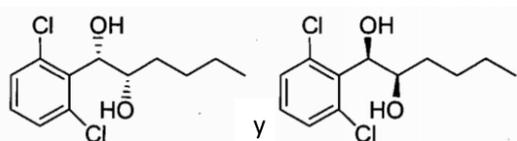
45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,58 g, rendimiento: 60~90%).

5 ^1H 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 49: síntesis de la mezcla de (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-hexanodiol y (R,R)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol

10



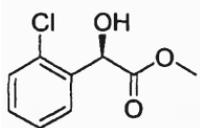
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,6-diclorofenil)-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,62 g, rendimiento: 60~90%).

15

^1H 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 50: síntesis de (R)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxiacetato de metilo

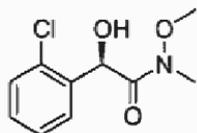


25 En un matraz, se mezclaron 15 g de (*R*)-ácido 2-cloromandélico con metanol (CH_3OH , 150 ml) y oxiclورو de fósforo (POCl_3 , 0,76 ml) mediante agitación con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio (Na_2SO_3) y acetato de etilo (AE). A continuación, la fase orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO_4) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (15,64 g, rendimiento: 95%).

30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 5,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,28~7,43 (m, 4H).

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

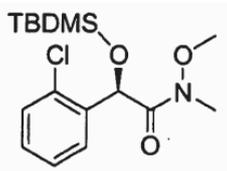


40 En diclorometano (DCM, 150 ml) se disolvió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (*N,O*-dimetilhidroxilamina·HCl, 15,2 g) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. A continuación, se añadieron lentamente y gota a gota 77,7 ml de trimetilaluminio en hexano 2,0 M durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de hielo, y el producto obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se disolvió (*R*)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (15,64 g) en diclorometano (DCM, 150 ml), se añadió gota a gota a la mezcla anterior a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se mantuvo a reflujo durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se enfrió a 0 °C y se lavó mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (HCl, 200 ml). La fase orgánica obtenida se lavó con agua destilada y salmuera, se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO_4) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (14,68 g, rendimiento: 82%).

50

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

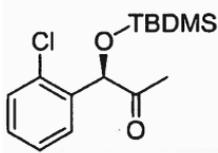
5 **Ejemplo de preparación 52: síntesis de (*R*)-2-(2-clorofenil)-2-(*t*-butildimetilsiloxi)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida**



10 El compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 51, (*R*)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (0,81 g, 3,52 mmol), se disolvió en diclorometano (DCM) y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se añadió lentamente imidazol (0,36 g, 5,28 mmol) y se agitó. Se añadió lentamente cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBDMS-Cl, 0,79 g, 5,28 mmol). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con H_2O . La fase orgánica se separó y se recuperó. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml) y se secó con MgSO_4 . El compuesto del título (0,97 g, 80~95%) se obtuvo mediante concentración al vacío.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

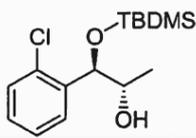
20 **Ejemplo de preparación 53: síntesis de (*R*)-1-(2-clorofenil)-1-(*t*-butildimetilsiloxi)propan-2-ona**



25 En tetrahidrofurano (THF), se disolvió (*R*)-2-(2-clorofenil)-2-(*t*-butildimetilsiloxi)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (0,9 g), obtenido en el Ejemplo de preparación 52, y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución en éter de bromuro de metil magnesio (MeMgBr) 3,0 M durante 30 minutos, y el producto obtenido se agitó durante 1 hora a 0 °C. Una vez finalizada la reacción, se añadió dietiléter a la mezcla. El producto obtenido se lavó con hidrogenosulfato de potasio (KHSO_4 , 100 ml) al 10% (p/v) y a continuación, se lavó otra vez con salmuera. La fase orgánica obtenida se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO_4) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,69 g, rendimiento: 85~95%).

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

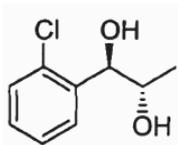
35 **Ejemplo de preparación 54: síntesis de (*R,S*)-1-(2-clorofenil)-1-(*t*-butildimetilsiloxi)-2-propanol**



40 El compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 53, (*R*)-1-(2-clorofenil)-1-(*t*-butildimetilsiloxi)propan-2-ona (0,14 g), se disolvió en éter y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se añadió lentamente borohidruro de zinc ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) y el producto obtenido se agitó. Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se lavó con H_2O . La fase orgánica obtenida se lavó con H_2O , se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO_4) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,04 g, rendimiento: 25~33%, *cis:trans* = 2:1).

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,11 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,01~4,05 (m, 1H), 5,18 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,20~7,56 (m, 4H).

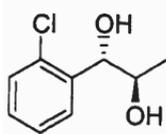
Ejemplo de preparación 55: síntesis de (*R,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol



5 El compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 54, (*R,S*)-1-(2-clorofenil)-1-(*t*-butildimetilsiloxi)-2-propanol (10,38 g), se disolvió en metanol (CH₃OH, 100 ml) y, a continuación, se enfrió a 0 °C. Al producto obtenido se añadió lentamente gota a gota ácido clorhídrico (HCl, 56,2 ml) 8 M y, a continuación, el producto obtenido se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 15 horas. Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se añadió lentamente hidróxido de sodio (NaOH, 30 ml) 5 N, y el producto obtenido se concentró al vacío. El producto obtenido se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua destilada, se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO₄) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7,05 g, rendimiento: 60~90%).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 4,21~4,27 (m, 1H), 5,24 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,22~7,64 (m, 4H).

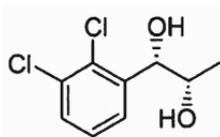
Ejemplo de preparación 56: síntesis de (*S,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en los Ejemplos de preparación 50~55, con la excepción de que se utilizó (*S*)-ácido 2-cloromandélico en lugar de (*R*)-ácido 2-cloromandélico, para dar el compuesto del título (5,04 g, rendimiento: 84%).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,54 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,22~4,26 (m, 1H), 5,25 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,22~7,65 (m, 4H).

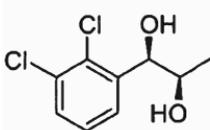
Ejemplo de preparación 57: síntesis de (*S,S*)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,3-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 13) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,9 g, rendimiento: 60~90%).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (*R,R*)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol

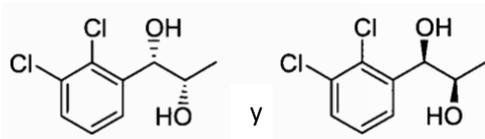


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,3-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 13) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,84 g, rendimiento: 60~90%).

45

^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).

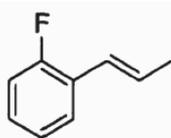
5 **Ejemplo de preparación 59: síntesis de la mezcla de (S,S)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol y (R,R)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol**



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 16, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2,3-diclorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 13) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (0,91 g, rendimiento: 60~90%).

15 ^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).

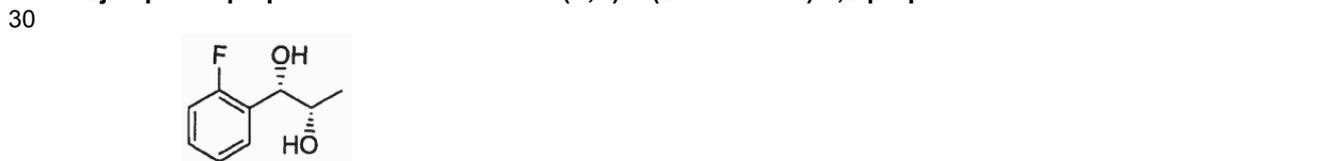
Ejemplo de preparación 60: síntesis de *trans*-1-(2-fluorofenil)-1-propeno



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 1, con la excepción de que se utilizó 2-fluorobenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído, para dar el compuesto del título (6,67 g, rendimiento: 61%).

25 ^1H 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).

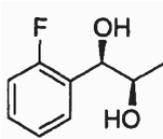
Ejemplo de preparación 61: síntesis de (S,S)-1-(2-fluorofenil)-1,2-propanodiol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-fluorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 60) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (6,46 g, rendimiento: 78%).

35 ^1H 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, $J = 4,4$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,04~7,50 (m, 4H).

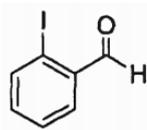
40 **Ejemplo de preparación 62: síntesis de (R,R)-1-(2-fluorofenil)-1,2-propanodiol**



45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-fluorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 60) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (3,29 g, rendimiento: 79%).

^1H 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, $J = 4,4$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,04~7,50 (m, 4H).

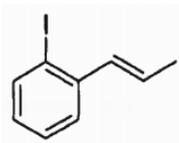
5 **Ejemplo de preparación 63: síntesis de 2-yodobenzaldehído**



10 En un matraz, alcohol 2-yodobencílico (4 g, 17,09 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM, 85 ml) y, a continuación, a esta mezcla se añadió óxido de manganeso (MnO_2 , 14,86 g, 170,92 mmol). El producto de reacción obtenido se agitó a reflujo. Una vez finalizada la reacción, el producto de reacción obtenido se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se filtró y se concentró con celite para dar el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 91%).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30~7,99 (m, 4H), 10,10 (s, 1H).

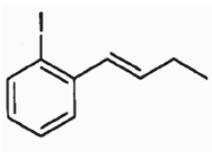
Ejemplo de preparación 64: síntesis de *trans*-1-(2-yodofenil)-1-propeno



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 1, con la excepción de que se utilizó 2-yodobenzaldehído (Ejemplo de preparación 63) en lugar de 2-clorobenzaldehído, para dar el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 65%).

25 ^1H 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).

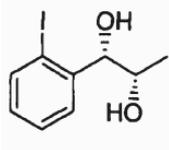
Ejemplo de preparación 65: síntesis de *trans*-1-(2-yodofenil)-1-buteno



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 64, con la excepción de que se utilizó 3-heptanona en lugar de 3-pentanona, para dar el compuesto del título (8,5 g, rendimiento: 75%).

35 ^1H 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).

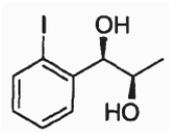
Ejemplo de preparación 66: síntesis de (S,S)-1-(2-yodofenil)-1,2-propanodiol

40 

45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-yodofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 64) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 88%).

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

5 **Ejemplo de preparación 67: síntesis de (*R,R*)-1-(2-yodofenil)-1,2-propanodiol**

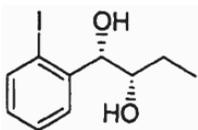


10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-yodofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 64) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (7,4 g, rendimiento: 84%).

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

15

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

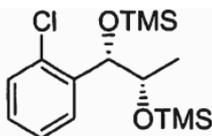


20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 14, con la excepción de que se utilizó *trans*-1-(2-yodofenil)-1-buteno (Ejemplo de preparación 65) en lugar de *trans*-1-(2-clorofenil)-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para dar el compuesto del título (9,5 g, rendimiento: 84%).

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

25

Ejemplo de preparación 69: síntesis de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



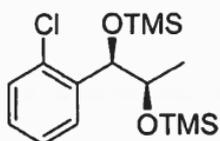
30

A una solución agitada de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14, 67 g, 0,35 mol) en CH_2Cl_2 (670 ml) se añadió Et_3N (200 ml, 1,43 mol) y TMSCl (113,9 ml, 0,89 mol) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con H_2O (650 ml) a 0 °C. La fase orgánica se separó y se recuperó. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml) y se secó con MgSO_4 . El compuesto del título (104,18 g, 117,44%) se obtuvo mediante concentración al vacío.

35

^1H 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).

40 **Ejemplo de preparación 70: síntesis de (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano**



45

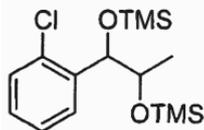
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 15) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (8,5 g, rendimiento:

90~120%).

^1H 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).

5

Ejemplo de preparación 71: síntesis de 1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



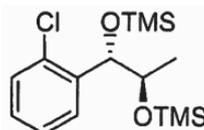
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 16) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (5,2 g, rendimiento: 90~120%).

10

^1H 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: síntesis de (S,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



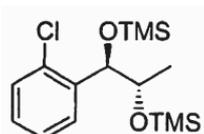
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (S,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 56) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 90~120%).

20

^1H 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: síntesis de (R,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



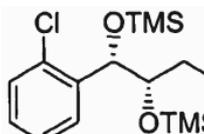
30

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (R,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 55) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,2 g, rendimiento: 90~120%).

35

^1H 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 74: síntesis de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 17) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 90~120%).

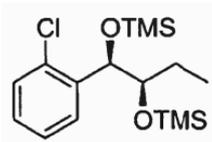
45

90~120%).

^1H 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).

5

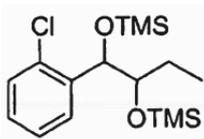
Ejemplo de preparación 75: síntesis de (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 18) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 90~120%).

15 ^1H 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).

Ejemplo de preparación 76: síntesis de 1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



20

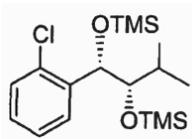
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 19) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,0 g, rendimiento: 90~120%).

25

^1H 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).

Ejemplo de preparación 77: síntesis de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

30



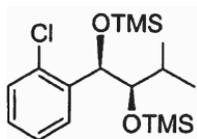
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 20) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,7 g, rendimiento: 90~120%).

35

^1H 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).

40

Ejemplo de preparación 78: síntesis de (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

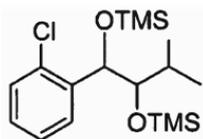


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 21) en lugar de (*S,S*)-1-

(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 90~120%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

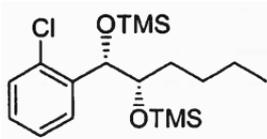
Ejemplo de preparación 79: síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 22) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 90~120%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

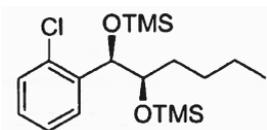
Ejemplo de preparación 80: síntesis de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 23) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento: 90~120%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

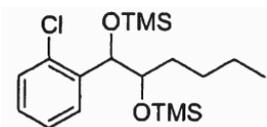
Ejemplo de preparación 81: síntesis de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 24) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 90~120%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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: síntesis de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano

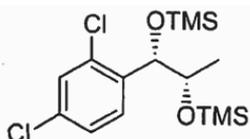


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción

de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 25) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,2 g, rendimiento: 90~120%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

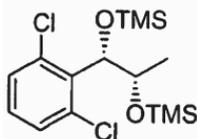
Ejemplo de preparación 83: síntesis de (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 26) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 90~120%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

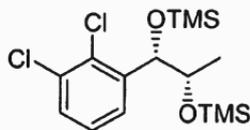
Ejemplo de preparación 84: síntesis de (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 38) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 90~120%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

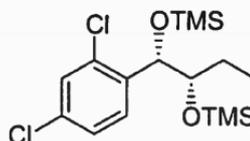
Ejemplo de preparación 85: síntesis de (S,S)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 57) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 90~120%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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: síntesis de (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

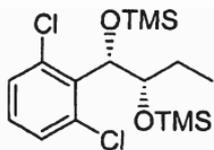


45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 29) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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).

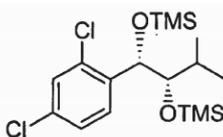
10 Ejemplo de preparación 87: síntesis de (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 41) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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).

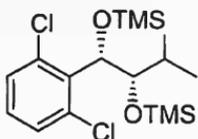
20 Ejemplo de preparación 88: síntesis de (*S,S*)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 32) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,7 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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).

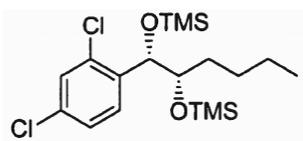
30 Ejemplo de preparación 89: síntesis de (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 44) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 90~120%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (d, $J = 6$ Hz, 9H), 1,00 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,60~1,65 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

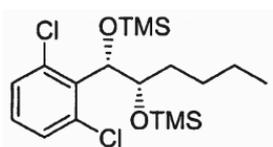
45 Ejemplo de preparación 90: síntesis de (*S,S*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 90) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 90~120%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,56~1,6 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 4,98 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

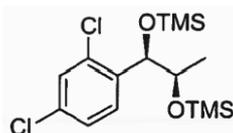
Ejemplo de preparación 91: síntesis de (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis(trimethylsilyloxi)hexano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 47) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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).

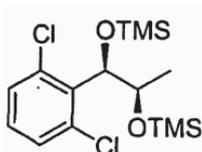
Ejemplo de preparación 92: síntesis de (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis(trimethylsilyloxi)propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 27) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 90~120%).

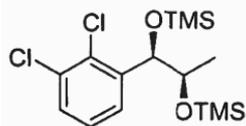
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 3,90~3,95 (m, 1H), 4,94 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,31~7,49 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 93: síntesis de (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis(trimethylsilyloxi)propano



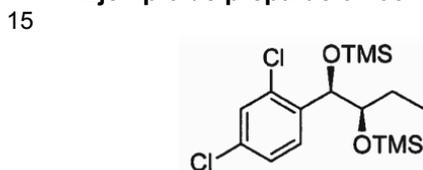
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 39) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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: síntesis de (R,R)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano

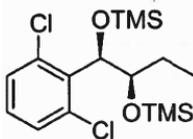
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 58) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,9 g, rendimiento: 90~120%).

10 ^1H 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 95: síntesis de (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

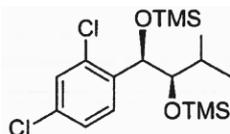
15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 30) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 90~120%).

20 ^1H 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: síntesis de (R,R)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 42) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 90~120%).

35 ^1H 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).

Ejemplo de preparación 97: síntesis de (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

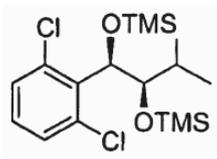
40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 33) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 90~120%).

45

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (d, $J = 6$ Hz, 9H), 1,00 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,60~1,65 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,30~7,53 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 98: síntesis de (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

5



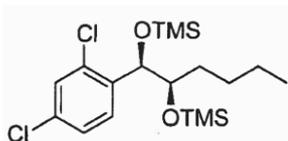
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 45) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 90~120%).

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (d, $J = 6$ Hz, 9H), 1,00 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,60~1,65 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

15

Ejemplo de preparación 99: síntesis de (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano



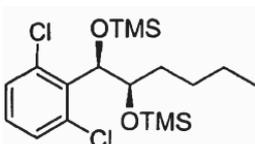
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 36) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 90~120%).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,56~1,62 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 4,98 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

25

Ejemplo de preparación 100: síntesis de (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano



30

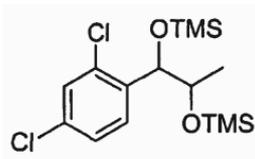
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 48) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 90~120%).

35

^1H 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 101: síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano

40



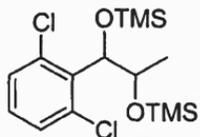
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 28) en lugar de (*S,S*)-1-(2-

45

clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 90~120%).

5 ^1H 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).

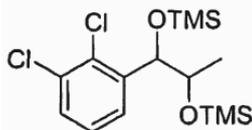
Ejemplo de preparación 102: síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 40) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento: 90~120%).

15 ^1H 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).

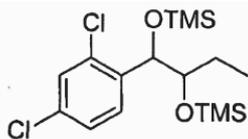
Ejemplo de preparación 103: síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 59) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,7 g, rendimiento: 90~120%).

25 ^1H 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).

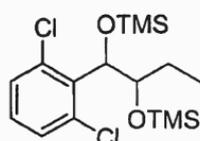
Ejemplo de preparación 104: síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 31) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,9 g, rendimiento: 90~120%).

40 ^1H 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 105: síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

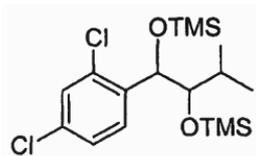


45

5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 43) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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).

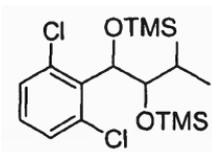
10 **Ejemplo de preparación 106: síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano**



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 34) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,7 g, rendimiento: 90~120%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (d, $J = 6$ Hz, 9H), 1,00 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,60~1,65 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,30~7,53 (m, 3H).

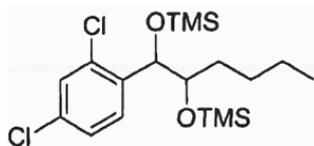
Ejemplo de preparación 107: síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 46) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 90~120%).

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (d, $J = 6$ Hz, 9H), 1,00 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,60~1,65 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

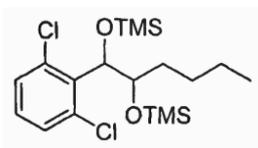
35 **Ejemplo de preparación 108: síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano**



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 37) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 90~120%).

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,56~1,62 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 4,98 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,28~7,50 (m, 3H).

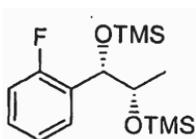
Ejemplo de preparación 109: síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 49) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,2 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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).

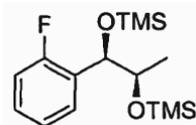
Ejemplo de preparación 110: síntesis de (S,S)-1-(2-fluorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-fluorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 61) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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, $J = 4,4$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,04~7,50 (m, 4H).

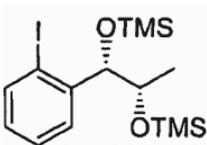
Ejemplo de preparación 111: síntesis de (R,R)-1-(2-fluorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2-fluorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 62) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 90~120%).

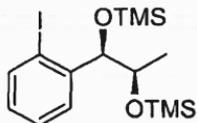
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,053 (s, 9H), 0,044 (s, 9H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 3,90~3,98 (m, 1H), 4,78 (dd, $J = 4,4$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,04~7,50 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 112: síntesis de (S,S)-1-(2-yodofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano



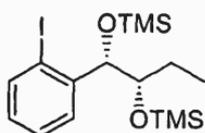
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-yodofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 66) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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: síntesis de (R,R)-1-(2-yodofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano

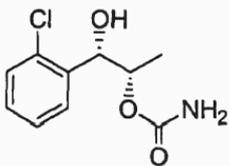
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2-yodofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 67) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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: síntesis de (S,S)-1-(2-yodofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 69, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-yodofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 68) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 90~120%).

^1H 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).

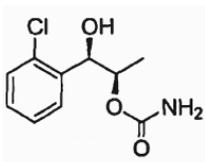
Ejemplo 1: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo (1)

A una solución agitada en tolueno (670 ml) de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano en crudo (Ejemplo de preparación 69, 104 g, 0,31 mol) se añadió isocianato de clorosulfonilo (62,5 ml, 0,71 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua-hielo y a continuación, se agitó con más H_2O fría (500 ml) durante 2 h. Tras la separación de la capa orgánica, el pH de la fase acuosa se ajustó a 2~3 con solución saturada de NaHCO_3 (400 ml) y se extrajo con AcOEt (300 ml \times 3). La fase con AcOEt se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (500 ml) y H_2O (500 ml). La fase orgánica se trató con carbón durante 1,5 h. La fase orgánica se filtró con Celite y se secó con MgSO_4 . El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco mediante filtración y concentración al vacío (rendimiento: 85% (71,1 g), e.e. = 99,9% P.f. = 83~84°C, $[\alpha]_D = +57,8$ (c = 0,25, MeOH).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,68 (s amplio, 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).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 16,4, 73,1, 75,0, 127,0, 128,4, 129,1, 129,5, 132,7, 138,0, 156,6.

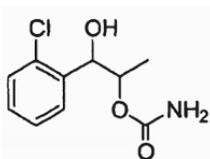
Ejemplo 2: síntesis de (R,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo (2)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 70) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (5,7 g, rendimiento: 60~90%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,68 (s amplio, 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).

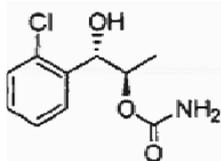
Ejemplo 3: síntesis de 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (3)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 71) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 60~90%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,68 (s amplio, 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).

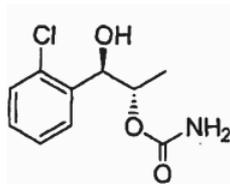
Ejemplo 4: síntesis de (S,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (4)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 72) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 60~90%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,68 (s amplio, 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).

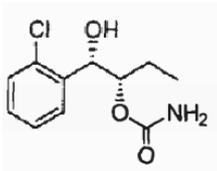
Ejemplo 5: síntesis de (R,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (5)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (R,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 73) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 60~90%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,68 (s amplio, 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).

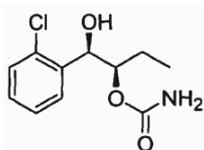
5 **Ejemplo 6: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-butilo (6)**



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 74) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 60~90%).

15 ^1H 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 amplio, 2H), 4,95 (dt, $J = 7,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,22~7,54 (m, 4H).

Ejemplo 7: síntesis de (R,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-butilo (7)

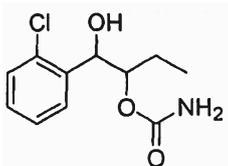


20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 75) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 60~90%).

25 ^1H 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 amplio, 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-hidroxi-butilo (8)

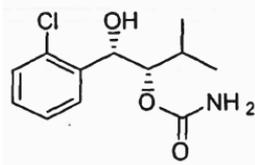
30



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 76) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,9 g, rendimiento: 60~90%).

40 ^1H 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 amplio, 2H), 4,94~4,99 (m, 1H), 5,24 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,23~7,56 (m, 4H).

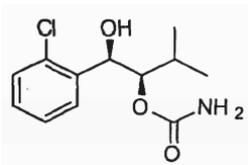
Ejemplo 9: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (9)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 77) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 60~90%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 amplio, 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).

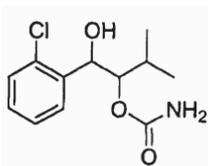
10 Ejemplo 10: síntesis de (R,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (10)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 78) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 60~90%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 amplio, 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).

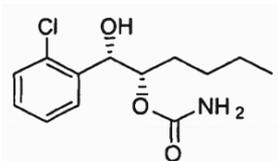
Ejemplo 11: síntesis de 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (11)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 79) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 60~90%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 amplio, 2H), 4,87 (dd, J = 7,2 Hz, 4,4 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,23~7,54 (m, 4H).

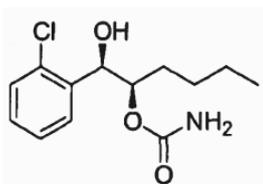
35 Ejemplo 12: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-hexilo (12)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 80) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 60~90%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 amplio, 2H), 5,04 (dt, J = 5,0 Hz, 9,0 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,23~7,55 (m, 4H).

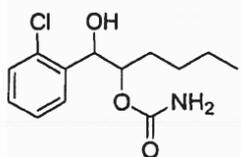
Ejemplo 13: síntesis de (R,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-hexilo (13)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2-clorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 81) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,01~5,06 (m, 1H), 5,22 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,22~7,56 (m, 4H).

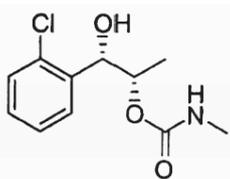
Ejemplo 14: síntesis de 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxihexilo (14)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 82) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,00~5,05 (m, 1H), 5,21 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,22~7,55 (m, 4H).

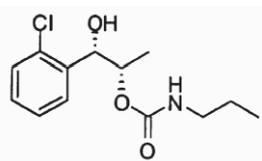
Ejemplo 15: síntesis de (*S,S*)-2-*N*-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (15)



En un matraz se depositó (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (2,4 g), obtenido en el ejemplo de preparación 14, tetrahidrofurano (THF, 12 ml) y carbonildiimidazol (CDI, 3,12 g), y se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 3 horas, a esta mezcla se añadió solución de metilamina (CH_3NH_2 al 33% en EtOH, 4 ml). Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se lavó con solución de HCl 1 M y acetato de etilo (AE). La fase orgánica separada se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO_4) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 51%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,03~1,25 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 4,80 (s amplio, 1H), 5,04 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 7,20~7,53 (m, 4H).

Ejemplo 16: síntesis de (*S,S*)-2-*N*-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (16)

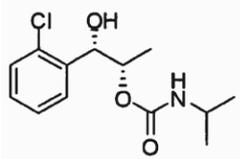


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 15, con la excepción de que se utilizó

propilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (0,79 g, rendimiento: 25%).

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

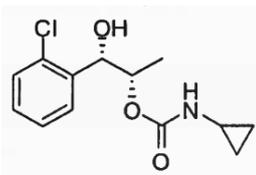
Ejemplo 17: síntesis de (S,R)-2-N-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (17)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 15, con la excepción de que se utilizó isopropilamina en lugar de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,5 g, rendimiento: 41%).

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

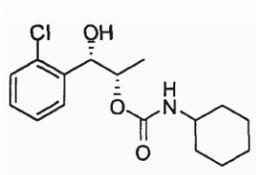
Ejemplo 18: síntesis de (S,R)-2-N-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (18)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 15, con la excepción de que se utilizó ciclopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 43%).

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

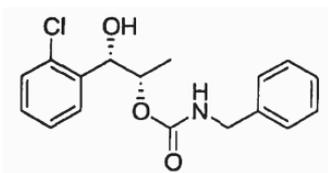
Ejemplo 19: síntesis de (S,R)-2-N-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (19)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 15, con la excepción de que se utilizó ciclohexilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 26%).

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

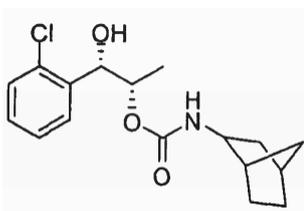
Ejemplo 20: síntesis de (S,S)-2-N-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (20)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 15, con la excepción de que se utilizó benzilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 18%).

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

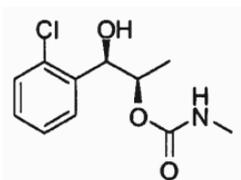
10 **Ejemplo 21: síntesis de (S,S)-2-N-biciclo[2.2.1]heptilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (21)**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 15, con la excepción de que se utilizó 2-aminonorborno en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 32%).

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

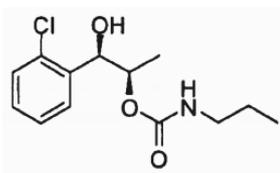
20 **Ejemplo 22: síntesis de (R,R)-2-N-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (22)**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 15) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (3,36 g, rendimiento: 60%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,80 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,20 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,75 (s amplio, 1H), 5,03~5,09 (m, 1H), 5,14~5,17 (m, 1H), 7,22~7,55 (m, 4H).

35 **Ejemplo 23: síntesis de (R,R)-2-N-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (23)**

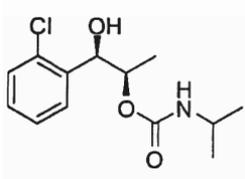


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 22, con la excepción de que se utilizó propilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento: 53%).

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

Ejemplo 24: síntesis de (*R,R*)-2-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (24)

5



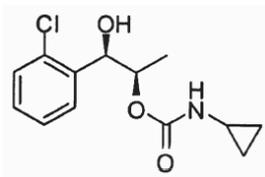
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 22, con la excepción de que se utilizó isopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (0,16 g, rendimiento: 27%).

10

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

Ejemplo 25: síntesis de (*R,R*)-2-*N*-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (25)

15



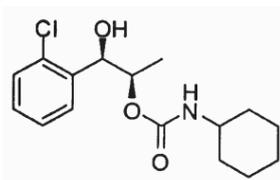
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 22, con la excepción de que se utilizó ciclopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 60%).

20

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

25

Ejemplo 26: síntesis de (*R,R*)-2-*N*-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (26)



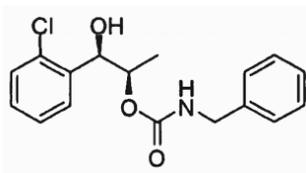
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 22, con la excepción de que se utilizó ciclohexilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,9 g, rendimiento: 28%).

30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05~1,38 (m, 8H), 1,58~1,70 (m, 3H), 1,85~1,95 (m, 2H), 3,39~3,47 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 4,79 (s amplio, 1H), 5,01~5,07 (m, 1H), 5,14 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,20~7,54 (m, 4H).

35

Ejemplo de preparación 27: síntesis de (*R,R*)-2-*N*-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (27)

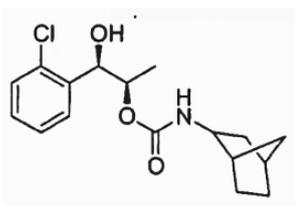


40

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 22, con la excepción de que se utilizó bencilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (0,52 g, rendimiento: 19%).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,64 (s, 1H), 3,13 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,12~5,19 (m, 2H), 7,23~7,55 (m, 9H).

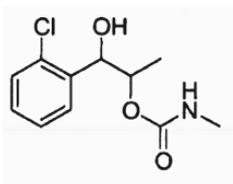
Ejemplo 28: síntesis de (*R,R*)-2-*N*-biciclo[2.2.1]heptilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (28)



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 22, con la excepción de que se utilizó 2-aminonorborno en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 32%). 20~50%.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,08~1,35 (m, 9H), 1,65 (s amplio, 1H), 1,75~1,71 (m, 1H), 2,14~2,24 (m, 1H), 2,27~2,30 (m, 1H), 3,23~3,29 (m, 1H), 3,47~3,52 (m, 1H), 4,67 (s amplio, 1H), 5,01~5,09 (m, 1H), 5,12~5,18 (m, 1H), 7,22~7,55 (m, 4H).

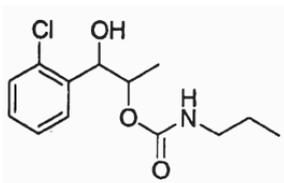
20 **Ejemplo 29: síntesis de 2-*N*-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (29)**



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 15, con la excepción de que se utilizó 1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 16) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 1e), para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 45%).

- 30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,81 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 3,14 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,72 (s amplio, 1H), 5,07 (dd, $J = 6$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,22~7,56 (m, 4H).

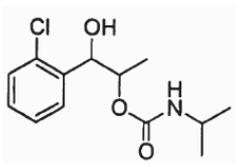
Ejemplo 30: síntesis de 1-*N*-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (30)



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 29, con la excepción de que se utilizó propilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento: 17%).

- 40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,53 (dd, $J = 7$ Hz, 2H), 3,13 (dd, $J = 7$ Hz, 2H), 3,28 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,06 (dd, $J = 7$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 7,21~7,56 (m, 4H).

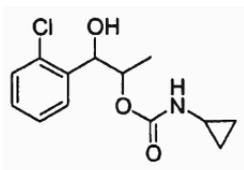
Ejemplo 31: síntesis de 2-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (31)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 29, con la excepción de que se utilizó isopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (0,54 g, rendimiento: 16%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (dd, $J = 6$ Hz, 6H), 1,21 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 3,23 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3,75~3,84 (m, 1H), 4,61 (s amplio, 1H), 5,06 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,22~7,56 (m, 4H).

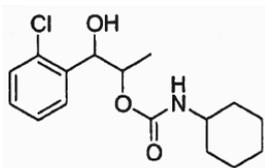
10 Ejemplo 32: síntesis de 2-N-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (32)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 29, con la excepción de que se utilizó ciclopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento: 17%).

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

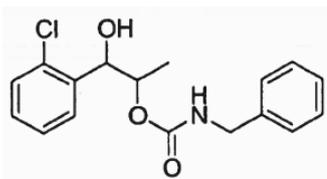
20 Ejemplo 33: síntesis de 2-N-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (33)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 29, con la excepción de que se utilizó ciclohexilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 33%).

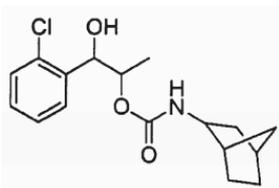
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,07~1,17 (m, 3H), 1,21 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,29~1,42 (m, 3H), 1,72 (dd, $J = 6$ Hz, 2H), 1,92 (dd, $J = 6$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5,07 (dd, $J = 6$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,22~7,55 (m, 4H).

35 Ejemplo 34: síntesis de 2-N-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (34)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 29, con la excepción de que se utilizó bencilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 19%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 3,16 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5,14 (dd, $J = 6$ Hz, 3H), 7,23~7,56 (m, 9H), rendimiento: 19% (1,3 g).

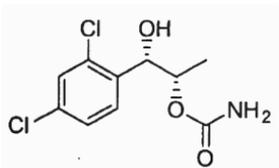
Ejemplo de preparación 35: síntesis de 2-*N*-biciclo[2.2.1]heptilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (35)

5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 29, con la excepción de que se utilizó 2-aminonorborno en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 20~50%).

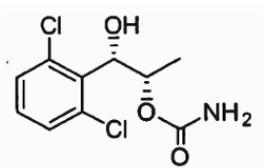
10

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

15 Ejemplo 36: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxipropilo (36)

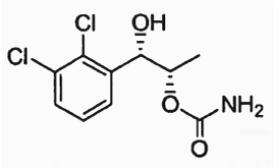
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 83) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,8 g, rendimiento: 60~90%).

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 4,16 (t amplio, 1H) 4,96 (t amplio, 3H), 5,07 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,23~7,52 (m, 3H).

Ejemplo 37: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxipropilo (37)

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 84) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 60~90%).

35

Ejemplo 38: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxipropilo (38)

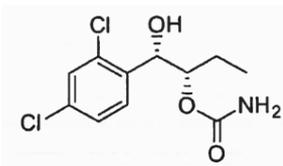
40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 85) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-*bis*[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,4 g,

rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

5

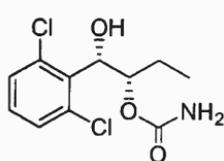
Ejemplo 39: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-butilo (39)



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 86) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 60~90%).

15 ^1H 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 amplio, 2H), 5,59 (dt, $J = 5,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

Ejemplo 40: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-butilo (40)

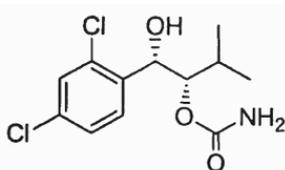


20

25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 87) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,50 (m, 2H), 7,17~7,34 (m, 3H).

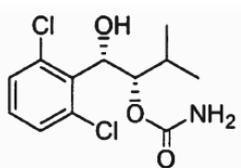
30 **Ejemplo 41: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (41)**



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 88) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,9 g, rendimiento: 60~90%).

40 ^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

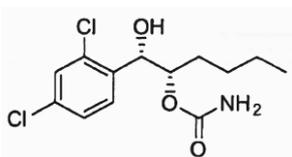
Ejemplo 42: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (42)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 89) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,16~7,33 (m, 3H).

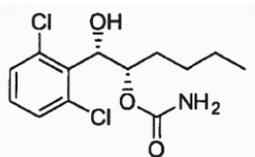
Ejemplo 43: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxihexilo (43)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 90) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 4,96~5,00 (m, 1H), 5,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30~7,49 (m, 3H).

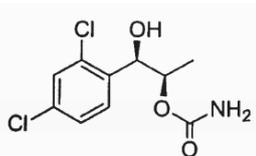
Ejemplo 44: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxihexilo (44)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 91) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,44 (m, 1H), 5,52~5,57 (m, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

Ejemplo 45: síntesis de (R,R)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxiopropilo (45)

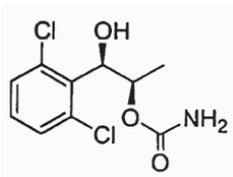


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 92) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 60~90%).

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

Ejemplo 46: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxipropilo (46)

5



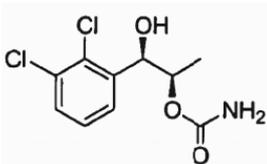
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 93) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 60~90%).

10

^1H 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 amplio, 2H), 5,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

15

Ejemplo 47: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxipropilo (47)



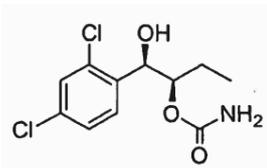
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 94) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento: 60~90%).

20

^1H 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 amplio, 2H), 5,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

25

Ejemplo 48: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-butilo (48)



30

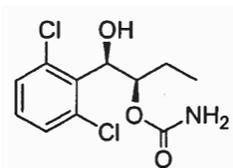
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 95) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 60~90%).

35

^1H 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 amplio, 2H), 5,59 (dt, $J = 5,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

40

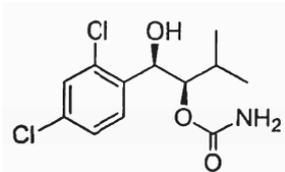
Ejemplo 49: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-butilo (49)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 96) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,50 (m, 2H), 7,17~7,34 (m, 3H).

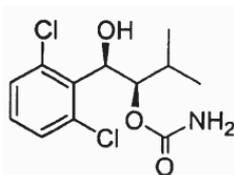
10 **Ejemplo 50: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (50)**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 97) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

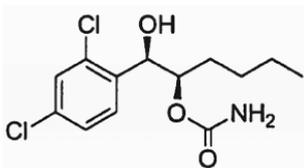
20 **Ejemplo 51: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (51)**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 98) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,16~7,33 (m, 3H).

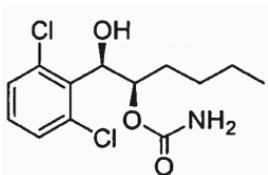
30 **Ejemplo 52: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-hexilo (52)**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 99) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 4,96~5,00 (m, 1H), 5,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30~7,49 (m, 3H).

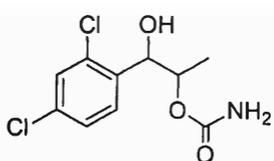
45 **Ejemplo 53: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-hexilo (53)**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 100) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,44 (m, 1H), 5,52~5,57 (m, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

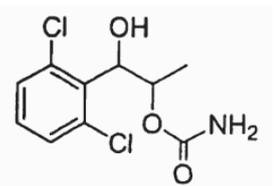
Ejemplo 54: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo (54)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 101) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 60~90%).

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

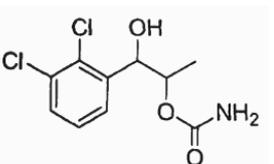
Ejemplo 55: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo (55)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 102) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

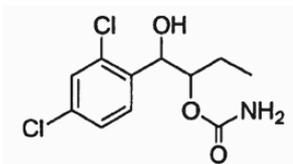
Ejemplo 56: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo (56)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 103) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

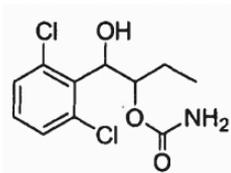
5 **Ejemplo 57: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-butilo (57)**



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 104) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 60~90%).

15 ^1H 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 amplio, 2H), 5,59 (dt, $J = 5,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

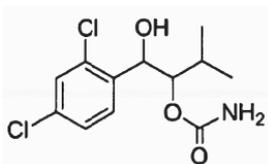
Ejemplo 58: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-butilo (58)



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 105) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 60~90%).

25 ^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,50 (m, 2H), 7,17~7,34 (m, 3H).

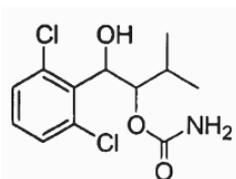
30 **Ejemplo 59: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (59)**



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 106) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,9 g, rendimiento: 60~90%).

40 ^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

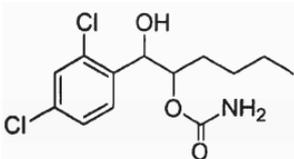
Ejemplo 60: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo (60)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 107) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,43 (m, 1H), 5,49~5,54 (m, 1H), 7,16~7,33 (m, 3H).

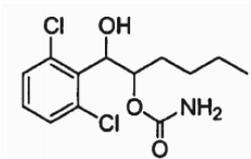
Ejemplo 61: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxihexilo (61)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 108) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 4,96~5,00 (m, 1H), 5,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30~7,49 (m, 3H).

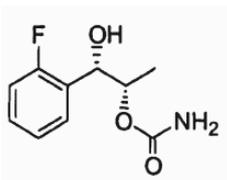
Ejemplo 62: síntesis de 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxihexilo (62)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]hexano (Ejemplo de preparación 109) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,40~5,44 (m, 1H), 5,52~5,57 (m, 1H), 7,17~7,35 (m, 3H).

Ejemplo 63: síntesis de (S,S)-2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxipropilo (63)



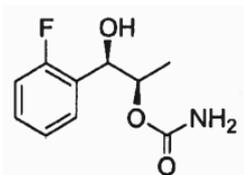
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-fluorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 110) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,8 g,

rendimiento: 60~90%).

^1H 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 amplio, 2H), 4,99~5,06 (m, H), 7,04~7,48 (m, 4H).

5

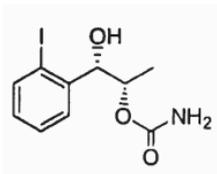
Ejemplo 64: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxipropilo (64)



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2-fluorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 111) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 60~90%).

15 ^1H 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 amplio, 2H), 4,99~5,06 (m, H), 7,04~7,48 (m, 4H).

Ejemplo 65: síntesis de (*S,S*)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxipropilo (65)

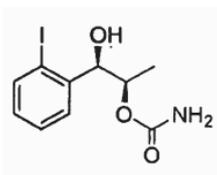


20

25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2-yodofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 112) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 60~90%).

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

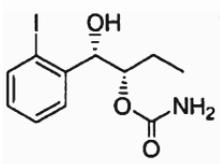
30 **Ejemplo 66: síntesis de (*R,R*)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxipropilo (66)**



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2-yodofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 113) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis[(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 60~90%).

40 ^1H 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 amplio, 2H), 5,01~5,11 (m, 2H), 7,01~7,86 (m, 4H).

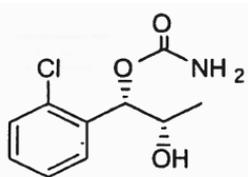
Ejemplo 67: síntesis de (*S,S*)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxi-butilo (67)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2-yodofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]butano (Ejemplo de preparación 114) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-bis(trimetilsilil)oxi]propano (Ejemplo de preparación 69), para dar el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 60~90%).

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

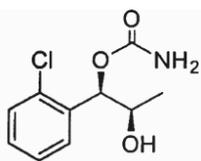
Ejemplo 68: síntesis de (S,S)-1-carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi]propilo (68)



En un matraz se depositó (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (2,33 g, Ejemplo de preparación 14), obtenido en el Ejemplo de preparación 14, tetrahidrofurano (THF, 12 ml) y carbonildiimidazol (CDI, 3,04 g), y se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 3 horas, a esta mezcla se añadió solución de amonio (NH_4OH , 4 ml). Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se lavó con solución de HCl 1 M y acetato de etilo (AE). La fase orgánica separada se deshidrató con sulfato de magnesio (MgSO_4) anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el compuesto del título (0,28 g, rendimiento: 10~30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,13 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,12~4,16 (m, 1H), 4,85 (s amplio, 2H), 5,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,24~7,43 (m, 4H).

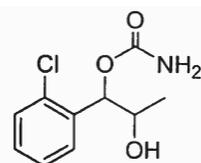
Ejemplo 69: síntesis de (R,R)-1-carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi]propilo (69)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 15) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,77 g, rendimiento: 16%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,04 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,11~4,18 (m, 1H), 4,74 (s amplio, 2H), 6,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,24~7,43 (m, 4H).

Ejemplo 70: síntesis de 1-carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi]propilo (70)



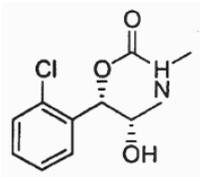
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (R,R)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 16) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-

propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,16 g, rendimiento: 10~30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,04 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,11~4,18 (m, 1H), 4,74 (s amplio, 2H), 6,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,24~7,43 (m, 4H).

5

Ejemplo 71: síntesis de (S,S)-1-N-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (71)

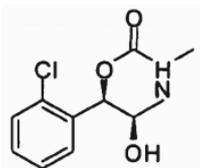


10 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 15, para dar el compuesto del título (0,70 g, rendimiento: 10~30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,80 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,12 (s, 1H), 4,09~4,16 (m, 1H), 4,86 (s amplio, 1H), 5,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,23~7,40 (m, 4H).

15

Ejemplo 72: síntesis de (R,R)-1-N-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (72)

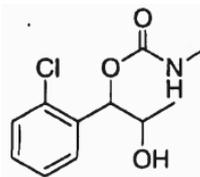


20 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 22, para dar el compuesto del título (0,69 g, rendimiento: 10~30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,80 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,12 (s, 1H), 4,09~4,16 (m, 1H), 4,86 (s amplio, 1H), 5,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,23~7,40 (m, 4H).

25

Ejemplo 73: síntesis de 2-N-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (73)

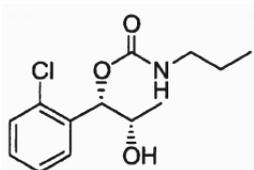


30 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 29, para dar el compuesto del título (0,73 g, rendimiento: 10~30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,15 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 2,81 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 4,12 (dd, $J = 6$ Hz, 1H), 4,83 (s amplio, 1H), 6,00 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,23~7,41 (m, 4H).

35

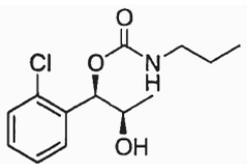
Ejemplo 74: síntesis de (S,S)-1-N-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (74)



40 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 16, para dar el compuesto del título (0,15 g, rendimiento: 10~30%).

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

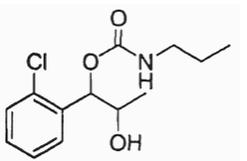
5 **Ejemplo 75: síntesis de (*R,R*)-1-*N*-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (75)**



10 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 23, para dar el compuesto del título (0,04 g, rendimiento: 10~30%).

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

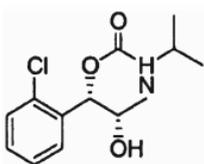
15 **Ejemplo 76: síntesis de 1-*N*-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (76)**



20 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 30, para dar el compuesto del título (0,15 g, rendimiento: 10~30%).

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

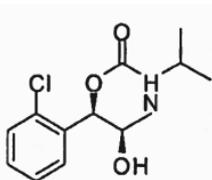
25 **Ejemplo 77: síntesis de (*S,S*)-1-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (77)**



30 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 17, para dar el compuesto del título (0,42 g, rendimiento: 10~30%).

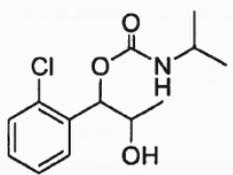
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,15~1,19 (m, 6H), 2,41 (s, 1H), 3,76~4,08 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,83 (s amplio, 1H), 5,95 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,19~7,39 (m, 4H).

35 **Ejemplo 78: síntesis de (*R,R*)-1-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (78)**



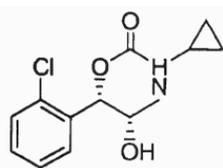
40 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 24, para dar el compuesto del título (0,5 g, rendimiento: 10~30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,20 (dd, $J = 9,2$ Hz, 6H), 2,23 (s, 1H), 3,77~3,82 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,76 (s amplio, 1H), 5,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,23~7,41 (m, 4H).

Ejemplo 79: síntesis de 1-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-propilo (79)

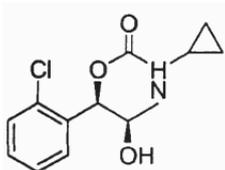
5 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 31, para dar el compuesto del título (0,09 g, rendimiento: 10~30%).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,21 (dd, $J = 6$ Hz, 6H), 2,16 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 3,81 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4,73 (s amplio, 1H), 5,98 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,24~7,41 (m, 4H).

Ejemplo 80: síntesis de (*S,S*)-1-*N*-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-propilo (80)

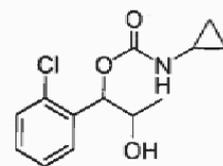
15 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 18, para dar el compuesto del título (0,53 g, rendimiento: 10~30%).

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

Ejemplo 81: síntesis de (*R,R*)-1-*N*-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-propilo (81)

25 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 25, para dar el compuesto del título (0,58 g, rendimiento: 10%).

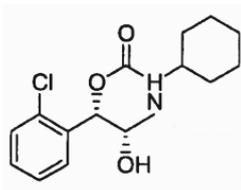
30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,53~0,60 (m, 2H), 0,74 (s, 2H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 4,11~4,15 (m, 1H), 5,13 (s amplio, 1H), 5,99 (d, $J = 5,20$ Hz, 1H), 7,23~7,40 (m, 4H).

Ejemplo 82: síntesis de 1-*N*-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-propilo (82)

35 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 32, para dar el compuesto del título (0,38 g, rendimiento: 14%).

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,71 (s, 2H), 1,19 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 4,08~4,12 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,22~7,54 (m, 4H).

Ejemplo 83: síntesis de (*S,S*)-1-*N*-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-propilo (83)

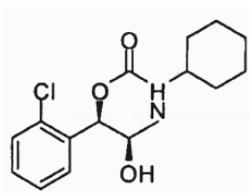


5 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 19, para dar el compuesto del título (0,24 g, rendimiento: 10~30%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10~1,39 (m, 7H), 1,61 (s, 3H), 1,71~1,74 (m, 2H), 1,87 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,46 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4,10~4,11 (m, 1H), 4,80 (s amplio, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,23~7,41 (m, 4H).

10

Ejemplo 84: síntesis de (R,R)-1-N-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopilo (84)

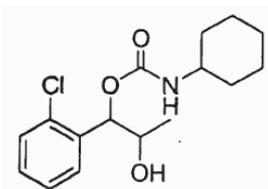


15 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 26, para dar el compuesto del título (0,35 g, rendimiento: 10%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10~1,39 (m, 7H), 1,61 (s, 3H), 1,71~1,74 (m, 2H), 1,87 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,46 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4,10~4,11 (m, 1H), 4,80 (s amplio, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,23~7,41 (m, 4H).

20

Ejemplo 85: síntesis de 1-N-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopilo (85)

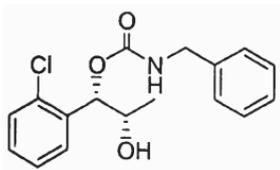


25 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 33, para dar el compuesto del título (0,26 g, rendimiento: 10%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12~1,19 (m, 3H), 1,22 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,27~1,37 (m, 1H), 1,71 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,86~1,88 (m, 1H), 1,97~2,00 (m, 1H), 2,18 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 4,12 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 5,97 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7,23~7,40 (m, 4H).

30

Ejemplo 86: síntesis de (S,S)-1-N-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopilo (86)



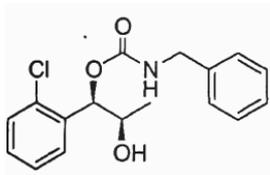
35 Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 20, para dar el compuesto del título (0,19 g, rendimiento: 10~30%).

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 2,16 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4,31~4,44 (m,

2H), 5,22 (s amplio, 1H), 6,04 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,27~7,42 (m, 9H).

Ejemplo de preparación 87: síntesis de (*R,R*)-1-*N*-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo (87)

5



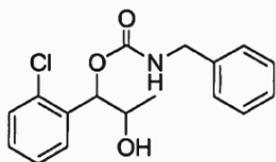
Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 27, para dar el compuesto del título (0,07 g, rendimiento: 10~30%).

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,16 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,31~4,44 (m, 2H), 5,22 (s amplio, 1H), 6,04 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,27~7,42 (m, 9H).

Ejemplo 88: síntesis de 1-*N*-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo (88)

15



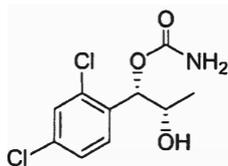
Un regioisómero de monocarbamato se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, según lo descrito en el Ejemplo 34, para dar el compuesto del título (0,21 g, rendimiento: 14%).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,16 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,31~4,44 (m, 2H), 5,22 (s amplio, 1H), 6,04 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,27~7,42 (m, 9H).

Ejemplo 89: síntesis de (*S,S*)-1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo (89)

25



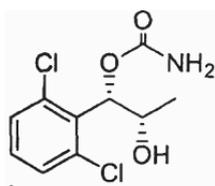
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 26) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,05 g, rendimiento: 10~30%).

30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,66~4,74 (m, 1H), 4,76 (s amplio, 2H), 6,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H).

35

Ejemplo 90: síntesis de (*S,S*)-1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo (90)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (*S,S*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 38) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,07 g, rendimiento:

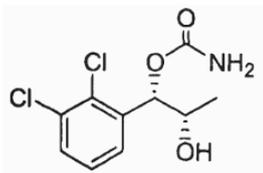
40

24%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,66~4,74 (m, 1H), 4,76 (s amplio, 2H), 6,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25~7,40 (m, 3H).

5

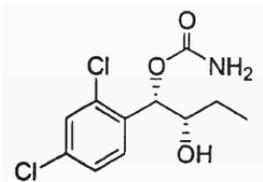
Ejemplo 91: síntesis de (S,S)-1-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo (91)



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 57) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,08 g, rendimiento: 10~30%).

15 ^1H 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 amplio, 2H), 5,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

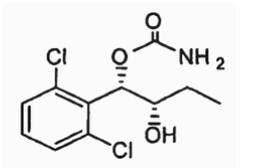
Ejemplo 92: síntesis de (S,S)-1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-butilo (92)



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 29) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,07 g, rendimiento: 10~30%).

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,92~1,01 (m, 1H), 1,18~1,28 (m, 1H), 4,06~4,13 (m, 1H), 4,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,4 (s amplio, 2H), 7,30~7,50 (m, 3H).

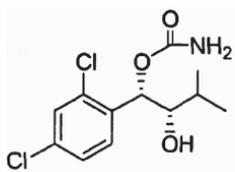
30 **Ejemplo 93: síntesis de (S,S)-1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-butilo (93)**



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 41) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,11 g, rendimiento: 29%).

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

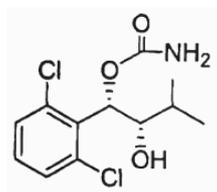
Ejemplo 94: síntesis de (S,S)-1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo (94)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 32) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,01 g, rendimiento: 10~30%).

^1H 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), 4,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,42 (s amplio, 2H), 7,30~7,50 (m, 3H).

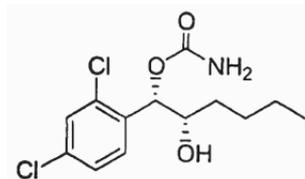
Ejemplo 95: síntesis de (S,S)-1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo (95)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 44) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,03 g, rendimiento: 10~30%).

^1H 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), 4,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,42 (s amplio, 2H), 7,25~7,40 (m, 3H).

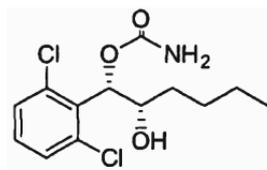
Ejemplo 96: síntesis de (S,S)-1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxihexilo (96)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 35) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,21 g, rendimiento: 10~30%).

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

Ejemplo 97: síntesis de (S,S)-1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxihexilo (97)



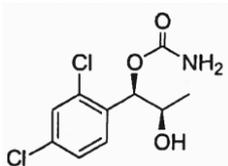
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó (S,S)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 47) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,06 g, rendimiento:

29%).

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

5

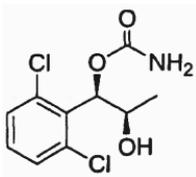
Ejemplo 98: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo (98)



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 27) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,04 g, rendimiento: 10~30%).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,66~4,74 (m, 1H), 4,76 (s amplio, 2H), 6,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

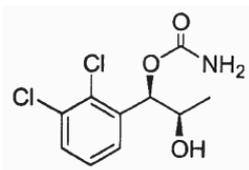
Ejemplo 99: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo (99)



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 39) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,09 g, rendimiento: 10~30%).

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,66~4,74 (m, 1H), 4,76 (s amplio, 2H), 6,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25~7,40 (m, 3H).

Ejemplo 100: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo (100)

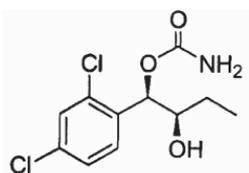


30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 58) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,25 g, rendimiento: 10~30%).

35 ^1H 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 amplio, 2H), 5,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

Ejemplo 101: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-butilo (101)

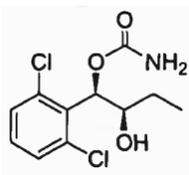
40



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 30) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,08 g, rendimiento: 10~30%).

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

Ejemplo 102: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-butilo (102)



10

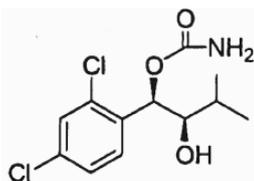
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 42) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,09 g, rendimiento: 10~30%).

15

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

Ejemplo 103: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo (103)

20



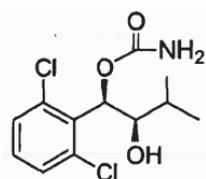
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 33) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,01 g, rendimiento: 10~30%).

25

^1H 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), 4,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,42 (s amplio, 2H), 7,30~7,50 (m, 3H).

Ejemplo 104: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo (104)

30



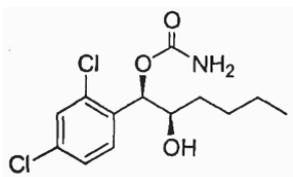
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 45) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,01 g, rendimiento: 10~30%).

35

^1H 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), 4,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,42 (s amplio, 2H), 7,25~7,40 (m, 3H).

40

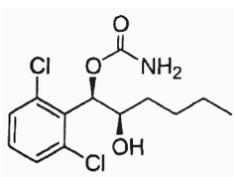
Ejemplo 105: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-hexilo (105)



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 36) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,21 g, rendimiento: 10~30%).

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

10 **Ejemplo 106: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxihexilo (106)**

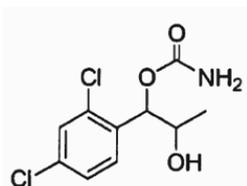


15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó (*R,R*)-1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 48) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,12 g, rendimiento: 10~30%).

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

20

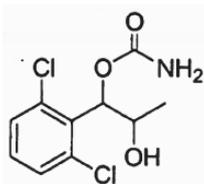
Ejemplo 107: síntesis de 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxiopropilo (107)



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 28) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,05 g, rendimiento: 10~30%).

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,66~4,74 (m, 1H), 4,76 (s amplio, 2H), 6,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30~7,50 (m, 3H).

Ejemplo 108: síntesis de 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxiopropilo (108)

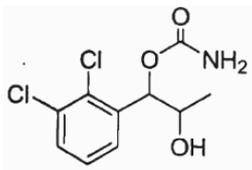


35

40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 40) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,06 g, rendimiento: 10~30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,66~4,74 (m, 1H), 4,76 (s amplio, 2H), 6,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25~7,40 (m, 3H).

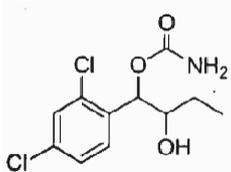
Ejemplo 109: síntesis de (*R,R*)-1-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-3-propilo (109)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 59) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,02 g, rendimiento: 10~30%).

^1H 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 amplio, 2H), 5,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,62~5,69 (m, 1H), 7,18~7,22 (m, 3H).

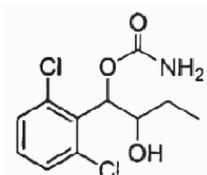
Ejemplo 110: síntesis de 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-butilo (110)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 31) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,07 g, rendimiento: 10~30%).

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

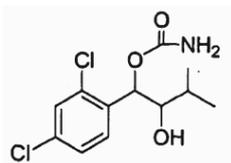
Ejemplo 111: síntesis de 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-butilo (111)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol (Ejemplo de preparación 43) en lugar de (*S,S*)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,10 g, rendimiento: 10~30%).

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

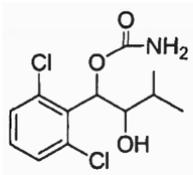
Ejemplo 112: síntesis de 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo (112)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 34) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,04 g, rendimiento: 10~30%).

^1H 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), 4,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,42 (s amplio, 2H), 7,30~7,50 (m, 3H).

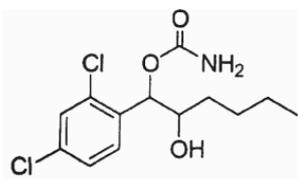
10 Ejemplo 113: síntesis de 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo (113)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 46) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,01 g, rendimiento: 10~30%).

^1H 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), 4,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,42 (s amplio, 2H), 7,25~7,40 (m, 3H).

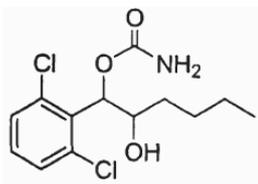
20 Ejemplo 114: síntesis de 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-hexilo (114)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 37) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,21 g, rendimiento: 10~30%).

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

35 Ejemplo 115: síntesis de 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-hexilo (115)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método descrito en el Ejemplo de preparación 68, con la excepción de que se utilizó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-hexanodiol (Ejemplo de preparación 49) en lugar de (S,S)-1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para dar el compuesto del título (0,12 g, rendimiento: 10~30%).

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

Los compuestos 1 a 115, sintetizados en los Ejemplos 1 a 115, se muestran a continuación en los Cuadros 1 a

3.

[Cuadro 1] Compuestos 1 a 67, que tienen la estructura de la fórmula química 1, donde «A» es un derivado carbamoílico y «B» es H

N.º	X	n (posición)	1.º centro quiral	2.º centro quiral	R ¹	A	B
						A = derivado carbamoílico R ² =	B = H
1	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	H
2	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	H
3	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
4	Cl	1(2-)	S	R	Me	H	H
5	Cl	1(2-)	R	S	Me	H	H
6	Cl	1(2-)	S	S	Et	H	H
7	Cl	1(2-)	R	R	Et	H	H
8	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
9	Cl	1(2-)	S	S	Isopropilo	H	H
10	Cl	1(2-)	R	R	Isopropilo	H	H
11	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
12	Cl	1(2-)	S	S	Butilo	H	H
13	Cl	1(2-)	R	R	Butilo	H	H
14	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Butilo	H	H
15	Cl	1(2-)	S	S	Me	Me	H
16	Cl	1(2-)	S	S	Me	Propilo	H
17	Cl	1(2-)	S	S	Me	Isopropilo	H
18	Cl	1(2-)	S	S	Me	Ciclopropilo	H
19	Cl	1(2-)	S	S	Me	Ciclohexilo	H
20	Cl	1(2-)	S	S	Me	Bencilo	H
21	Cl	1(2-)	S	S	Me	Biciclo[2.2.1]heptilo	H
22	Cl	1(2-)	R	R	Me	Me	H
23	Cl	1(2-)	R	R	Me	Propilo	H
24	Cl	1(2-)	R	R	Me	Isopropilo	H
25	Cl	1(2-)	R	R	Me	Ciclopropilo	H
26	Cl	1(2-)	R	R	Me	Ciclohexilo	H
27	Cl	1(2-)	R	R	Me	Bencilo	H
28	Cl	1(2-)	R	R	Me	Biciclo[2.2.1]heptilo	H
29	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Me	H
30	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Propilo	H
31	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Isopropilo	H
32	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Ciclopropilo	H
33	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Ciclohexilo	H
34	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Bencilo	H
35	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Biciclo[2.2.1]heptilo	H
36	Cl	2(2,4-)	S	S	Me	H	H
37	Cl	2(2,6-)	S	S	Me	H	H
38	Cl	2(2,3-)	S	S	Me	H	H
39	Cl	2(2,4-)	S	S	Et	H	H
40	Cl	2(2,6-)	S	S	Et	H	H
41	Cl	2(2,4-)	S	S	Isopropilo	H	H
42	Cl	2(2,6-)	S	S	Isopropilo	H	H
43	Cl	2(2,4-)	S	S	Butilo	H	H
44	Cl	2(2,6-)	S	S	Butilo	H	H
45	Cl	2(2,4-)	R	R	Me	H	H
46	Cl	2(2,6-)	R	R	Me	H	H
47	Cl	2(2,3-)	R	R	Me	H	H
48	Cl	2(2,4-)	R	R	Et	H	H
49	Cl	2(2,6-)	R	R	Et	H	H
50	Cl	2(2,4-)	R	R	Isopropilo	H	H
51	Cl	2(2,6-)	R	R	Isopropilo	H	H

52	Cl	2(2,4-)	R	R	Butilo	H	H
53	Cl	2(2,6-)	R	R	Butilo	H	H
54	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
55	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
56	Cl	2(2,3-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
57	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
58	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
59	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
60	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
61	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Butilo	H	H
62	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Butilo	H	H
63	F	1(2-)	S	S	Me	H	H
64	F	1(2-)	R	R	Me	H	H
65	I	1(2-)	S	S	Me	H	H
66	I	1(2-)	R	R	Me	H	H
67	I	1(2-)	S	S	Et	H	H

[Cuadro 2] Compuestos 68 a 115, que tienen la estructura de la fórmula química 1, donde «A» es H y «B» es un derivado carbamóilico

N.º	X	n (posición)	1.º centro quiral	2.º centro quiral	R ¹	A	B
						A = H	B = derivado carbamóilico R ³ =
68	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	H
69	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	H
70	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
71	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Me
72	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Me
73	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Me
74	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Propilo
75	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Propilo
76	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Propilo
77	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Isopropilo
78	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Isopropilo
79	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Isopropilo
80	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Ciclopropilo
81	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Ciclopropilo
82	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Ciclopropilo
83	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Ciclohexilo
84	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Ciclohexilo
85	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Ciclohexilo
86	Cl	1(2-)	S	S	Me	H	Bencilo
87	Cl	1(2-)	R	R	Me	H	Bencilo
88	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	H	Bencilo
89	Cl	2(2,4-)	S	S	Me	H	H
90	Cl	2(2,6-)	S	S	Me	H	H
91	Cl	2(2,3-)	S	S	Me	H	H
92	Cl	2(2,4-)	S	S	Et	H	H
93	Cl	2(2,6-)	S	S	Et	H	H
94	Cl	2(2,4-)	S	S	Isopropilo	H	H
95	Cl	2(2,6-)	S	S	Isopropilo	H	H
96	Cl	2(2,4-)	S	S	Butilo	H	H
97	Cl	2(2,6-)	S	S	Butilo	H	H
98	Cl	2(2,4-)	R	R	Me	H	H
99	Cl	2(2,6-)	R	R	Me	H	H
100	Cl	2(2,3-)	R	R	Me	H	H
101	Cl	2(2,4-)	R	R	Et	H	H
102	Cl	2(2,6-)	R	R	Et	H	H

103	CI	2(2,4-)	R	R	Isopropilo	H	H
104	CI	2(2,6-)	R	R	Isopropilo	H	H
105	CI	2(2,4-)	R	R	Butilo	H	H
106	CI	2(2,6-)	R	R	Butilo	H	H
107	CI	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
108	CI	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
109	CI	2(2,3-)	Rac.	Rac.	Me	H	H
110	CI	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
111	CI	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Et	H	H
112	CI	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
113	CI	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Isopropilo	H	H
114	CI	2(2,4-)	Rac.	Rac.	Butilo	H	H
115	CI	2(2,6-)	Rac.	Rac.	Butilo	H	H

Ejemplo experimental 1: prueba de la placa caliente

5 Con el fin de examinar el efecto de alivio del dolor de los compuestos carbamatos de fenilo, se llevó a cabo una prueba de la placa caliente en un modelo general de dolor con animales al que se hace referencia en *Current Protocols in Neuroscience; Behavioral Neuroscience*, Unit 8.9.

10 Antes de la prueba, unos ratones macho ICR (30-35 g; Orient Bio, Corea) se habituaron en la sala de la prueba durante 1 hora. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 2 h antes de la administración de los compuestos. Cada uno de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 63, 65 y 67 se administró por vía oral a la dosis de 150 mg/kg, 10 µl/g de peso corporal (n=7~10/grupo). Todos los compuestos se disolvieron en un vehículo de PEG 400 al 30% (v/v) o Tween 80 al 20% (v/v). El grupo de control se trató con el vehículo sin compuestos.

15 Media hora tras la administración de los compuestos, los ratones se colocaron en una placa caliente precalentada a 55 ± 1 °C (Hu, X. *et al.*, 2008) y a continuación, se determinó el tiempo de latencia de retirada (tiempo límite: 30 s) hasta el momento en que cada ratón retiraba la zarpa de la placa, temblaba, se lamía una zarpa o la pierna trasera, o saltaba de la placa. Se calcularon los valores relativos en comparación con el control (% relativo al control), los cuales se muestran en el Cuadro 3 y la Figura 1.

20 (Cuadro 3) Efecto de los ejemplos de compuestos en la prueba de la placa caliente.

Ejemplo N.º	Nombre del compuesto	Vehículo	Prueba de la placa caliente (150 mg/kg, 0,5 h, por vía oral) % relativo al control
1	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo	PEG 400 al 30%	135,7%
2	(R,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo		129,8%
3	2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo		120,5%
4	(S,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo		108,2%
5	(R,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo		145,5%
63	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxipropilo		183,1%
65	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxipropilo	Tween 80 al 20%	104,1%
67	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxibutilo		131,4%

Ejemplo experimental 2: Prueba de las contorsiones

Con el fin de examinar el efecto de alivio del dolor de los compuestos carbamatos de fenilo, se llevó a cabo una prueba de las contorsiones en un modelo general de dolor con animales al que se hace referencia en Fischer, L.G *et al.* (2008).

5 Antes de la prueba, ratones macho ICR (24-28 g; Orient Bio, Corea) se habituaron en la sala de la prueba durante 1 hora. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 2 h antes de la administración de los compuestos. Cada uno de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 63, 65 y 67 se administró por vía oral a la dosis de 20 mg/kg, 10 µl/g de peso corporal (n=3~5/grupo). Todos los compuestos se disolvieron en un vehículo de PEG 10 400 al 30% (v/v) o Tween 80 al 20% (v/v). El grupo de control se trató con el vehículo sin compuestos.

Una hora tras la administración de los compuestos, se inyectó a los ratones ácido acético al 0,6% a la dosis de 10 µl/g de peso corporal. Se dejó que los animales se habituaran en la jaula durante 5 min, y 5 min más tarde, se computó el número de contorsiones (constricción abdominal) durante 15 min, según se hace referencia en 15 Korzeniewska-Rybicka, I. *et al.* (1998) y se comparó con el de un control.

Se calcularon los valores relativos en comparación con el control (% relativo al control), los cuales se muestran en el Cuadro 4 y la Figura 2.

20 (Cuadro 4) Efecto de los ejemplos de compuestos en la prueba de las contorsiones.

Ejemplo N.º	Nombre del compuesto	Vehículo	Prueba de las contorsiones (20 mg/kg, 1 h, por vía oral) % relativo al control
1	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo	PEG 400 al 30%	DE ₅₀ : 14,1 mg/kg
2	(R,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo		73,8%
3	2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo		84,8%
4	(S,R)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo		75,5%
5	(R,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo		66,6%
63	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxiopropilo		63,9%
65	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxiopropilo	Tween 80 al 20%	60,6%
67	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxibutilo		68,3%

Ejemplo experimental 3: Evaluación de la actividad antialodínica en el modelo de Chung

25 Unas ratas macho Sprague-Dawley (200-220 g, Orient Bio, Corea) se habituaron durante 1 semana antes del experimento, y se les permitió el libre acceso a alimentos y agua durante el experimento. La temperatura ambiente y la humedad se mantuvieron a 24 ± 2 °C y $50 \pm 10\%$, respectivamente. El modelo de cirugía neuropática (ligadura de los nervios raquídeos, SNL, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo conforme a lo descrito en Kim y Chung (1992). Resumidamente, el animal se anestesió con gas isoflurano y NO₂ a una relación de caudales de 4:4. Se aislaron los nervios raquídeos lumbares izquierdos L5 y L6, y se ligaron estrechamente 30 con hilo de seda 4/0. La herida se trató con una solución antibiótica de gentamicina (4 mg/kg, 4 µl/g de peso corporal), el músculo herido se cerró con hilo de cromo cortado 4/0, y la piel se cerró con hilo dafilon 4/0. Los controles con simulación se prepararon de la misma manera en que se expusieron los nervios raquídeos, pero los nervios L5 y L6 no se ligaron. Por otra parte, los controles con vehículo eran idénticos al modelo de SNL, con la excepción de que se administraron los vehículos.

35 La sensibilidad táctil (alodinia mecánica) se evaluó utilizando monofilamentos de von Frey antes y después del tratamiento, y se utilizaron los animales para los que el valor umbral de retirada era inferior a 4 g. Una semana tras la intervención quirúrgica, se evaluó con monofilamentos de von Frey la sensibilidad táctil de los animales

5 sometidos a una intervención de SNL (n=4~6), los animales sometidos a una intervención simulada (n=4~10) y los animales con SNL (n=4~13), realizando 3 ensayos en cada animal. Todos los animales se colocaron en una cámara machacada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de pruebas. La sensibilidad táctil de la zarpa trasera ipsilateral se midió mediante el método de altibajos (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g), realizando hasta 3 ensayos. La prueba de la sensibilidad táctil se llevó a cabo mediante el método de Dixon (Dixon, 1980). El umbral de retirada de la zarpa al 50% para cada zarpa se calculó mediante la siguiente ecuación: $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$, donde $[vFr]$ es la fuerza del último monofilamento de von Frey utilizado, $k = 0,2249$, que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey, y y es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de von Frey más pesado (15 g), entonces a la zarpa se le asignaba un valor de 18,4 g.

15 Los animales se mantuvieron en ayunas durante 18 h antes de la administración de los compuestos. El efecto antialodínico de los compuestos de los Ejemplos 1, 63 y 65 se evaluó a las dosis de 5, 10 y 30 mg/kg (n=5~6), administradas por vía oral a un volumen de 5 µl/g de peso corporal en un vehículo de PEG 400 al 30% (v/v) (Ejemplos 1 y 63) o Tween 80 al 20% (v/v) (Ejemplo 65). La prueba se realizó en el momento de eficacia máxima (1 h) tras la administración del compuesto.

20 Se calcularon los valores relativos en comparación con el grupo con simulación (% relativo al control), los cuales se muestran en el Cuadro 5 y las Figuras. 3-5. Estos valores muestran un efecto antialodínico de los compuestos estudiados en el modelo de SNL en ratas.

(Cuadro 5) Efecto antialodínico de los ejemplos de compuestos en el modelo de SNL

Ejemplo N.º	Nombre del compuesto	Vehículo	SNL (50 mg/kg, 1 h, por vía oral) % relativo al control
1	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (SS)	PEG 400 al 30%	DE ₅₀ : 11,1 mg/kg
63	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxiopropilo (SS)		55,4%
65	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxiopropilo (SS)	Tween 80 al 20%	76,8%

25 **Ejemplo experimental 4: Evaluación de la actividad antialodínica en el modelo de dolor inducido por vincristina.**

Unas ratas macho Sprague-Dawley (300-320 g, Orient Bio, Corea) se habituaron durante 1 semana antes de la intervención quirúrgica, y se les permitió el libre acceso a alimentos y agua durante el experimento. La temperatura ambiente y la humedad se mantuvieron a 24 ± 2 °C y $50 \pm 10\%$, respectivamente.

35 La vincristina se estableció mediante el procedimiento de Natsuko *et al.* (2001) con modificaciones leves. La vincristina se administró mediante infusión intravenosa continuamente durante 14 días utilizando una bomba miniosmótica como se indica. Una solución de sulfato de vincristina (Hospira, Australia) se diluyó con solución salina al 0,9% hasta 30 µg/kg, la dosis final. Las bombas (Alzet modelo 2002, EE.UU.) se llenaron con la solución de vincristina y se acondicionaron mediante incubación a 37 °C durante 4 h antes de la infusión. Resumidamente, el animal se anestesió con gas isoflurano y NO₂ a una relación de caudales de 4:4. Un catéter fabricado con un tubo de PE-60 se introdujo en la vena yugular externa de la rata. Los controles con simulación se prepararon de la misma manera exponiendo la vena yugular externa, pero sin cortarla, y los grupos de control con vehículo eran idénticos al modelo de infusión con vincristina, con la excepción de que se administraron los vehículos.

45 La sensibilidad táctil (alodinia mecánica) se evaluó utilizando monofilamentos de von Frey antes y después del tratamiento, y se utilizaron los animales para los que el valor umbral de retirada era inferior a 4 g. Una semana tras la intervención quirúrgica, se evaluó con monofilamentos de von Frey la sensibilidad táctil de los animales a los que se había administrado la infusión de vincristina (n=6), los animales sometidos a una intervención simulada (n=12) y los animales sometidos a una intervención con vehículo (n=18), realizando 3 ensayos en cada animal. Todos los animales se colocaron en una cámara machacada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de pruebas. La sensibilidad táctil de la zarpa trasera ipsilateral se midió mediante el método de altibajos (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g), realizando hasta 3 ensayos. La prueba de la sensibilidad táctil se llevó a cabo mediante el método de Dixon. El umbral de retirada

de la zarpa al 50% para cada zarpa se calculó mediante la siguiente ecuación: $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$, donde $[vFr]$ es la fuerza del último monofilamento de von Frey utilizado, $k = 0,2249$, que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey, y y es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de von Frey más pesado (15 g), entonces a la zarpa se le asignaba un valor de 18,4 g.

El efecto antialodínico del compuesto del Ejemplo 1 se evaluó a las dosis de 1, 5 y 10 mg/kg (n=6), administradas por vía intraperitoneal a un volumen de 5 µl/g de peso corporal en un vehículo de PEG al 30% (v/v). La prueba se realizó en el momento de eficacia máxima (0,5 h) tras la administración del compuesto.

Se calcularon los valores relativos en comparación con el grupo con simulación (% relativo al control), los cuales se muestran en el Cuadro 6 y la Fig. 6. Estos valores demuestran un efecto antialodínico del compuesto 1 en el modelo de dolor en ratas inducido por vincristina.

(Cuadro 6) Efecto antialodínico del compuesto 1 en el modelo de dolor inducido por vincristina.

Ejemplo N.º	Nombre del compuesto	Vehículo	Dosis (mg/kg)	% relativo al control
1	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropilo (SS)	PEG 400 al 30%	1	20,7%
			5	63,1%
			10	71,7%

Ejemplo experimental 5: Evaluación de la actividad antialodínica en el modelo de dolor inflamatorio inducido por el adyuvante completo de Freund (CFA)

Unas ratas macho Sprague-Dawley (200-220 g, Orient Bio, Corea) se habituaron durante 1 semana antes de la intervención quirúrgica, y se les permitió el libre acceso a alimentos y agua durante el experimento. La temperatura ambiente y la humedad se mantuvieron a 24 ± 2 °C y $50 \pm 10\%$, respectivamente.

El dolor inflamatorio inducido por CFA se indujo mediante el procedimiento de Nagakura *et al.* (2003) y Gregory P. *et al.* (2010) con modificaciones leves. En el plantar derecho se inyectó CFA (Sigma, EE.UU.) a un volumen de 100 µl bajo anestesia gaseosa con isoflurano y NO₂ a una relación de caudales de 4:4. A los controles con simulación se les inyectó 100 µl de solución salina, y los controles con vehículo eran idénticos al modelo de infusión de CFA, con la excepción de que se administraron los vehículos.

La sensibilidad táctil (alodinia mecánica) se evaluó utilizando monofilamentos de von Frey antes y después del tratamiento, y se utilizaron los animales para los que el valor umbral de retirada era inferior a 4 g. Una semana tras la intervención quirúrgica, se evaluó con monofilamentos de von Frey la sensibilidad táctil de los animales a los que se administró la infusión de CFA (n=4~6), los animales sometidos a una intervención simulada (n=12) y los animales sometidos a una intervención con vehículo (n=17), realizando 3 ensayos en cada animal. Todos los animales se colocaron en una cámara machacada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de pruebas. La sensibilidad táctil de la zarpa trasera ipsilateral se midió mediante el método de altibajos (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g), realizando hasta 3 ensayos. La prueba de la sensibilidad táctil se llevó a cabo mediante el método de Dixon (Dixon, 1980). El umbral de retirada de la zarpa al 50% para cada zarpa se calculó mediante la siguiente ecuación: $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$, donde $[vFr]$ es la fuerza del último monofilamento de von Frey utilizado, $k = 0,2249$, que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey, y y es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de von Frey más pesado (15 g), entonces a la zarpa se le asignaba un valor de 18,4 g.

El efecto antialodínico del compuesto del Ejemplo 1 se evaluó a las dosis de 10, 30 y 60 mg/kg (n=4~6), administradas por vía intraperitoneal a un volumen de 5 µl/g de peso corporal en un vehículo de PEG al 30% (v/v). La prueba se realizó en el momento de eficacia máxima (0,5 h) tras la administración del compuesto.

Se calcularon los valores relativos en comparación con los grupos con simulación (% relativo al control), los cuales se muestran en el Cuadro 7 y la Fig. 7. Estos valores demuestran un efecto antialodínico del compuesto 1 en el modelo de dolor inducido por CFA en ratas.

(Cuadro 7) Efecto antialodínico del compuesto 1 en el modelo de dolor inducido por CFA.

Ejemplo N.º	Nombre del compuesto	Vehículo	Dosis (mg/kg)	% relativo al control
1	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (SS)	PEG 400 al 30%	10	12,5%
			30	40,0%
			60	73,7%

Ejemplo experimental 6: Evaluación de la actividad antialodínica en el modelo de dolor diabético inducido por estreptozocina (STZ)

5 Unas ratas macho Sprague-Dawley (200-220 g, Orient Bio, Corea) se habituaron durante 1 semana antes de la intervención quirúrgica, y se les permitió el libre acceso a alimentos y agua durante el experimento. La temperatura ambiente y la humedad se mantuvieron a $24 \pm 2^\circ\text{C}$ y $50 \pm 10\%$, respectivamente.

10 El modelo de dolor diabético inducido por STZ se estableció con un método modificado de Rakieta *et al.* (1963) y Bertrand Aubel *et al.* (2004). Todos los animales se mantuvieron en ayunas de 4 a 6 h antes de la inyección de STZ. STZ (Sigma, EE.UU.) se disolvió en una solución amortiguadora de citrato de sodio 20 mM a pH 5,5 (Sigma, EE.UU.) y se inyectó intraperitonealmente a las ratas a una dosis de 75 mg/kg, 4 $\mu\text{l/g}$ de peso corporal. A los controles con simulación se inyectó el mismo volumen de solución amortiguadora de citrato de sodio 20 mM a pH 5,5, y los controles con vehículo eran idénticos al modelo de STZ, con la excepción de que se
15 administraron los vehículos. A las ratas se les suministró agua con sucrosa al 10% durante 2 días para prevenir la hipoglucemia súbita. Tres días más tarde, se comprobó la inducción de la diabetes mediante mediciones de los niveles de glucosa en la sangre de la vena de la cola con un glucosímetro. (LifeScan OneTouch Ultra, EE.UU.). Si la glucosa en sangre no era >300 mg/dl a las 72 h, se excluía a la rata del grupo diabético.

20 La sensibilidad táctil (alodinia mecánica) se evaluó utilizando monofilamentos de von Frey antes y después del tratamiento con el ejemplo de compuesto 1, y se utilizaron animales para los que el valor umbral de retirada era inferior a 4 g. Una semana tras la intervención quirúrgica, se evaluó con monofilamentos de von Frey la sensibilidad táctil de los animales diabéticos (n=6), los controles con simulación (n=12) y los controles con vehículo (n=18), realizando 3 ensayos en cada animal. Todos los animales se colocaron en una cámara machacada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de pruebas. La sensibilidad táctil de la zarpa trasera ipsilateral se midió mediante el método de altibajos (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g), realizando hasta 3 ensayos. La prueba de la sensibilidad táctil se llevó a cabo
25 mediante el método de Dixon (Dixon, 1980). El umbral de retirada de la zarpa al 50% para cada zarpa se calculó mediante la siguiente ecuación: $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$, donde $[vFr]$ es la fuerza del último monofilamento de von Frey utilizado, $k = 0,2249$, que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey, y y es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de von Frey más pesado (15 g), entonces a la zarpa se le asignaba un valor de 18,4 g.

35 El efecto antialodínico del compuesto del Ejemplo 1 se evaluó a las dosis de 10, 30 y 60 mg/kg (n=6), administradas por vía intraperitoneal a un volumen de 5 $\mu\text{l/g}$ de peso corporal en un vehículo de PEG al 30% (v/v). La prueba se realizó en el momento de eficacia máxima (0,5 h) tras la administración del compuesto.

40 Se calcularon los valores relativos en comparación con los grupos con simulación (% relativo al control), los cuales se muestran en el Cuadro 8 y la Fig. 8. Estos valores demuestran un efecto antialodínico del compuesto 1 en el modelo de dolor inducido por STZ en ratas.

(Cuadro 8) Efecto antialodínico del ejemplo de compuesto 1 en el modelo de dolor inducido por STZ.

Ejemplo N.º	Nombre del compuesto	Vehículo	Dosis (mg/kg)	% relativo al control
1	(S,S)-2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo (SS)	PEG 400 al 30%	10	33,9%
			30	49,9%
			60	73,7%

Ejemplo experimental 7: mediciones de la neurotoxicidad

45 Las mediciones de la neurotoxicidad de los compuestos estudiados se llevaron a cabo mediante el método de Dunham y Miya [Dunham, N.W. y Miya, T.S. 1957, *A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit*

in rats and mice. J. Am. Pharm. Assoc. (Baltimore) 46: 208-209]. En el método, la capacidad motriz de los animales sometidos a la prueba se puede determinar observando si los animales sometidos a la prueba pueden caminar sin caerse de un objeto que rota, y de este modo se determina el valor de neurotoxicidad de cada compuesto. El término «DT₅₀» denota la dosis respectiva del compuesto estudiado a la que el 50% de los animales de la prueba muestran neurotoxicidad. Los animales se entrenaron previamente en la barra giratoria (Rotarod; Columbus Instrument, rota-max, EE.UU.) a 6 rpm durante 5 min 24 h antes de la prueba. El momento de eficacia máxima se determinó mediante la administración de una dosis aleatoria del material estudiado durante 0,5, 1, 2 y 4 horas. A fin de evaluar la neurotoxicidad mínima del compuesto, los ratones se colocaron en la barra giratoria (diámetro de la barra: 3 cm) a 6 rpm y si el animal sometido a la prueba no podía seguir caminando una o más veces durante 1 minuto, se podía considerar que el animal de la prueba mostraba neurotoxicidad. El cociente de DT₅₀ a DE₅₀ (DT₅₀/DE₅₀) se denomina índice protector (IP), y constituye un parámetro útil para comparar la eficacia farmacéutica con la neurotoxicidad. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en el Cuadro 10.

15 Cuadro 10. Resultados de las mediciones de la neurotoxicidad de los compuestos en los animales sometidos a la prueba

N.º	DT ₅₀ (mg/kg, por vía oral)	IP (DT ₅₀ /DE ₅₀ en MES)
1	218,1	16,8
2	372,0	7,3
3	378,3	12,0
5	275,2	3,3
37	131,6	5,1

[Análisis estadístico]

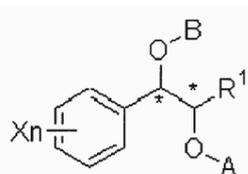
20 Los resultados obtenidos se muestran como la media ± eem. La diferencia entre los grupos se analizó estadísticamente mediante ANOVA y a continuación, se volvió a examinar mediante la prueba de Dunnett o la prueba de Bonferroni. Si *p* era inferior a 0,05 se consideraba que las diferencias entre los grupos eran estadísticamente significativas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en el alivio o el tratamiento del dolor que comprende como principio activo un compuesto carbamato de fenilo representado por la fórmula química 1 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico:

5

[Fórmula química 1]



10

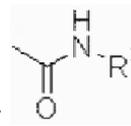
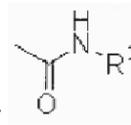
donde

X es un halógeno;

n es un número entero del 1 al 5;

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

A es hidrógeno o un derivado carbamoílico representado por



15

B es hidrógeno, un derivado carbamoílico representado por , grupos trialkilsililo, grupos trialkilarilsililo (donde el número total de grupos alquilo y arilo es tres) o un grupo trialkil silil éter, donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de C1-C4, y cada grupo arilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos arilo de C5-C8;

20

A y B no son el derivado carbamoílico simultáneamente; y

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

25

donde el dolor no es un dolor asociado a espasmos musculares.

2. La composición farmacéutica para uso conforme a la reivindicación 1, donde

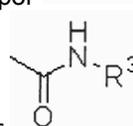
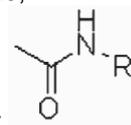
X es cloro, flúor, yodo o bromo;

n es 1 o 2;

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

30

A es hidrógeno o un derivado carbamoílico representado por



B es hidrógeno, un derivado carbamoílico representad por , un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo *t*-butildifenilsililo (TBDPS) o un grupo trialkil silil éter, donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de C1-C4;

35

A y B no son el derivado carbamoílico simultáneamente; y

R2 y R3 son iguales o distintos entre sí, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo metilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclohexilo, grupo bicicloheptilo y grupo bencilo.

40

3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropilo,

- 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-butilo,
- 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-hexilo,
- 2-N-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-N-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-N-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-N-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-N-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-N-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-N-biciclo[2.2.1]heptilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-butilo,
- 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-butilo,
- 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
- 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-hexilo,
- 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-hexilo,
- 1-carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-N-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-N-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-N-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-N-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-N-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-N-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo,
- 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-butilo,
- 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-butilo,
- 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo,
- 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo,
- 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-hexilo,
- 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-hexilo,
- 2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxi-propilo,
- 2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxi-butilo,
- 2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo y
- 1-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo.

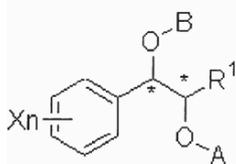
4. La composición farmacéutica para uso conforme a cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto está en la forma de racemato, enantiómero, diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica.

5. La composición farmacéutica para uso conforme a cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el dolor es uno o más seleccionado del grupo que consiste en dolor nocisensible, dolor psicogénico, dolor inflamatorio y dolor patológico.

6. La composición farmacéutica para uso conforme a cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el dolor es uno o más seleccionado del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor producido por cáncer, dolor postoperatorio, neuralgia del trigémino, dolor idiopático, dolor neuropático diabético y migraña.

7. Un compuesto carbamato de fenilo representado por la fórmula química 1 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso en el alivio o el tratamiento del dolor:

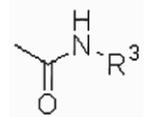
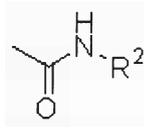
[Fórmula química 1]

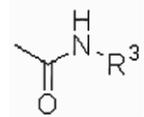


donde

X es un halógeno;
 n es un número entero del 1 al 5;
 R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado de C1-C4;

A es hidrógeno o un derivado carbamoílico representado por



5 B es hidrógeno, un derivado carbamoílico representado por , grupos trialkilsililo, grupos trialkilarilsililo (donde el número total de grupos alquilo y arilo es tres) o un grupo trialkil silil éter, donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de C1-C4, y cada grupo arilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos arilo de C5-C8;

10 A y B no son el derivado carbamoílico simultáneamente; y
 R2 y R3 pueden ser iguales o distintos entre sí, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1-C4, un grupo cicloalquilo de C3-C8 y un grupo bencilo; y

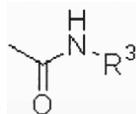
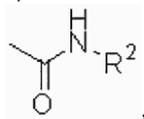
15 donde el dolor no es un dolor asociado a espasmos musculares.

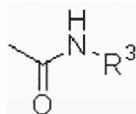
8. El compuesto o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso conforme a la reivindicación 7, donde

X es cloro, flúor, yodo o bromo;
 n es 1 o 2;

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

A es hidrógeno o un derivado carbamoílico representado por



25 B es hidrógeno, un derivado carbamoílico representad por , un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo triisopropilsililo (TIPS), un grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo *t*-butildifenilsililo (TBDPS) o un grupo trialkil silil éter, donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de C1-C4;

30 A y B no son el derivado carbamoílico simultáneamente; y
 R2 y R3 son iguales o distintos entre sí, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo metilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclohexilo, grupo bicicloheptilo y grupo bencilo.

9. Un compuesto, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, según la reivindicación 7, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-butilo,
 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
 2-carbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-hexilo,
 2-*N*-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-*N*-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 40 2-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-*N*-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-*N*-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-*N*-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-*N*-biciclo[2.2.1]heptilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 45 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-butilo,
 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-butilo,
 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,

- 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutilo,
 2-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-hexilo,
 2-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-hexilo,
 1-carbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 5 1-*N*-metilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 1-*N*-propilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 1-*N*-isopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 1-*N*-ciclopropilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 10 1-*N*-ciclohexilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 1-*N*-bencilcarbamato de 1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo,
 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-butilo,
 15 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-butilo,
 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo,
 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutilo,
 1-carbamato de 1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-hexilo,
 1-carbamato de 1-(2,6-diclorofenil)-2-hidroxi-hexilo,
 20 2-carbamato de 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxi-propilo,
 2-carbamato de 1-(2-yodofenil)-1-hidroxi-butilo,
 2-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxi-propilo y
 1-carbamato de 1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-propilo.
- 25 10. El compuesto o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para uso conforme a cualesquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el compuesto está en la forma de racemato, enantiómero, diastereómero, una mezcla enantiomérica o una mezcla diastereomérica.
- 30 11. El compuesto o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso conforme a cualesquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el dolor es uno o más seleccionado del grupo que consiste en dolor nocisensible, dolor psicogénico, dolor inflamatorio y dolor patológico.
- 35 12. El compuesto o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para uso conforme a cualesquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el dolor es uno o más seleccionado del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor producido por cáncer, dolor postoperatorio, neuralgia del trigémino, dolor idiopático, dolor neuropático diabético y migraña.

Fig.1

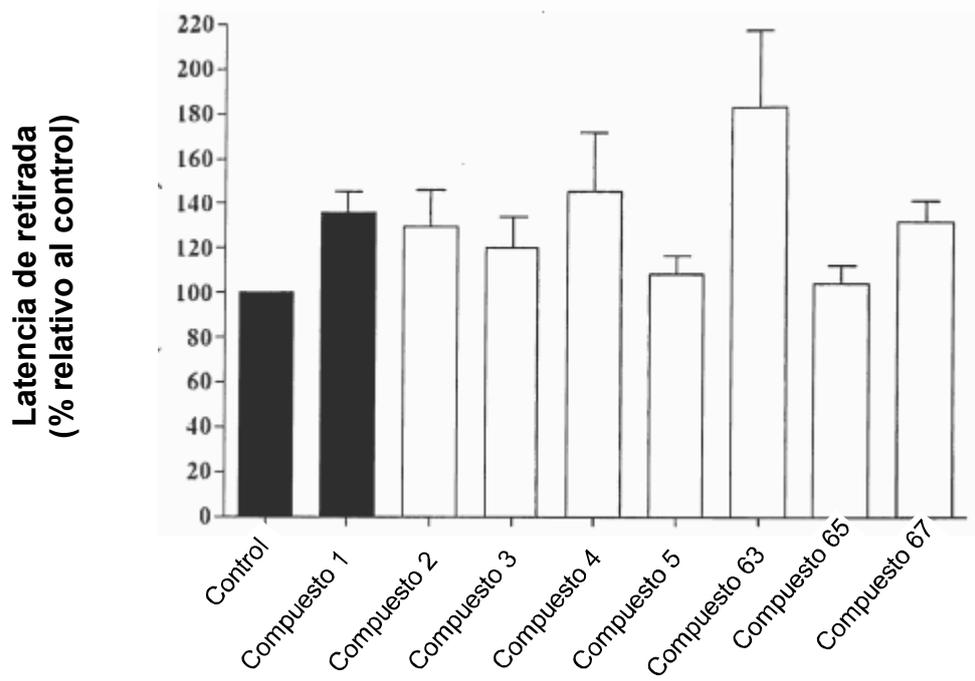


Fig. 2

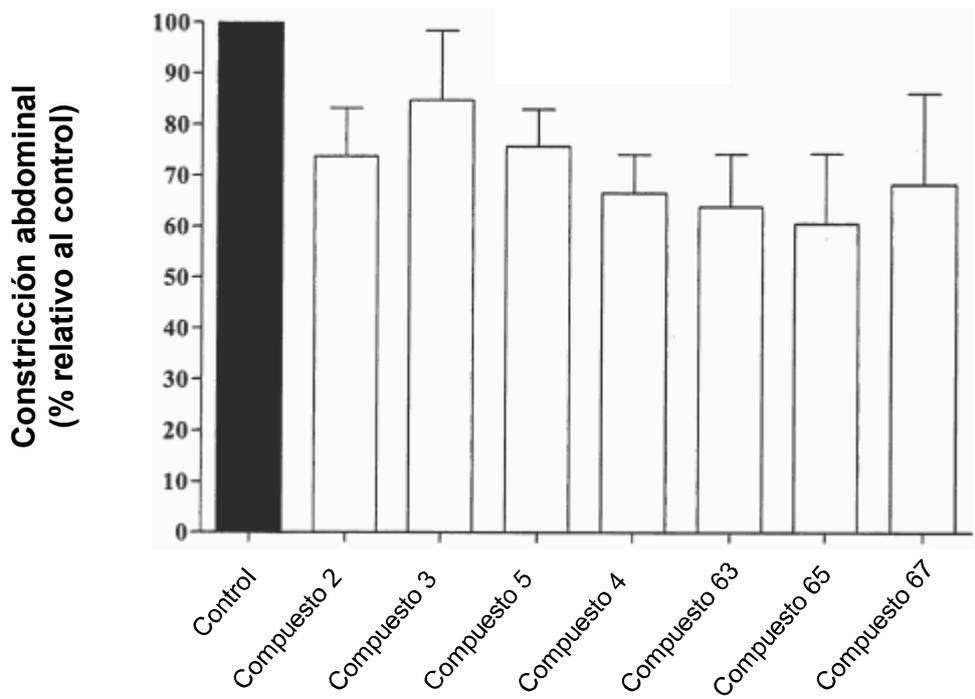


Fig. 3

Compuesto 1

(DE₅₀: 11,1 mg/kg, por vía oral, prueba realizada a la hora)

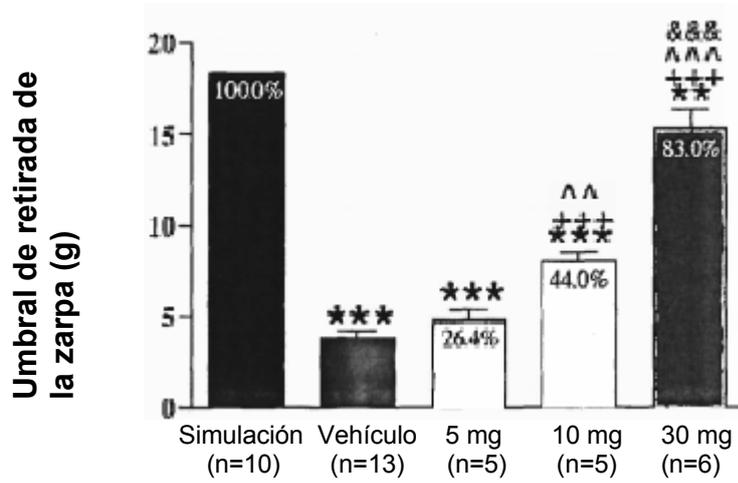


Fig. 4

Compuesto 63

(50 mg/kg, por vía oral, prueba realizada a la hora)

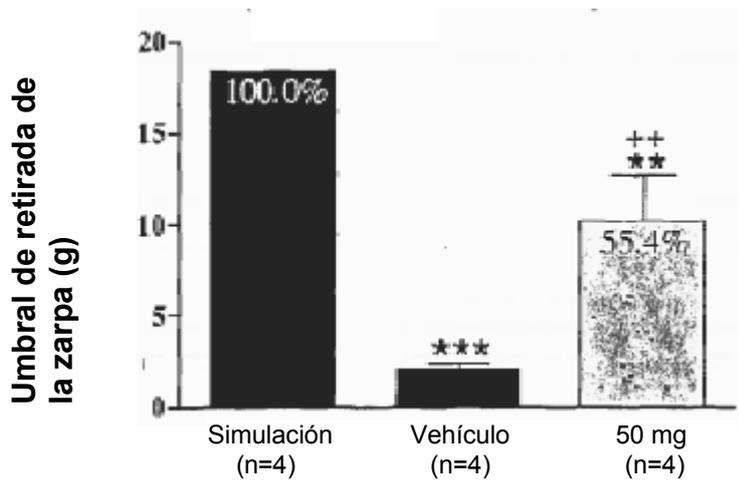


Fig. 5

Compuesto 65

(50 mg/kg, por vía oral, prueba realizada a la hora)

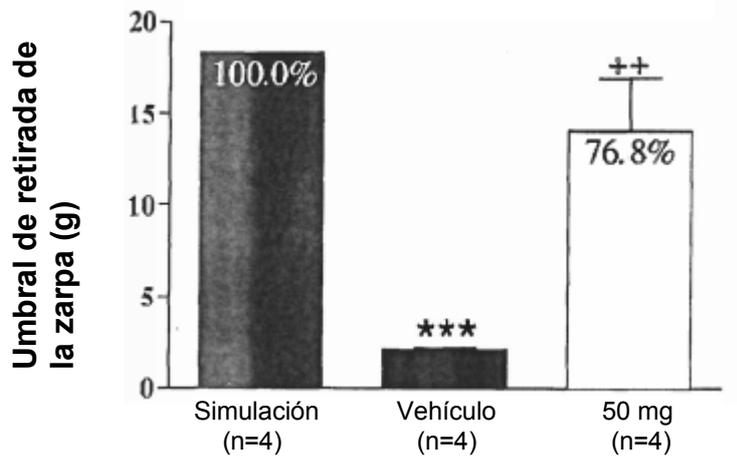


Fig. 6

Compuesto 1

(DE₅₀: 3,4 mg/kg, por vía ip, prueba realizada a la media hora)

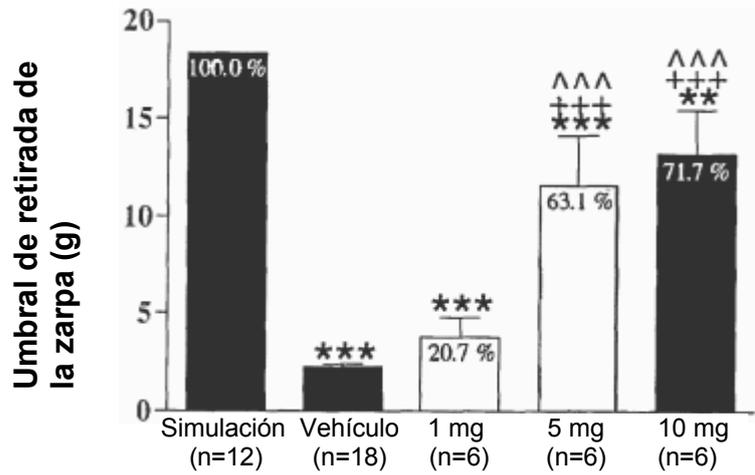


Fig. 7

Compuesto 1

(DE₅₀: 33,3 mg/kg, por vía ip, prueba realizada a la media hora)

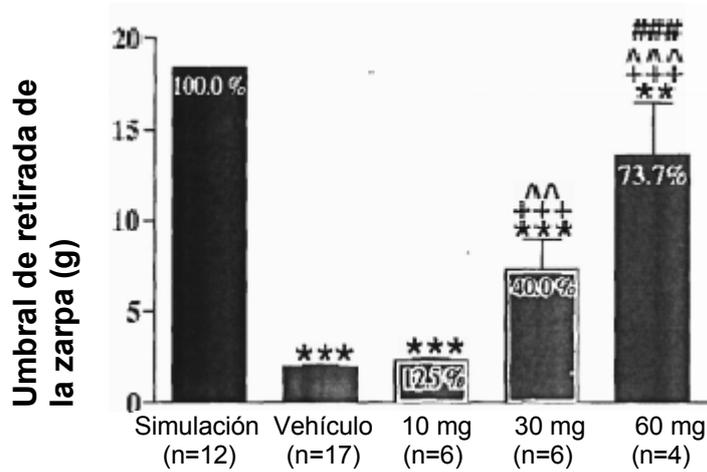


Fig. 8

Compuesto 1

(DE₅₀: 22,4 mg/kg, por vía ip, prueba realizada a la media hora)

