

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 998 534**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/325 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/KR2014/001903**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14142477**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14762362 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024 EP 2968210**

(54) Título: **Compuestos de carbamato de fenilo para su uso en la prevención o el tratamiento de la epilepsia pediátrica**

(30) Prioridad:

12.03.2013 US 201361776926 P

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

20.02.2025

(73) Titular/es:

**BIO-PHARM SOLUTIONS CO., LTD. (100.00%)
Fl. 6, C dong145, Gwanggyo-ro Yeongtong-gu
Suwon-si, Gyeonggi-do 443-270, KR**

(72) Inventor/es:

CHOI, YONG MOON

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 998 534 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 de carbamato de fenilo para su uso en la prevención o el tratamiento de la epilepsia pediátrica

5 Campo técnico

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar una epilepsia pediátrica o un síndrome relacionado con la epilepsia que comprende el compuesto de carbamato de fenilo como ingrediente activo, y un uso del compuesto de carbamato de fenilo para prevenir y/o tratar la epilepsia pediátrica o síndromes relacionados con la epilepsia pediátrica.

Antecedentes de la técnica

15 La epilepsia y sus síndromes relacionados pueden clasificarse de acuerdo con si las convulsiones asociadas son parciales o generalizadas y si la etiología es idiopática o sintomática/cryptogénica. Varios síndromes pediátricos importantes pueden agruparse además de acuerdo con la edad de aparición y el pronóstico. La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes y discapacitantes en la infancia. Estas pueden dividirse en encefalopatías epilépticas de la infancia y la niñez temprana, convulsiones febriles y síndromes benignos parciales y generalizados de la niñez tardía y la adolescencia.

20 En la actualidad, la Liga Internacional Contra la Epilepsia clasifica los síndromes epilépticos de acuerdo con la localización presunta (parcial, generalizada, indeterminada) y la etiología (idiopática, criptogénica, sintomática). En la práctica clínica, frecuentemente es útil conceptualizar los síndromes de epilepsia de acuerdo con su edad habitual de presentación, lo que facilita enormemente la identificación del síndrome en nuevos pacientes y reconoce la expresión relacionada con la edad de muchas epilepsias infantiles. Existen problemas de definición para muchos síndromes de epilepsia pediátrica, particularmente las encefalopatías epilépticas de la infancia temprana, las epilepsias benignas de la infancia y la niñez, las epilepsias mioclónicas de la infancia y la niñez temprana y las epilepsias generalizadas idiopáticas de la infancia y la adolescencia. (Epilepsia. 1996;37 Supl 1:526-40).

30 (Tabla 1) Síndromes de epilepsia de acuerdo con la edad habitual de aparición

Período	Clasificación de la epilepsia
Periodo neonatal	Convulsiones neonatales benignas Convulsiones neonatales familiares benignas Convulsiones neonatales diversas
35 Infancia	Convulsiones febriles Encefalopatía epiléptica infantil temprana Encefalopatía mioclónica temprana Espasmo infantil Síndromes West
40	Epilepsia mioclónica grave de la infancia Epilepsia mioclónica benigna de la infancia Epilepsia parcial benigna de la infancia Convulsión infantil familiar benigna Epilepsias parciales sintomáticas/criptogénicas
45 Primera infancia (edad infantil y preescolar)	Epilepsia con ausencias mioclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia con convulsiones mioclónicas-astáticas (síndrome de Doose) Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landaw-Kleffner) Epilepsia con pico-onda continuo durante el sueño de ondas bajas Epilepsia con convulsiones gástricas y hamartoma hipotalámico Epilepsias parciales sintomáticas / criptogénicas
50	
55 Infancia (edad escolar), adolescencia y adultez joven	Epilepsia por ausencia infantil

60 Algunos síndromes de epilepsia de inicio en la infancia están bien definidos y son fácilmente reconocibles. Estos incluyen el síndrome rolándico benigno, varios síndromes con ausencia, el síndrome de Landau-Kleffner (LKS) y el síndrome punta-onda continua durante el sueño lento. Otros tienen características algo vagas, incluido el síndrome de Lennox-Gastaut. Algunas aún son muy difíciles de definir, incluidas la epilepsia occipital benigna y la epilepsia mioclónico-astática.

65 El término epilepsia benigna se usa para referirse a un grupo de trastornos epilépticos pediátricos en los que se espera remisión y ausencia de secuelas neurológicas significativas en la gran mayoría de los pacientes. Estos trastornos son idiopáticos, se presentan en niños de cualquier otra manera sanos y tienen (con raras excepciones) un fuerte

componente genético. Incluyen epilepsias generalizadas y epilepsias parciales. Estas epilepsias se presentan de acuerdo con la edad de aparición, a partir del periodo neonatal. Aunque el pronóstico de las convulsiones neonatales sigue siendo malo, las convulsiones neonatales benignas se diferencian por su pronóstico generalmente bueno. Dos síndromes en los que no es evidente una etiología metabólica, hipóxico-isquémica o estructural son las convulsiones 5 neonatales familiares benignas y las convulsiones neonatales idiopáticas benignas. (En cuanto al primer síndrome, algunos autores prefieren identificarlo con el término de convulsiones neonatales familiares, prescindiendo del adjetivo *benigno*.) Estas incluyen epilepsias generalizadas, así como también parciales. Las epilepsias generalizadas analizadas se limitan a la epilepsia de ausencia infantil, también llamada picnolepsia, y a la epilepsia de ausencia 10 juvenil, también conocida como epilepsia con ausencias no picnolépticas o epilepsia con ausencias espiñolépticas.

Las epilepsias parciales benignas incluyen la epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales, la epilepsia occipital benigna y la epilepsia benigna con síntomas afectivos.

Además, la presentación de variabilidad de características, así como también hallazgos genéticos recientes y 15 correlaciones han llevado a una expansión del síndrome para incluir la epilepsia mioclónica benigna (BME), la epilepsia mioclónica grave de la infancia en el límite (SMEB), la epilepsia multifocal infantil grave (SIMFE) y la epilepsia infantil intratable con convulsiones tónico-clónicas generalizadas (ICE-GTC), el síndrome de Dravet (SD), también conocido como epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI), es una forma rara y catastrófica de epilepsia intratable que comienza en la infancia. Las convulsiones iniciales frecuentemente son eventos prolongados y durante el segundo 20 año de vida comienzan a surgir otros tipos de convulsiones. Al principio el desarrollo sigue su curso normal, con mesetas y un declive progresivo que típicamente comienza en el segundo año de vida. Las personas con síndrome de Dravet enfrentan una mayor incidencia de SUDEP (muerte súbita inexplicable en epilepsia) y tienen afecciones asociadas, que también necesitan ser tratadas y controladas adecuadamente. El SIMFE se presenta en la infancia, pero la regresión del desarrollo neurológico se produce entre los 3 y 6 años en lugar de entre los 2 y 4 años en el 25 síndrome de Dravet.

El síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), también conocido como *síndrome de Lennox*, es una forma difícil de tratar de 30 epilepsia de aparición en la infancia que aparece con mayor frecuencia entre el segundo y sexto año de vida, y se caracteriza por convulsiones frecuentes y de diferentes tipos; frecuentemente está acompañada de retraso en el desarrollo y problemas psicológicos y de comportamiento. Como regla general, la edad de aparición de las convulsiones en pacientes con LGS es entre los dos y los seis años; sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que las convulsiones puedan comenzar antes de los dos años o después de los seis años. El síndrome muestra claros 35 paralelismos con síndrome West, suficiente para sugerir una conexión. El síndrome West o síndrome de West es una trastornoepiléptico poco común o raro en infantes. Otros nombres para esta enfermedad son epilepsia de flexión generalizada, encefalopatía epiléptica infantil, encefalopatía mioclónica infantil, convulsiones en navaja, mioclonía masiva y espasmos de Salaam. La expresión espasmos infantiles puede usarse para describir la manifestación 40 convulsiva específica del síndrome, pero también se usa como sinónimo del síndrome en sí. El síndrome West en el uso moderno es la tríada de espasmos infantiles, un patrón patognomónico de EEG (llamado hipsarritmia) y regresión del desarrollo. En comparación con otras formas de epilepsia, la epilepsia pediátrica es difícil de tratar. Es muy importante que la enfermedad se diagnostique lo más pronto posible y que el tratamiento comience inmediatamente. Sin embargo, no hay garantía de que la terapia funcione incluso en este caso. Es necesario aclarar la necesidad de mejorar la medicación.

El documento US 2013005801 A1 describe un compuesto de carbamato de fenilo y una composición farmacéutica para la relajación muscular que contiene el compuesto.

45 Resumen de la invención

Una modalidad proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de una epilepsia pediátrica o un síntoma relacionado con la epilepsia, que comprende un compuesto de carbamato de fenilo de la 50 siguiente Fórmula química 1, un enantiómero o un diastereómero del mismo, o una mezcla de enantiómeros o diastereómeros; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, se describe un método para prevenir y/o tratar una epilepsia o un síntoma relacionado con la epilepsia en un sujeto pediátrico que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto 55 pediátrico que lo necesite.

También se describe un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una 60 sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la epilepsia o la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar una epilepsia pediátrica o un síntoma relacionado con la epilepsia.

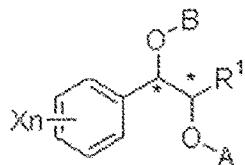
65 Descripción detallada de las modalidades

Continuando su trabajo de investigación en el campo de la epilepsia, los presentes inventores, como resultados de estudios sobre el desarrollo de fármacos útiles para la prevención y/o tratamiento de una epilepsia pediátrica o un síntoma relacionado con la epilepsia, encontraron que un compuesto de carbamato de fenilo sustituido de la siguiente Fórmula Química 1 exhibe una actividad contra la epilepsia notablemente excelente en varios modelos de emulación y simultáneamente tiene una toxicidad muy baja, y completaron la invención.

Por lo tanto, una modalidad proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de una epilepsia pediátrica o un síntoma relacionado con la epilepsia, que comprende un compuesto orgánico, es decir, derivados de carbamato de fenilo, más particularmente, un compuesto de carbamato de fenilo representado por la siguiente Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

[Fórmula química 1]

15



20

en donde,

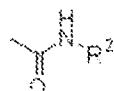
25

X es un halógeno, por ejemplo, cloro, flúor, yodo o bromo,
n, es decir el número del sustituyente X, es un número entero de 1 a 5, por ejemplo, 1 o 2,
R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado de C1-C4, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo o grupo butilo,

30

A es un derivado de carbamoilo representado por

35



B es hidrógeno, y

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

En la modalidad, en la Fórmula química 1,

45

si X es F o Br, A y B no son hidrógeno al mismo tiempo,
si X es cloro y n es 1 y A y B son hidrógeno al mismo tiempo, R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado C2-C4,
si X es cloro y n es 1, R1 es metilo, isopropilo o butilo, y
si X es bromo ubicado en la posición 4 del anillo aromático y n es 1, R1 es metilo, propilo, isopropilo o butilo, y
50 si A es el carbamoilo representado por, B es hidrógeno, R1 es etilo y n es 2 al mismo tiempo, dos X se ubican en las posiciones 2 y 3, posiciones 2 y 4, posiciones 2 y 5, o posiciones 3 y 5 del anillo aromático.

En modalidades concretas, el compuesto de carbamato de fenilo puede seleccionarse del grupo que consiste en:

55

1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxbutil-2-carbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-metilcarbamato,
60 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-propilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-isopropilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-ciclopropilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-ciclohexilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-bencilcarbamato,
65 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-biciclo [2,2,1]heptanocarbamato,
1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,

1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxibutil-2-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxibutil-2-carbamato
 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
 5 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato,
 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato,
 1-(2-fluorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
 10 1-(2-yodofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-1-hidroxibutil-2-carbamato,
 1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato.

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

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

20 En una modalidad, el compuesto de carbamato de fenilo se selecciona del grupo que consiste en:

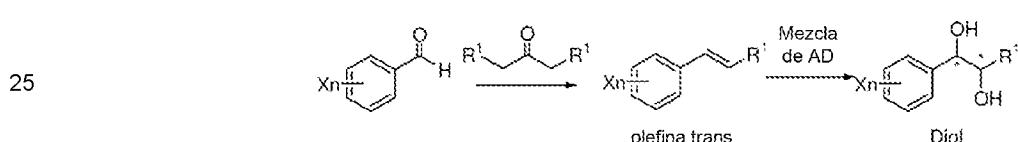
1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato,
 25 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato,
 30 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxibutil-(R)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butil-(S)-2-carbamato,
 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butil-(S)-2-carbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-3-metil-butil-(R)-2-carbamato,
 35 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-metilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-propilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-isopropilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato,
 carbamato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclohexilo,
 40 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-metilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-propilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-isopropilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato,
 carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclohexilo,
 45 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-metilcarbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-metilcarbamato
 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-propilcarbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-propilcarbamato,
 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-isopropilcarbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-isopropilcarbamato,
 50 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-ciclopropilcarbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-ciclohexilcarbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclohexilcarbamato,
 55 1-(2-fluorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato,
 1-(2-fluorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato, y
 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato.

60 Alternativamente, el compuesto puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable puede incluir una sal adicional de ácido o base y su isómero estereoquímico. Por ejemplo, el compuesto puede estar en forma de una sal adicional de un ácido orgánico o inorgánico. La sal no puede estar especialmente limitada e incluir cualquier sal que mantenga las actividades de sus compuestos originales, sin efectos indeseables, en el sujeto, cuando se administran al sujeto. Tales sales pueden incluir sales inorgánicas y orgánicas, tales como sales de ácido acético, ácido nítrico, ácido aspártico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido fosfórico, ácido ftálico, ácido tánico, ácido tartárico,

ácido bromhídrico, ácido propiónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido bicarbónico, ácido bisulfúrico, ácido bitartárico, ácido oxálico, ácido butírico, edetato de calcio, ácido carbónico, ácido clorobenzoico, ácido cítrico, ácido edético, ácido toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido glucéptico, ácido esílico, ácido pamoico, ácido glucónico, ácido metil nítrico, ácido malónico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxinaftólico, 5 ácido isetónico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido mágico, ácido naftilico, ácido mucónico, ácido p-nitrometanosulfónico, ácido hexámico, ácido pantoténico, ácido fosfórico monohidrógeno, ácido fosfórico dihidrógeno, ácido salicílico, ácido sulfámico, ácido sulfanílico, ácido metanosulfónico y similares. Las sales adicionales de base 10 pueden incluir sales de metales alcalinos o alcalinotéreos, tales como sales de amonio, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares; sales que tienen una base orgánica, tales como benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina y similares; y sales que tienen un aminoácido tales como arginina, lisina y similares. Además, estas sales pueden convertirse en una forma liberada al tratarlas con una base o ácido adecuado.

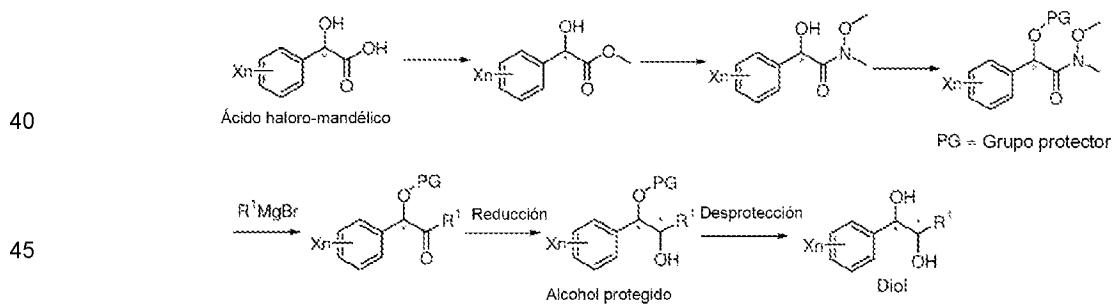
Como se demuestra en los siguientes ejemplos experimentales, el compuesto de Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exhibe un excelente efecto en la prevención, mejora y/o tratamiento de la epilepsia. Por lo tanto, otra modalidad proporciona una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la epilepsia que contiene un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una 20 sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como ingrediente activo.

Fórmula de reacción I: Síntesis de Diol-1



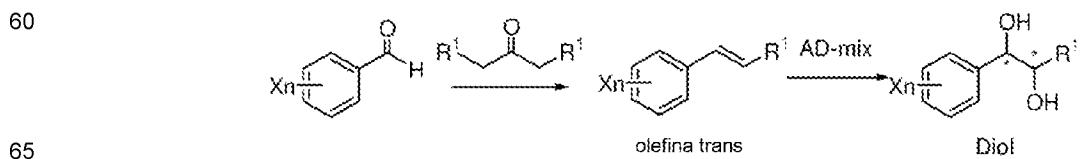
30 Un compuesto diol usado en la síntesis del compuesto de carbamato puede sintetizarse mediante dihidroxilación de un compuesto trans-olefina. Puede sintetizarse un compuesto diol que tenga actividad óptica mediante el uso de un catalizador de dihidroxilación asimétrica sin agudeza.

Fórmula de reacción II: Síntesis de Diol-2



45 Como se indica en la Fórmula de reacción II, la sustancia ópticamente activa de diol también puede sintetizarse mediante el uso de un reactivo de reducción después de sintetizar un compuesto de hidroxi-cetona mediante el uso de ácido haloro-mandélico. En la Fórmula de reacción II, PG puede ser un grupo trialquil sililo (TMS, TES, TIPS, TBDMS, TBDPS), un grupo éter [MOM(éter metoximetílico), MEM(éter 2-metoxietoximetílico), BOM(éter bencilogoximetílico), MTM(éter metiltiometílico), SEM(éter 2-(trimetilsilil)etoximetílico), PMBM(éter p-metoxibencílico), THP(éter tetrahidropiránílico), éter alílico, éter trítico, grupo éster [Ac(acetato), Bz(benzoato), Pv(pivaloato), Cbz(carbonato de bencilo), BOC(carbonato de t-butilo), Fmoc(9-fulorenilmethyl)carbonato, Alloc(carbonato de alilo), Troc(carbonato de tricloroetilo) o p-metoxibenzoato, carbonato de metilo, etc.

Fórmula de reacción I: Síntesis de Diol-1

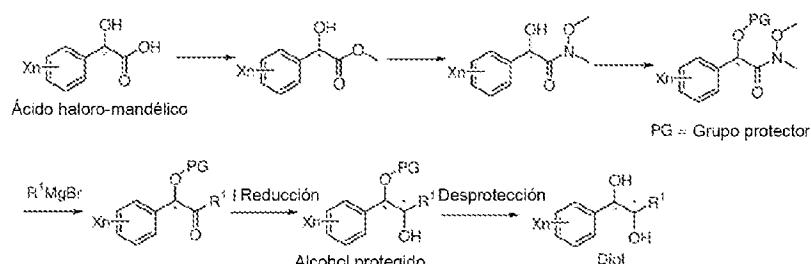


Un compuesto diol usado en la síntesis del compuesto de carbamato puede sintetizarse mediante dihidroxilación de un compuesto trans-olefina. Puede sintetizarse un compuesto diol que tenga actividad óptica mediante el uso de un catalizador de dihidroxilación asimétrica sin agudeza.

5

Fórmula de reacción II: Síntesis de Diol-2

10



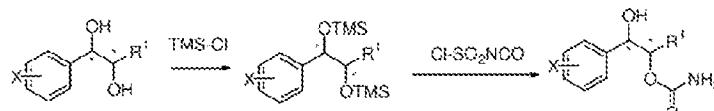
15

Como se indica en la Fórmula de reacción II, la sustancia ópticamente activa de diol también puede sintetizarse mediante el uso de un reactivo de reducción después de sintetizar un compuesto de hidroxicetona mediante el uso de ácido haloro-mandélico. En la Fórmula de reacción II, PG(grupo protector) puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo trialquíl sililo (por ejemplo, un grupo trimetil sililo (TMS), un grupo trietil sililo (TES), un grupo triisopropil sililo (TIPS), un grupo t-butil dimetil sililo (TBDMS) y similares), grupos trialquilaril sililo (en donde el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo t-butil difenil sililo (TBDPS) y similares), grupo éster [Ac(acetato), Bz(benzoato), Pv(pivaloato), Cbz(carbonato de bencilo), BOC(carbonato de t-butilo), Fmoc(9-fluoroenilmetyl)carbonato, Alloc(carbonato de aliilo), Troc(carbonato de tricloroetilo), p-metoxibenzoato, carbonato de metilo, etc.] y similares, en donde cada grupo alquilo puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cíclicos, y cada grupo arilo puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en grupos arilo C5-C8, preferentemente un grupo fenilo.

20

Fórmula de reacción III: Reacción de carbamación-1

35



40

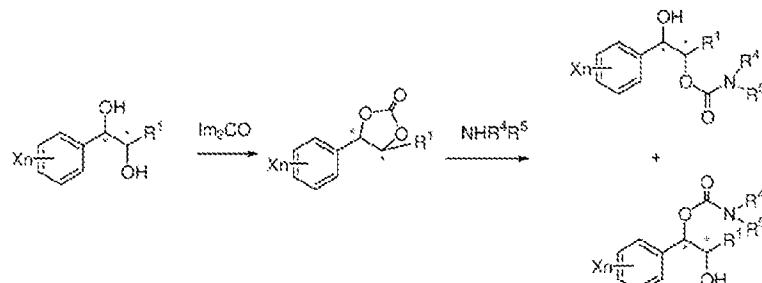
Como una forma de alta selectividad de regiosímero de un carbamato de diol único que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo. (Los Ejemplos 1~14 y 36-67 se sintetizan mediante la fórmula de reacción III)

Fórmula de reacción IV: Reacción de carbamación-2

45

50

55



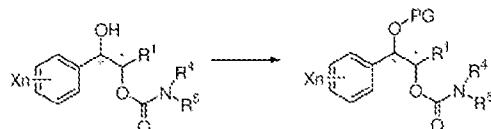
60

Dos sustancias en forma de regiosímeros de un carbamato de diol único que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo pueden separarse mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener dos tipos de compuestos de carbamato únicos. (Los Ejemplos 15-35 y 68-115 se sintetizan mediante la fórmula de reacción IV)

65

Fórmula de reacción V: Reacción de protección

5



- 10 En la Fórmula de reacción V, el PG(grupo protector) puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo trialquil sililo (por ejemplo, un grupo trimetil sililo (TMS), un grupo trietil sililo (TES), un grupo triisopropil sililo (TIPS), un grupo t-butil dimetil sililo (TBDMS) y similares), grupos trialquilaril sililo (en donde el número total de grupos alquilo y arilo es tres; por ejemplo, un grupo t-butil difenil sililo (TBDPS) y similares), grupo éster [Ac(acetato), Bz(benzoato), Pv(pivaloato), Cbz(carbonato de bencilo), BOC(carbonato de t-butilo), Fmoc(9-fluoroenilmetil)carbonato, Alloc(carbonato de aliilo), Troc(carbonato de tricloroetilo), p-metoxibenzoato, carbonato de metilo, etc.] y similares, en donde cada grupo alquilo puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C1-C4 lineales, ramificados o cílicos, y cada grupo arilo puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en grupos arilo C5-C8, preferentemente un grupo fenilo.

- 15 20 En la Fórmula de reacción IV y V, R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1-C4, por ejemplo C1-C3, un grupo cicloalquilo de C3-C8, por ejemplo C3-C7, y un grupo bencilo, y más específicamente, R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo metilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bicicloheptano y un grupo bencilo.

25

Dos sustancias en forma de regiosímeros de un carbamato de diol único que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo pueden separarse mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener dos tipos de compuestos de carbamato únicos.

- 30 Se describe en la presente descripción un método para prevenir y/o tratar una epilepsia pediátrica y síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita prevenir y/o tratar una epilepsia pediátrica y síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica. El método puede aplicarse para prevenir y/o tratar la epilepsia y los síntomas relacionados con la epilepsia en pediatría.

- 40 El método puede comprender además una etapa de identificación del sujeto que necesita prevenir y/o tratar una epilepsia pediátrica y síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica antes de la etapa de administración. Otra modalidad proporciona un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una epilepsia pediátrica y síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica.

- 45 Además, se describe un uso de un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la epilepsia pediátrica y los síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica.

- 50 55 Clínicamente, una convulsión epiléptica es el resultado de una descarga eléctrica repentina y anormal que se origina en un conjunto de neuronas interconectadas en el cerebro o en otra parte del sistema nervioso. En dependencia del tipo de epilepsia de que se trate, la actividad de las células nerviosas resultante puede manifestarse mediante una amplia variedad de síntomas clínicos, tales como movimientos motores incontrolables, cambios en el nivel de conciencia del paciente y similares. La epilepsia y las convulsiones y síndromes epilépticos pueden clasificarse de diversas maneras (ver, *The Treatment of Epilepsy, Principles & Practice*, tercera edición, C3-C8, por ejemplo, C3-C7, y grupo bencilo, y más específicamente, R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo metilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclohexilo, grupo bicicloheptano y grupo bencilo).

- 60 65 Dos sustancias en forma de regiosímeros de un carbamato de diol único que tiene un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo pueden separarse mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener dos tipos de compuestos de carbamato únicos.

- Otra modalidad proporciona un método para prevenir y/o tratar una epilepsia pediátrica y síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de

carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita prevenir y/o tratar una epilepsia pediátrica y síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica. El método puede aplicarse para prevenir y/o tratar la epilepsia y los síntomas relacionados con la epilepsia en pediatría.

5

El método puede comprender además una etapa de identificación del sujeto que necesita prevenir y/o tratar una epilepsia pediátrica y síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica antes de la etapa de administración. Otra modalidad proporciona un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una epilepsia pediátrica y síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica.

10

Otra modalidad proporciona un uso de un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1; un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la epilepsia pediátrica y los síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica.

15

Clínicamente, una convulsión epiléptica es el resultado de una descarga eléctrica repentina y anormal que se origina en un conjunto de neuronas interconectadas en el cerebro o en otra parte del sistema nervioso. En dependencia del tipo de epilepsia de que se trate, la actividad de las células nerviosas resultante puede manifestarse mediante una amplia variedad de síntomas clínicos, tales como movimientos motores incontrolables, cambios en el nivel de conciencia del paciente y similares. La epilepsia y las convulsiones y síndromes epilépticos pueden clasificarse de diversas maneras (ver, *The Treatment of Epilepsy, Principles & Practice*, tercera edición, Elaine Wyllie, M.D. Editor, Lippincott Williams & Wilkins, 2001). Sin embargo, como se usa en la presente, los términos "epilepsia", "convulsiones epilépticas" y "síndromes epilépticos" pretenden incluir todos los tipos conocidos de convulsiones y síndromes epilépticos, incluidas las convulsiones parciales, incluidas las convulsiones simples, complejas y parciales que evolucionan a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y las convulsiones generalizadas, tanto convulsivas como no convulsivas, y las convulsiones epilépticas no clasificadas.

20

Como se usa en la presente, el término "un sujeto que necesita tratamiento" incluiría a un individuo que no tiene epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, pero que puede estar en un grupo de alto riesgo de desarrollar convulsiones o un trastorno relacionado con convulsiones. Los términos "sujeto" o "paciente" se usan en la presente descripción indistintamente y, tal como se usan en la presente descripción, se refieren a un ser humano que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. De ahora en adelante, la expresión "sujeto pediátrico" significa sujeto humano en período neonatal, infancia, niñez (edad escolar), adolescencia y adulzete joven. Los términos "sujeto" o "paciente" se usan en la presente descripción indistintamente y, tal como se usan en la presente descripción, se refieren a un ser humano que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

30

En una modalidad, la expresión "síndrome relacionado con la epilepsia pediátrica" se refiere a la aparición de síndromes de epilepsia en los períodos del período neonatal, infante, infancia, que significa generalmente desde el nacimiento hasta los 12 años, y la adolescencia. Estas pueden dividirse en encefalopatías epilépticas de la infancia y la niñez temprana, convulsiones febriles y síndromes benignos parciales y generalizados de la niñez tardía y la adolescencia.

40

Los ejemplos de epilepsia pediátrica y los síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica se enumeran como síndromes de epilepsia de acuerdo con la edad habitual de aparición en la Epilepsia. 1996;37 Supl 1:526-40. Particularmente, los ejemplos de epilepsia pediátrica y los síntomas relacionados con la epilepsia pediátrica incluyen la epilepsia mioclónica benigna de la infancia, la epilepsia parcial benigna de la infancia con convulsiones parciales complejas, la epilepsia parcial benigna con convulsiones generalizadas secundarias en la infancia, las convulsiones familiares infantiles benignas, el espasmo infantil, el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia de ausencia infantil, el síndrome de West, la epilepsia rolándica, la epilepsia focal benigna de la infancia, la epilepsia benigna del lóbulo centrot temporal de la infancia, la epilepsia occipital benigna de la infancia, la epilepsia de ausencia juvenil y la epilepsia mioclónica juvenil.

45

En una modalidad, la epilepsia pediátrica o un síndrome relacionado con la epilepsia pediátrica se selecciona del grupo que consiste en epilepsia mioclónica benigna (BME), epilepsia mioclónica grave de la infancia en el límite (SMEB), epilepsia multifocal infantil grave (SIMFE) y epilepsia infantil intratable con convulsiones tónico-clónicas generalizadas (ICE-GTC), síndrome de Dravet (Ds), epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI), convulsiones neonatales benignas, convulsiones familiares neonatales benignas, convulsiones neonatales diversas, convulsiones febris, encefalopatía epiléptica infantil temprana, encefalopatía mioclónica temprana, espasmo infantil, síndromes West, epilepsia mioclónica grave de la infancia, epilepsia mioclónica benigna de la infancia, epilepsia parcial benigna de la infancia, convulsión familiar infantil benigna, epilepsias parciales sintomáticas/criptogénicas, epilepsia con ausencias mioclonicas, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia con convulsiones mioclónico-astáticas (síndrome de Doose), Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landaw-Kleffner), epilepsia con punta-onda continua durante el sueño de

ondas bajas, epilepsia con convulsiones gástricas y hamartoma hipotalámico, epilepsias parciales sintomáticas / criptogénicas y epilepsia de ausencia infantil.

5 El estado epiléptico (EE) inducido por litio-pilocarpina es una emergencia neurológica frecuente. El EE es común en infantes y niños pequeños, y más del 50 % de los casos de EE se producen antes de los 2 años de edad. El EE se asocia con un mayor riesgo de desarrollar epilepsia. Se encontró que el 30 % de los niños que presentaron EE desarrollaron epilepsia subsecuentemente. Más recientemente, el 41 % de los pacientes con EE sintomático agudo (un tercio eran niños) desarrollaron epilepsia dentro de los siguientes 10 años (Treatment of Experimental Status Epilepticus in Immature Rats: Dissociation Between Anticonvulsant and Antiepileptogenic Effects(2006), PEDIATRIC RESEARCH, SUCHOMELOVA y otros).

Se cree que la picrotoxina induce crisis convulsivas generalizadas (Picrotoxin-induced generalized convulsive seizure in rat: changes in regional distribution and frequency of the power of electroencephalogram rhythms(2002), Clin Neurophysiol. Abr; 113(4):586-96. Mackenzie L y otros)

15 10 Se cree que la prueba PTZ predice la actividad de los fármacos anticonvulsivos contra crisis no convulsivas (de ausencia o mioclónicas)(Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs(2011), Seizure 20, 359- 368, Wolfgang Loscher). La prueba a 6 Hz es una crisis clínica mínima. Se cree que el modelo de rata de múltiples impactos de El predice el espasmo infantil resistente a ACTH (hormona adrenocorticotrópica), puede ser el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome West porque los niños con espasmos infantiles se presentan típicamente entre los 4 y los 18 meses de edad (documento US7,863,499).

20 25 El síndrome de Lennox-Gastaut comienza entre los 3 y 5 años de edad y se caracteriza por convulsiones mixtas intratables con una combinación de convulsiones tónicas, mioclónicas, atónicas y de ausencia. Los niños entre 3 y 13 años de edad que padecen epilepsia rolándica benigna experimentan convulsiones nocturnas durante el sueño. La epilepsia mioclónica juvenil de Janz se hereda como un rasgo autosómico dominante que se manifiesta en la adolescencia temprana (inicio entre 12-18 años de edad). Los pacientes experimentan sacudidas mioclónicas típicamente al despertar, pero también pueden tener convulsiones tónico-clónicas (80 %) o de ausencia (25 %). Los niños con espasmos infantiles o síndrome de West se presentan típicamente entre los 4 y 18 meses de edad.

30 30 El síndrome West es un síndrome epiléptico caracterizado por la triada de espasmo infantil (convulsiones generalizadas), hipsarritmia (patrón de EEG caótico y anormal) y detención del desarrollo psicomotor al inicio de las convulsiones (Wong y Trevathan, 2001). Se presenta aproximadamente en 0,7/100 000 personas y representa el 28-30 % de los infantes con epilepsia. La edad de aparición usualmente ronda de 3 a 12 meses, con un pico en 4-7 meses (Dulac, 2001). Los hombres tienden a tener un mayor riesgo de adquirir el síndrome West que las mujeres. Se informa de antecedentes familiares de espasmos infantiles en el 3-6 % de los casos. Las causas prenatales del síndrome West incluyen esclerosis tuberosa, infecciones intrauterinas, malformaciones cerebrales y errores congénitos del metabolismo. Las causas posnatales incluyen eventos hipódicos cerebrales, traumatismo craneoencefálico e infecciones. El deterioro cognitivo se encuentra en aproximadamente el 60-70 % de los pacientes al inicio de los espasmos infantiles. Las características de las convulsiones encontradas en el síndrome West incluyen la aparición repentina de una convulsión tónica que es bilateral y simétrica. Los espasmos pueden variar desde contracciones masivas de grandes grupos musculares hasta contracciones únicamente de los músculos del cuello y del abdomen. Un paciente puede tener más de un tipo de espasmo y tienden a aparecer en grupos de 5-10 espasmos individuales. Un aura o una señal de advertencia tal como un grito puede preceder a la convulsión. Aproximadamente el 30 % de los pacientes con síndrome West sintomático progresan al síndrome de Lennox Gastaut. El tratamiento para el síndrome West incluye terapia hormonal con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o prednisona (Snead, 1996).

35 50 El síndrome de espasmos infantiles, o espasmos infantiles (EI), representa un síndrome epiléptico relacionado con la edad que se caracteriza por espasmos breves, patrones de EEG específicos [hisarritmia (interictalmente) y respuesta electrodecremental (ictalmente)], con frecuente deterioro cognitivo subsecuente. La incidencia de los EI es de 2,5 por 10 000 nacidos vivos (Bobo y otros, 1994; Hrachovy y Frost, 2003) con un ligero predominio masculino (60 %) (Webbet y otros, 1996). Las causas de EI son diversas y pueden ser multifactoriales, frecuentemente una combinación de predisposición genética (Mizukawa y otros, 1992; Bingham y otros, 1996; Dulac y otros, 1993a) y agresiones ambientales (Watanabe, 1998). La EI puede clasificarse en grupos sintomáticos, criptogénicos e idiopáticos.

55 60 La clasificación de la ILAE, 8 forma típica del Síndrome de Dravet (SD), se define por un trastorno epiléptico resistente y mixto (más comúnmente mioclónias, ausencias atípicas y convulsiones parciales) que comienza después de diferentes tipos de convulsiones febres y afebriles en un infante, de cualquier otra manera, sano. En el segundo año de vida, el niño desarrolla dificultades cognitivas y conductuales (Dravet syndrome, what is new?(2013), Neurosciences, Raidah S. Al-Baradie)

65 La composición farmacéutica puede formularse en diversas formas para administración oral o parenteral. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede formularse en forma de administración oral, tal como una tableta, píldora, cápsula blanda o dura, líquido, suspensión, emulsión, jarabe, gránulos, elixires y similares. Además del ingrediente activo, la forma de administración oral puede incluir además componentes farmacéuticamente aceptables y convencionales, por ejemplo, un diluyente tal como lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina y similares; un lubricante

tal como sílice, talco, ácido esteárico, sal de magnesio o calcio del mismo, polietilenglicol y similares. En el caso de que la forma de administración oral sea una tableta, puede incluir además un aglutinante tal como silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidina y similares; y opcionalmente incluir uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en un desintegrante tal como almidón, agar, ácido argínico o sal sódica del mismo, un absorbente, un colorante, un saborizante, un edulcorante y similares. Alternativamente, la composición farmacéutica también puede formularse en una forma de administración parenteral, que puede administrarse mediante inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección en la cavidad torácica y similares. Para formular la forma de administración parenteral, la composición farmacéutica puede prepararse como una solución o suspensión en donde el ingrediente activo se disuelve en agua junto con un estabilizador y/o un agente tampón, y tal formulación de solución o suspensión puede prepararse como una forma de dosificación en una ampolla o vial.

La composición farmacéutica puede esterilizarse y/o incluir otros aditivos tales como un conservante, un estabilizador, un agente hidratante, un acelerador de emulsificación, una sal y/o un agente tampón para la osmorregulación, y similares, y/u otros ingredientes terapéuticamente efectivos. La composición farmacéutica puede formularse mediante cualquier método convencional de mezcla, granulación, recubrimiento y similares.

La composición farmacéutica puede administrarse a un mamífero, incluido un ser humano, en una cantidad farmacéuticamente efectiva de 0,01 a 750 mg/kg (peso corporal), preferentemente de 0,1 a 500 mg/kg (peso corporal) por día, en función del ingrediente activo. La cantidad farmacéuticamente efectiva puede referirse a una cantidad capaz de exhibir un efecto deseado, es decir, un efecto de tratamiento y/o prevención de la epilepsia. La cantidad farmacéuticamente efectiva puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección intramuscular, etc.), una o dos o más veces al día.

La cantidad farmacéuticamente efectiva y la vía de administración de la presente composición farmacéutica pueden ser ajustadas adecuadamente por un experto en el campo relevante considerando las condiciones del sujeto (paciente), los efectos deseados y similares. El sujeto puede ser un mamífero, incluido un ser humano o células y/o tejidos obtenidos del mismo.

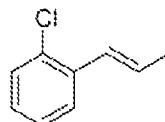
30 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra el resultado de la prueba del Compuesto 1(1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato) mediante el uso del modelo de rata de múltiples impactos de EI.

35 Ejemplo

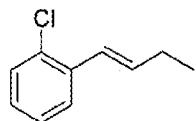
La presente invención se explica además más detalladamente con la ayuda de los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna manera.

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



Se disolvieron 48 ml de 2-clorobenzaldehído (0,42 mol) y 49,7 ml de 3-pantanona (0,47 mol) en 600 ml de hexano en un matraz y a continuación se agitó aumentando la temperatura. Se añadieron 53,6 ml de eterato de trifluoruro de boro (BF_3OEt_2 0,42 mol) al resultado en condiciones de reflujo. Cuando se completó la reacción, se añadió agua a la misma. Despues de la separación de capas, la capa orgánica obtenida se lavó dos veces con solución de hidróxido de sodio 1 M (NaOH 1 M) y a continuación la capa orgánica separada se lavó con agua. La capa orgánica separada se deshidrató con sulfato de magnesio anhídrido (MgSO_4) y concentrado. El residuo concentrado se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (38 g, rendimiento 58 %). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,94(d, $J=4,8\text{Hz}$, 3H), 6,24(m, 1H), 6,78(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 7,11~7,51(m, 4H)

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



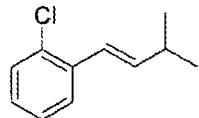
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 1, excepto que se usó 3-heptanona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (2,9 g, rendimiento 83 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,14(d, J=7,6Hz, 3H), 2,29~2,33(m, 2H), 6,28(dt, J=16Hz, 6,4Hz, 1H), 6,78(d, J=15,6Hz, 1H), 7,13~7,54(m, 4H)

5

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

10



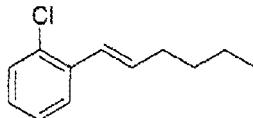
15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 1, excepto que se usó 2,6-dimetil-heptan-4-ona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (8,0 g, rendimiento 50-90 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,14(d, J=6,8Hz, 6H), 2,25~2,57(m, 1H), 6,20(dd, J=16Hz, 7,2Hz, 1H), 7,64(d, J=16Hz, 1H), 7,12~7,54(m, 4H)

20

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

25



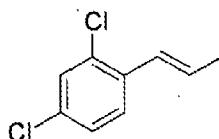
30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 1, excepto que se usó 6-undecanona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (10 g, rendimiento 85 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,96(t, J=7,2Hz, 3H), 1,33~1,56(m, 4H), 2,26~2,32(m, 4H), 6,24(dt, J=15,6Hz, 7Hz, 1H), 6,78(d, J=16Hz, 1H), 7,13~7,54(m, 4H)

35

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

40

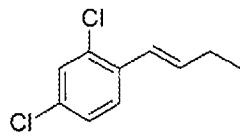


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 1, excepto que se usó 2,4-diclorobencenaldehído en lugar de 2-clorobencenaldehído, para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento 57 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,95(dd, J=6,8Hz, 1,6Hz, 3H), 6,24(m, 1H), 6,72(d, J=15,6Hz, 1H), 7,18~7,44(m, 3H)

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

50



55

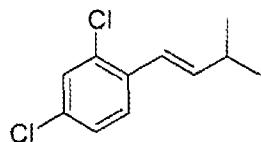
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 5, excepto que se usó 3-heptanona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento 90 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,14(d, J=7,6Hz, 3H), 2,20~2,33(m, 2H), 6,26(dt, J=16Hz, 6,8Hz, 1H), 6,70(d, J=15,6Hz, 1H), 7,18~7,46(m, 3H)

60

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

65



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 5, excepto que se usó 2,6-dimetil-heptan-4-ona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (0,23 g, rendimiento 10~40 %).
10 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,15(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 2,53~2,58(m, 1H), 6,19(dd, $J=16,4\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 6,31(d, $J=16,4\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,46(m, 3H)

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



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 5, excepto que se usó 6-undecanona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (3,2 g, rendimiento 40-80 %).
25 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,96(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,38~1,52(m, 4H), 2,25~2,31(m, 2H), 6,22(dt, $J=15,6\text{Hz}$, 6,8Hz, 1H), 6,70(d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 7,18~7,46(m, 3H)

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



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 1, excepto que se usó 2,6-diclorobencenaldehído en lugar de 2-clorobencenaldehído, para obtener el compuesto del título (0,4 g, rendimiento 10~40 %).
40 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,98(d, $J=8\text{Hz}$, 3H), 6,23~6,31(m, 1H), 6,40(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 7,05~7,32(m, 3H)

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



50 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 9, excepto que se usó 3-heptanona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento 10-40 %).
 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,17(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 2,30~2,37(m, 2H), 6,29(dt, $J=16,4\text{Hz}$, 6Hz, 1H), 6,37(d, $J=16,4\text{Hz}$, 1H), 7,05~7,32(m, 3H)

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



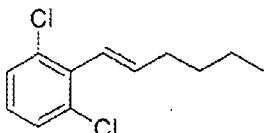
65 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 9, excepto que se usó 2,6-dimetil-heptan-4-ona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (0,23 g, rendimiento 10-40 %).

1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,15(d, J=6,8Hz, 6H), 2,53~2,58(m, 1H), 6,19(dd, J=16,4Hz, 6,8Hz, 1H), 6,31(d, J=16,4Hz, 1H), 7,05~7,32(m, 3H)

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

5

10

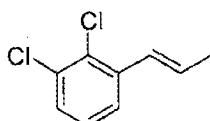


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 9, excepto que se usó 6-undecanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,2 g, rendimiento 10-40 %).

15 1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,99(t, J=7,2Hz, 3H), 1,14~1,59(m, 4H), 2,30~2,36(m, 2H), 6,24(dt, J=16Hz, 6,6Hz, 1H), 6,38(d, J=16,4Hz, 1H), 7,05~7,33(m, 3H)

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

20



25

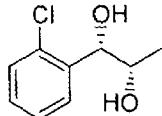
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 1, excepto que se usó 2,3-diclorobenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído, para obtener el compuesto del título (0,2 g, rendimiento 10-40 %).

1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,94(d, J=4,8Hz, 3H), 6,24(m, 1H), 6,78(d, J=14Hz, 1H), 7,11~7,51(m, 3H)

30

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

35



Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (1,5 g, Ejemplo de preparación 1) en 30 ml de la mezcla de t-BuOH/H₂O (1:1(V/V)). A 0 °C, se añadieron AD-mix-α (Aldrich, EE. UU.) (13,7 g) y metanosulfona amida (CH₃SO₂NH₂, 0,76 g, 0,0080 mol) y se agitó durante la noche. Cuando se completó la reacción, el producto obtenido se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio (Na₂SO₃) y acetato de etilo (EA). A continuación, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhídrico (MgSO₄), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el título (1,65 g, rendimiento 90 %).

45

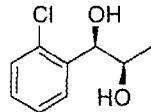
1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,20(d, J=6,4Hz, 3H), 2,48(d, J=4,0Hz, 1H), 2,92(d, J=4,4Hz, 1H), 3,93~3,97(m, 1H), 4,97(t, J=4,8Hz, 1H), 7,22~7,51 (m, 4H)

¹³CNMR(100MHz, CDCl₃) δ18,8, 71,5, 74,4, 127,1, 128,1, 128,9, 129,5, 132,6, 138,9

50

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

55



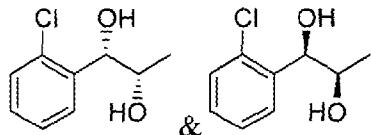
Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (2,5 g, Ejemplo de preparación 1) en 50 ml de la mezcla de t-BuOH/H₂O (1:1(V/V)). A 0 °C, se añadieron AD-mix-α (Aldrich, EE. UU.) (23,5 g) y metanosulfona amida (CH₃SO₂NH₂, 1,27 g, 0,013 mol) y se agitó durante la noche. Cuando se completó la reacción, el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

65

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

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

5



10

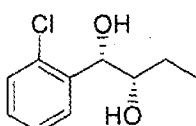
Se disolvió 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (6,53 g, Ejemplo de preparación 1) en 45 ml de la mezcla de acetona/t-BuOH/H₂O(5:1:1 V/V). A temperatura ambiente, se añadieron N-metilmorfolina-N-óxido (7,51 g) y OsO₄ (0,54 g) y se agitó durante 2-3 horas. Una vez completada la reacción, el producto obtenido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

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

20

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

25



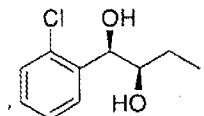
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 14, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,36 g, rendimiento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

30

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

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

35



40

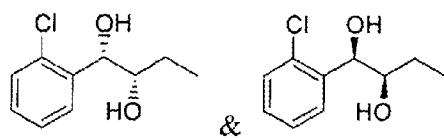
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 15, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,84 g, rendimiento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

45

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

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

50



55

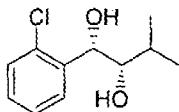
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 16, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 2) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (5,1 g, rendimiento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

60

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

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

65



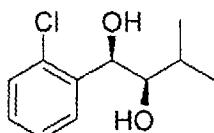
5

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

10 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,07(t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H), 1,83~1,89(m, 1H), 1,92(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 2,69(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 3,53~3,56(m, 1H), 5,22~5,25(m, 1H), 7,23~7,55(m, 4H)

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

15



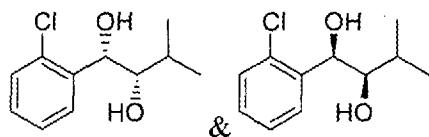
20

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

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

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

30



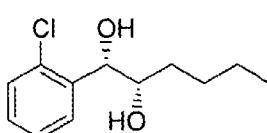
35

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

40 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,07(t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H), 1,83~1,90(m, 1H), 1,92(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 2,69(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 3,53~3,56(m, 1H), 5,22~5,25(m, 1H), 7,23~7,55(m, 4H)

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

45



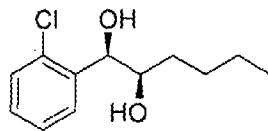
50

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

55 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,35~1,65(m, 6H), 2,08(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,78~3,83(m, 1H), 5,04(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23~7,53(m, 4H)

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

60



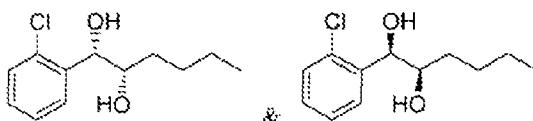
65

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

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

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

10



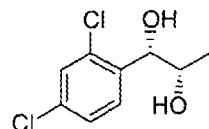
15

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

20 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,26~1,55(m, 6H), 2,08(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 3,78~3,84(m, 1H), 5,04(t, $J=3,2\text{Hz}$, 1H), 7,24~7,55(m, 4H)

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

25



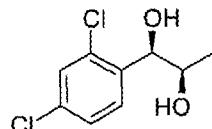
30

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

35 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,10(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31(dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,40(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,49(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H)

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

40



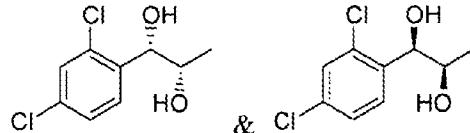
45

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

50 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,10(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

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

55



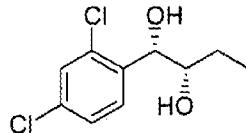
60

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

65 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,22(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,10(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 2,71(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,94(t, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

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

5

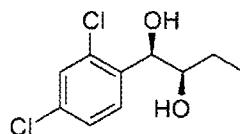


- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 14, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,32 g, rendimiento 90 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,02(t, J=7,4Hz, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 2,07(d, J=4,8Hz, 1H), 2,74(d, J=4,8Hz, 1H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, J=5,0Hz, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

15

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

20

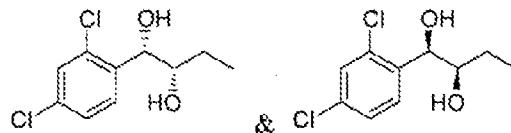


- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 15, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,43 g, rendimiento 60-90 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,02(t, J=7,4Hz, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 2,07(d, J=4,8Hz, 1H), 2,74(d, J=4,8Hz, 1H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, J=5,0Hz, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

30

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

35



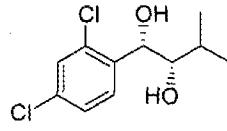
40

- Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 16, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 6) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,33 g, rendimiento 60-90 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,02(t, J=7,4Hz, 3H), 1,54~1,61(m, 2H), 2,07(d, J=4,8Hz, 1H), 2,74(d, J=4,8Hz, 1H), 3,65~3,68(m, 1H), 5,01(t, J=5,0Hz, 1H), 7,31~7,49(m, 3H)

45

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

50



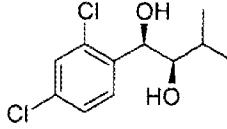
55

- Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 14, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 7) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,25 g, rendimiento 60-95 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,00(d, J=6,8Hz, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 2,35(d, J=4,0Hz, 1H), 3,12(d, J=8,4Hz, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, J=7,6Hz, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

60

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

65

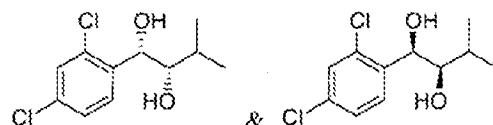


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 15, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 7) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,36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

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

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

10



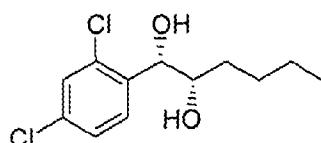
15

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

20 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,00(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,60~1,65(m, 1H), 2,35(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,12(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 5,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

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

25



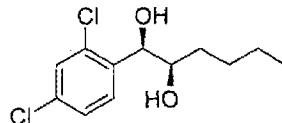
30

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

35 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,62(m, 2H), 2,05(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

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

40



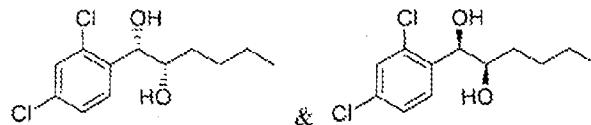
45

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

50 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,62(m, 2H), 2,05(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

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

55



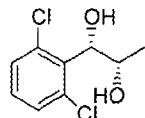
60

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

65 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,89~0,93(m, 3H), 1,30~1,39(m, 2H), 1,49~1,52(m, 2H), 1,56~1,62(m, 2H), 2,05(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 2,74(d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,72~3,77(m, 1H), 4,98(t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,28~7,50(m, 3H)

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

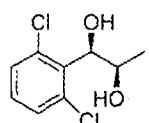
5



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 14, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 9) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,9 g, rendimiento 60~90 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,10(d, J=6,4Hz, 3H), 2,72(d, J=2,4Hz, 1H), 3,10(d, J=8,4Hz, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, J=8,8Hz, 1H), 7,18~7,36(m, 3H)

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

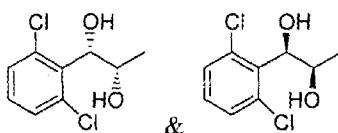
20



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 15, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 9) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,84 g, rendimiento 60~90 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,10(d, J=6,4Hz, 3H), 2,72(d, J=2,4Hz, 1H), 3,10(d, J=8,4Hz, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, J=8,8Hz, 1H), 7,18~7,36(m, 3H)

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

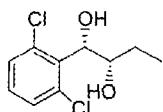
35



- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 16, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,91 g, rendimiento 60~90 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,97(t, J=7,6Hz, 3H), 1,26~1,53(m, 2H), 2,64(dd, J=0,8Hz, J=4,0Hz, 1H), 3,14(d, J=8,4Hz, 1H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,26(t, J=8,4Hz, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

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

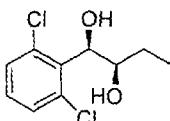
50



- 55 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 14, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (1,23 g, rendimiento 60~95 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,97(t, J=7,6Hz, 3H), 1,26~1,53(m, 2H), 2,64(dd, J=0,8Hz, J=4,0Hz, 1H), 3,14(d, J=8,4Hz, 1H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,26(t, J=8,4Hz, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

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

65

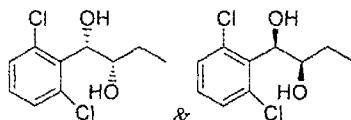


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 15, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,96 g,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

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

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

10



15

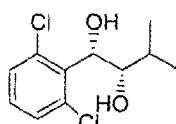
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 16, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 10) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,86 g,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

20

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

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

25



30

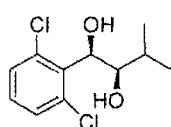
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 14, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,25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

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

35

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

40



45

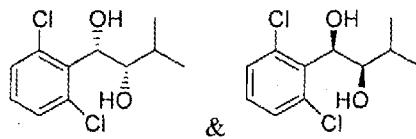
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 15, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,37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

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

50

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

55



60

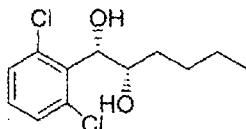
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 16, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-trans-1-buteno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,47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

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

65

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

5

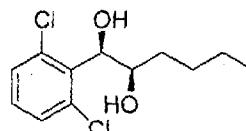


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 14, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,36 g,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

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

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

20

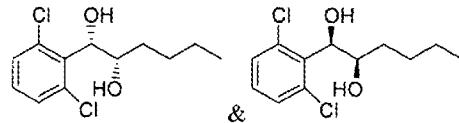


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 15, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,58 g,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

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

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

35

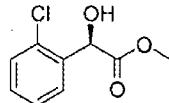


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 16, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-trans-1-hexeno (Ejemplo de preparación 12) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,62 g,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

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

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

50

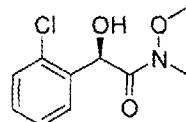


Se mezclaron 15 g de ácido (R)-2-cloromandélico con metanol (CH_3OH , 150 ml) y óxido de cloruro de fósforo (POCl_3 , 0,76 ml) en un matraz con agitación mediante el uso de un agitador magnético a temperatura ambiente durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, el producto obtenido se lavó con una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

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

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

65

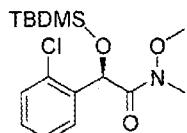


El clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (N,O-dimetilhidroxilamina.HCl, 15,2 g) se disolvió en diclorometano (DCM, 150 ml) y se enfrió a 0 °C mediante el uso de un baño de hielo. A continuación, se añadieron lentamente, gota a gota, 77,7 ml de trimetilaluminio 2,0 M en hexano durante 30 minutos. Posteriormente se retiró el baño de hielo y el producto obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metil-2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxiacetato (15,64 g) disuelto en diclorometano(DCM, 150 ml) gota a gota a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se sometió a refluxo durante 12 horas. Una vez completada la reacción, el producto obtenido se enfrió a 0 °C y se lavó mediante la adición lenta gota a gota de ácido clorhídrico (HCl, 200 ml). La capa orgánica obtenida se lavó con agua destilada y salmuera, se deshidrató con sulfato de magnesio anhídro ($MgSO_4$), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (14,68 g, rendimiento 82 %).

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 3,23(s, 3H), 3,28(s, 3H), 4,33(d, $J=6,0Hz$, 1H), 5,81(d, $J=5,6Hz$, 1H), 7,23~7,42(m, 4H)

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

15



20

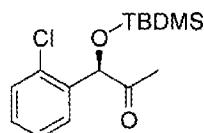
La 2-(2-clorofenil)-(R)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilacetamida (0,81 g, 3,52 mmol) obtenida en el Ejemplo de preparación 51 se disolvió en diclorometano (DCM) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente imedazol (0,36 g, 5,28 mmol) y se agitó. Se añadió lentamente TBDMS-Cl (cloruro de t-butildimetsiloxi, 0,79 g, 5,28 mmol). Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se desactivó con H_2O . La capa orgánica se separó y se recogió. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml), se secó sobre $MgSO_4$. La concentración al vacío proporcionó un compuesto del título (0,97 g, 80~95 %).

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 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)

30

Ejemplo de preparación 53: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimétilesiloxi)propano-2-ona

35



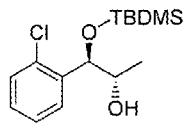
40

La 2-(2-clorofenil)-N-metoxi-(R)-2-(t-butildimetsiloxi)-N-metilacetamida (0,9 g) obtenida en el Ejemplo de preparación 52 se disolvió en tetrahidrofurano (THF) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M ($MeMgBr$, 2,18 ml) en éter y el producto obtenido se agitó a 0 °C. Cuando se completó la reacción, se añadió éter dietílico. El producto obtenido se lavó con 10 % (p/v) de hidrogenosulfato de potasio ($KHSO_4$, 100 ml) y a continuación se lavó nuevamente con salmuera. La capa orgánica obtenida se deshidrató con sulfato de magnesio anhídro ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,69 g, rendimiento 85~95 %).

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 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)

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

50



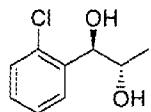
55

La 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimétilesiloxi)propano-2-ona (0,14 g) obtenida en el Ejemplo de preparación 53 se disolvió en éter y se enfrió a -78 °C. Se añadió borohidruro de zinc ($Zn(BH_4)_2$) lentamente y se agitó el producto obtenido. Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se lavó con H_2O . La capa orgánica obtenida se lavó con H_2O , se deshidrató con sulfato de magnesio anhídro ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,04 g, rendimiento 25~33 %, cis : trans = 2 : 1).

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

65

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

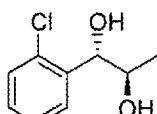


El 1-(2-clorofenil)-(R)-1-(t-butildimetyl-siloxi)-(S)-2-propanol (10,38 g) obtenido en el Ejemplo de preparación 54 se disolvió en metanol (CH_3OH , 100 ml) y a continuación, se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente ácido clorhídrico 8 M (HCl, 56,2 ml) gota a gota al producto obtenido y a continuación,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

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

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

20

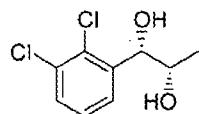


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 50-55, excepto que se usó ácido (S)-2-cloromandélico en lugar de ácido (R)-2-cloromandélico, para obtener el compuesto del título (5,04 g, rendimiento 84 %).

30 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,07(d, $J=6,8$, 3H), 2,00(d, $J=5,6$, 1H), 2,54(d, $J=3,6$, 1H), 4,22~4,26(m, 1H), 5,25(t, $J=3,2$, 1H), 7,22~7,65(m, 4H)

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

35



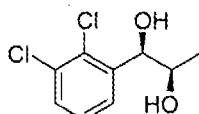
40

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

45 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,10(d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,72(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 3,10(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,47~4,54(m, 1H), 5,24(t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18~ (m, 3H)

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

50



55

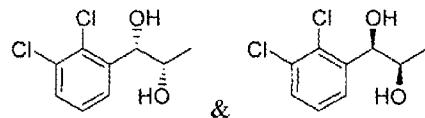
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 15, excepto que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 13) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (0,84 g,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

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

60

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

65



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

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

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



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 1, excepto que se usó 2-fluorobenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído, para obtener el compuesto del título (6,67 g, rendimiento 61 %).

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

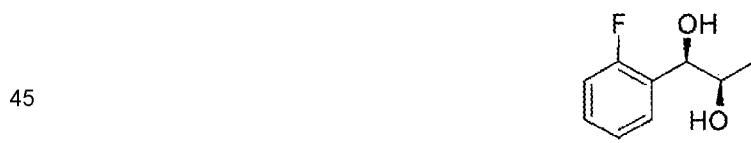
25 Ejemplo de preparación 61: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol



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

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

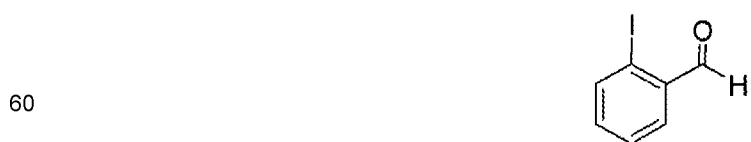
40 Ejemplo de preparación 62: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol



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

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

55 Ejemplo de preparación 63: Síntesis de 2-yodobencenoaldehído



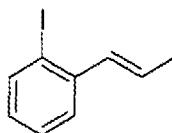
En un matraz se disolvió alcohol 2-yodobencílico (4 g, 17,09 mmol) en diclorometano (MC, 85 ml) y, a continuación, se le añadió óxido de manganeso (MnO_2 , 14,86 g, 170,92 mmol). El producto de reacción obtenido se agitó en condición de refluxo. Cuando se completó la reacción, el producto de reacción obtenido se enfrió a temperatura

ambiente y a continuación se filtró y se concentró mediante el uso de celite, para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento 91 %).

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

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

10

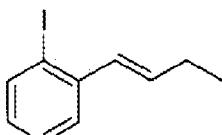


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 1, excepto que se usó 2-yodobencenoaldehído (Ejemplo de preparación 63) en lugar de 2-clorobencenoaldehído, para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento 65 %).

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

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

25

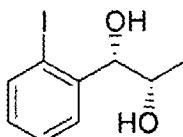


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 64, excepto que se usó 3-heptanona en lugar de 3-pantanona, para obtener el compuesto del título (8,5 g, rendimiento 75 %).

30 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,46(t, J =7,6Hz, 3H), 2,26~2,34(m, 2H), 6,17(dt, J =15,6Hz, 6,6Hz 1H), 6,57(d, J =15,6Hz, 1H), 6,89~7,85(m, 4H)

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

35



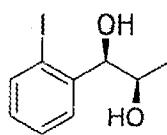
40

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo de preparación 14, excepto que se usó 1-(2-yodofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 64) en lugar de 1-(2-clorofenil)-trans-1-propeno (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento 88 %).

45 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,27(d, J =6,4Hz, 3H), 2,26(br s, 1H), 2,74(br s, 1H), 3,99(t, J =6,0Hz, 1H), 4,81(d, J =4,0Hz, 1H), 7,01~7,87(m, 4H)

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

50



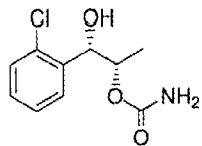
55

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

60 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,26(d, J =6,4Hz, 3H), 2,35(br s, 1H), 2,85(br d, J =4,0Hz, 1H), 3,98(t, J =6,2Hz, 1H), 4,80(dd, J =5,0, 4,4Hz, 1H), 7,00~7,87(m, 4H)

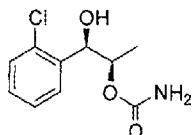
Ejemplo 1: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato(1)

65



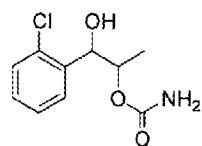
A una solución agitada de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano bruto (ejemplo de preparación 69, 104 g, 0,31 mol) en tolueno (670 ml) se añadió isocianato de clorosulfonilo (62,5 ml, 0,71 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguío con agua helada y a continuación se agitó con H₂O fría adicional (500 ml) durante 2 horas. Después de la separación de la capa orgánica, se ajustó el pH de la acuosa entre 2 y 3 con NaHCO₃ sat. (400 mL) y se extrajo con EtOAc (300 ml ×3). La capa de EtOAc se lavó con NaHCO₃ sat. (500 ml) y H₂O(500 ml). La fase orgánica se trató con carbón durante 1,5 horas. La fase orgánica se filtró con Celite, se secó en MgSO₄. La filtración y concentración al vacío proporcionaron el compuesto del título de un sólido blanco (rendimiento 85 % (71,1 g), ee = 99,9 % MP = 83~84 °C, [α]_D=+57,8(c=0,25, MeOH))
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J=6,4, 3H), 2,91(d, J=4,8, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,06~5,09(m, 1H), 5,18~5,21(m, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,55(dd, J=1,6, J=7,8, 1H)
¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ16,4, 73,1, 75,0, 127,0, 128,4, 129,1, 129,5, 132,7, 138,0, 156,6

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



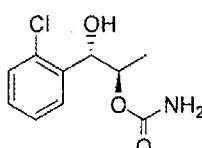
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 70) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (5,7 g, rendimiento 60-90 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J=6,4, 3H), 2,91(d, J=4,8, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,06~5,09(m, 1H), 5,18~5,21(m, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,55(dd, J=1,6, J=7,8, 1H)

35 Ejemplo 3: Preparación de 1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato(3)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 71) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento 60~90 %).
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,24(d, J=6,4, 3H), 2,91(d, J=4,8, 1H), 4,68(br s, 2H), 5,06~5,09(m, 1H), 5,18~5,21(m, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,55(dd, J=1,6, J=7,8, 1H)

50 Ejemplo 4: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato(4)

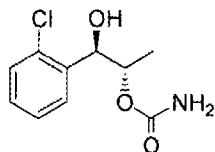


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-(S,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 72) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento 60.~90 %).

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

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

5

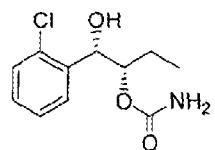


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 73) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

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

15 Ejemplo 6: Preparación de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato(6)

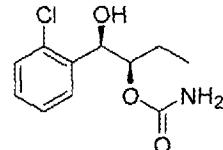
20



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 74) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento 60-90 %). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,96(t, J = 7,4Hz, 3H), 1,57~1,73(m, 2H), 3,01(d, J = 5,6Hz, 1H), 4,74(br s, 2H), 4,95(dt, J = 7,2, 8,8Hz, 1H), 5,23(t, J = 5,6Hz, 1H), 7,22~7,54(m, 4H)

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

35

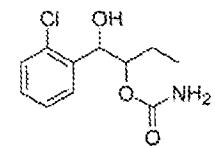


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 75) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0,94(t, J=7,4Hz, 3H), 1,53~1,73(m, 2H), 2,92(s, 1H), 4,78(br s, 2H), 4,91~4,96(m, 1H), 5,22(d, J=5,5Hz, 1H), 7,20~7,54(m, 4H)

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

50



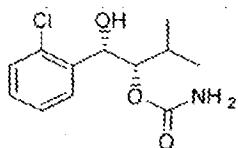
55 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 76) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento 60~90 %).

60 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0,97(t, J=7Hz, 3H), 1,58~1,74(m, 2H), 2,94(d, J=6Hz, 1H), 4,69(br s, 2H), 4,94~4,99(m, 1H), 5,24(t, J=6Hz, 1H), 7,23~7,56(m, 4H)

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

65

5

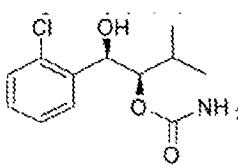


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 77) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,01(d, J = 6,4Hz, 3H), 1,09(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,06(m, 1H), 2,75(d, J = 6,8Hz, 1H), 4,58(br s, 2H), 4,85~4,88(m, 1H), 5,34~5,37(m, 1H), 7,22~7,33(m, 2H), 7,35~7,37(m, 1H), 7,51~7,53(m, 1H)

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

20

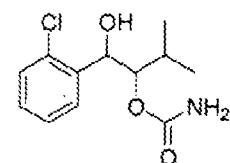


25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 78) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,01(d, J = 6,8Hz, 3H), 1,09(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,06(m, 1H), 2,73(d, J = 6,8Hz, 1H), 4,57(br s, 2H), 4,85~4,88(m, 1H), 5,34~5,37(m, 1H), 7,24~7,30(m, 2H), 7,35~7,37(m, 1H), 7,51~7,53(m, 1H)

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

35



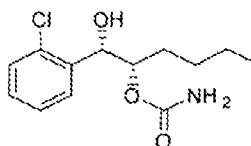
40

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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,00(d, J=6,4Hz, 3H), 1,09(d, J=6,4Hz, 3H), 2,08(m, 1H), 2,76(d, J=6,0Hz, 1H), 4,59(br s, 2H), 4,87(dd, J=7,2Hz, 4,4Hz, 1H), 5,36(t, J=4,6, 1H), 7,23~7,54(m, 4H)

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

50



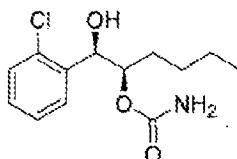
55

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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,88(t, J = 7Hz, 3H), 1,33~1,42(m, 4H), 1,53~1,71(m, 2H), 2,89(d, J = 5,6Hz, 1H) 4,64(br s, 2H), 5,04(dt, J = 5,0, 9,0Hz, 1H), 5,20(t, J = 5,6Hz, 1H), 7,23~7,55(m, 4H)

65 Ejemplo 13: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxihexil-(R)-2-carbamato(13)

5

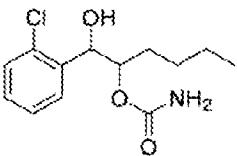


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 81) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0,89(dd, J=5Hz, 3H), 1,28~1,43(m, 4H), 1,52~1,58(m, 1H), 1,65~1,72(m, 1H), 2,90(d, J=6Hz, 1H), 4,64(br s, 2H), 5,01~5,06(m, 1H), 5,22(t, J=6Hz, 1H), 7,22~7,56(m, 4H)

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

20

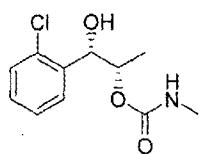


25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 82) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento 60~90 %).

30 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0,88(dd, J=5Hz, 3H), 1,31~1,43(m, 4H), 1,63~1,70(m, 1H), 1,52~1,60(m, 1H), 3,06(d, J=6Hz, 1H), 4,75(br s, 2H), 5,00~5,05(m, 1H), 5,21(t, J=6Hz, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

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

35



40

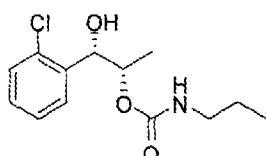
Se colocaron en un matraz 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol(2,4 g) obtenido en el Ejemplo de preparación 14, tetrahidrofurano (THF, 12 ml) y carbonildiimidazol (CDI, 3,12 g) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 3 horas, se añadió la solución de metilamina (CH₃NH₂, 4 ml (33 % en EtOH). Una vez completada la reacción, el producto obtenido se lavó con solución de HCl 1M y acetato de etilo (EA). La capa orgánica separada se deshidrató con sulfato de magnesio anhídrico (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener el compuesto del título (1,6 g, rendimiento 51 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1,03~1,25(m, 3H), 2,76(s, 3H), 3,34(s, 1H), 4,80(br s 1H), 5,04(t, J=12,5Hz, 1H), 5,14(s, 1H), 7,20~7,53(m, 4H)

50

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

55



60

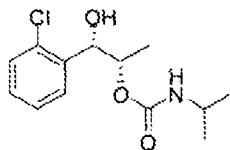
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 15, excepto que se usó propilamina en lugar de solución de metilamina (CH₃NH₂ en EtOH), para obtener el compuesto del título (0,79 g, rendimiento 25 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0,90(t, J=6,8Hz, 3H), 1,20(d, J=5,96Hz, 3H), 1,49(dd, J=14,2Hz, 2H), 3,11(d, J=6,28Hz, 2H), 3,34(s, 1H), 4,84(br s, 1H), 5,05(t, J=5,88Hz, 1H), 5,14(s, 1H), 7,22~7,53(m, 4H)

65

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

5



10

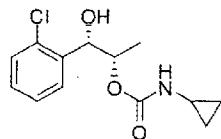
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 15, excepto que se usó isopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,5 g, rendimiento 41 %).

15

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

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

20



25

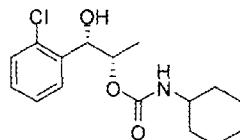
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 15, excepto que se usó ciclopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento 43 %).

30

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

Ejemplo 19: Síntesis de carbamato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclohexilo(19)

35



40

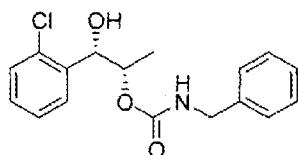
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 15, excepto que se usó ciclohexilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,1 g, rendimiento 26 %).

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

45

Ejemplo 20: Síntesis de carbamato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-bencílico(20)

50



55

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 15, excepto que se usó bencilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento 18 %).

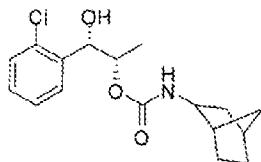
^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,27(d, $J=10\text{Hz}$, 3H), 3,12(d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4,37(d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5,12~5,19(m, 3H), 7,15~7,56(m, 9H)

60

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

65

5

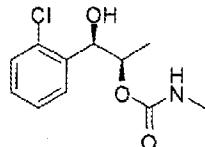


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 15, excepto que se usó 2-
10 arhinonorborne en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 32 %).

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

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

20

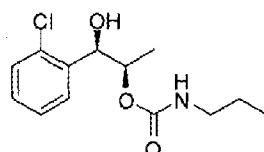


25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 15, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-(R,R)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 15) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para obtener el compuesto del título (3,36 g, rendimiento 60 %).

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

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

35

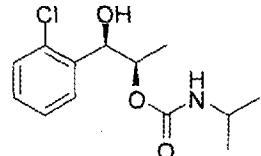


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 22, excepto que se usó propilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (3,1 g, rendimiento 53 %).

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

45 Ejemplo 24: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hydroxipropil-(R)-2-N-isopropilcarbamato(24)

50



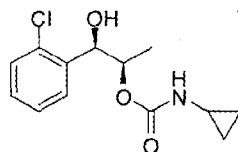
55 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 22, excepto que se usó isopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (0,16 g, rendimiento 27 %).

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

60 Ejemplo 25: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hydroxipropil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato(25)

65

5

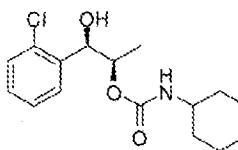


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 22, excepto que se usó ciclopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento 60 %).

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

15 Ejemplo 26: Síntesis de carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclohexilo(26)

20

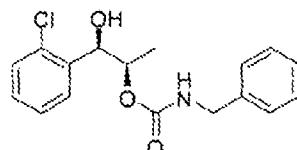


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 22, excepto que se usó ciclohexilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento 28 %).

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

30 Ejemplo 27: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-bencilcarbamato(27)

35

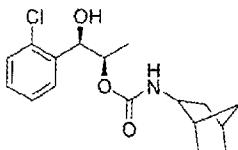


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 22, excepto que se usó bencilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (0,52 g, rendimiento 19 %).

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

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

50

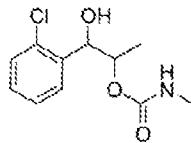


55 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 22, excepto que se usó 2-aminonorbornano en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 20~50 %).

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

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

65



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 15, excepto que se usó 1-(2-clorofenil)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 16) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-propanodiol (Ejemplo de preparación 14), para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento 45 %).

10 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,21(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2,81(d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 3,14(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,72(br s, 1H), 5,07(dd, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,16(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,56(m, 4H)

Ejemplo 30: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hydroxipropil-2-N-propilcarbamato(30)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 29, excepto que se usó propilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,0 g, rendimiento 17 %).

25 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,92(t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,21(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,53(dd, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3,13(dd, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3,28(d, 1H), 4,82(s, 1H), 5,06(dd, $J=7\text{Hz}$, 1H), 5,16(t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 7,21~7,56(m, 4H)

Ejemplo 31: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hydroxipropil-2-N-isopropilcarbamato(31)



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 29, excepto que se usó isopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (0,54 g, rendimiento 16 %).

40 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,16(dd, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1,21(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 3,23(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3,75~3,84(m, 1H), 4,61(br s, 1H), 5,06(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,16(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,22~7,56(m, 4H)

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



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 29, excepto que se usó ciclopropilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,0 g, rendimiento 17 %).

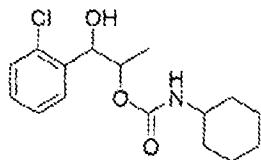
55 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,50(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 0,77(t, $J=3\text{Hz}$, 2H), 1,12(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2,53~2,59(m, 1H), 3,22(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,08(dd, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,15(s, 1H), 7,22~7,55(m, 4H)

Ejemplo 33: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-1-hydroxipropil-2-N-ciclohexilcarbamato(33)

60

65

5



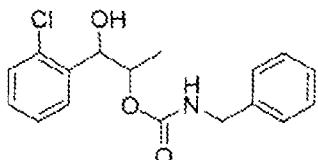
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 29, excepto que se usó ciclohexilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento 33 %).

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

15

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

20



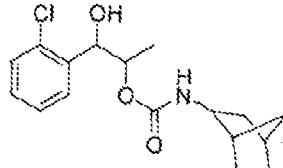
25

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 29, excepto que se usó bencilamina en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,3 g, rendimiento 19 %). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,25(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 3,16(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,36(d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5,14(dd, $J=6\text{Hz}$, 3H), 7,23~7,56(m, 9H), rendimiento:19 %(1,3 g)

30

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

35



40

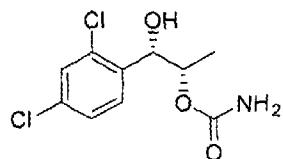
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 29, excepto que se usó 2-aminonorbornano en lugar de solución de metilamina (CH_3NH_2 en EtOH), para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 20~50 %).

45

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

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

50



55

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxy)propano (Ejemplo de preparación 83) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxy)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,8 g, rendimiento 60~90 %).

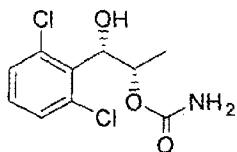
60

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

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

65

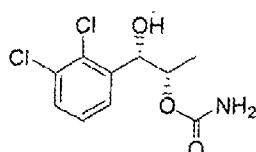
5



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

Ejemplo 38: Síntesis de 1-(2,3-diclorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato(38)

15



20

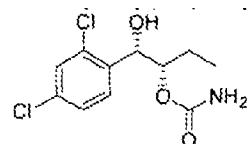
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilanoxi)propano (Ejemplo de preparación 85) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilanoxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

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

30

Ejemplo 39: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato(39)

35



40

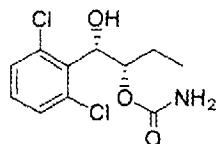
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilanoxi)butano (Ejemplo de preparación 86) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilanoxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el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

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

45

Ejemplo 40: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato(40)

50



55

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilanoxi)butano (Ejemplo de preparación 87) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilanoxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 60~90 %).

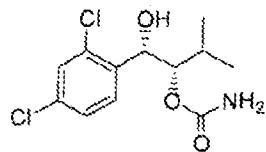
^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,92(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,30~1,38(m, 1H), 1,57~1,64(m, 1H), 3,74(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,80(br s, 2H), 5,40~5,50(m, 2H), 7,17~7,34(m, 3H)

60

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

65

5

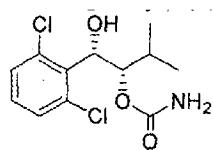


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 88) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,00(t, J = 7,2Hz, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

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

20

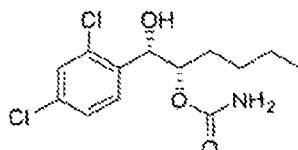


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 89) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,00(t, J = 7,2Hz, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,16~7,33(m, 3H)

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

35

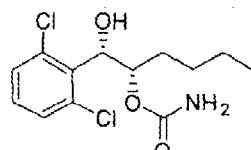


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 90) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

45 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,89(t, J = 3,6Hz, 3H), 1,28~1,42(m, 4H), 1,52~1,59(m, 1H), 1,64~1,71(m, 1H), 2,98(d, J = 5,6Hz, 1H), 4,67(br s, 2H), 4,96~5,00(m, 1H), 5,17(t, J = 5,6Hz, 1H), 7,30~7,49(m, 3H)

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

50



55

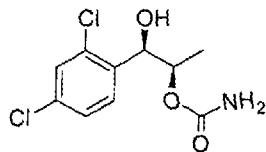
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 91) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

60 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,84(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,20~1,35(m, 4H), 1,36~1,41(m, 1H), 1,59~1,63(m, 1H), 3,71(d, J = 10,0Hz, 1H), 4,74(br s, 2H), 5,40~5,44(m, 1H), 5,52~5,57(m, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

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

65

5

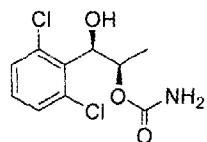


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 92) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento 60-90 %),
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,22(d, J = 6,4Hz, 3H), 4,16(br t, 1H) 4,96(br t, 3H), 5,07(t, J = 4,8Hz, 1H), 7,23~7,52(m, 3H)

15

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

20

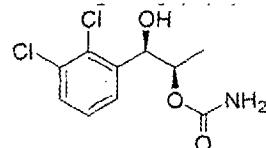


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 93) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 60-90 %),
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,15(d, J = 6,4Hz, 3H), 3,66(d, J = 9,2Hz, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, J = 9,0Hz, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H),

30

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

35



40

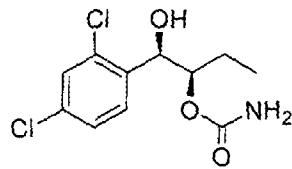
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 94) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

45

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,15(d, J = 6,4Hz, 3H), 3,66(d, J = 9,2Hz, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, J = 9,0Hz, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H),

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

50



55

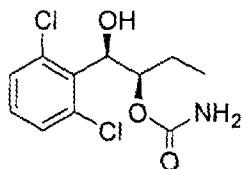
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 95) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento 60-90 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,96(t, J = 7,4Hz, 3H), 1,58~1,74(m, 2H), 2,98(d, J = 5,6Hz, 1H) 4,68(br s, 2H), 5,59(dt, J = 5,2, 8,8Hz, 1H), 5,19(t, J = 5,4Hz, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

65

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

5



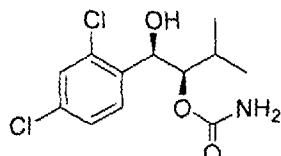
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 96) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,92(t, J = 7,4Hz, 3H), 1,30~1,38(m, 1H), 1,57~1,64(m, 1H), 3,74(d, J = 9,2Hz, 1H), 4,80(br s, 2H), 5,40~5,50(m, 2H), 7,17~7,34(m, 3H)

15

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

20

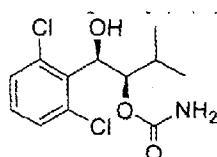


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 97) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,00(t, J = 7,2Hz, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

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

35



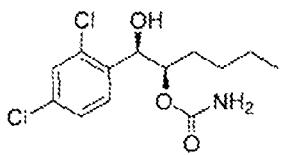
40

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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,00(t, J = 7,2Hz, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,16~7,33(m, 3H)

Ejemplo 52: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-(R)-1-hidroxihexil-(R)-2-carbamato52

50



55

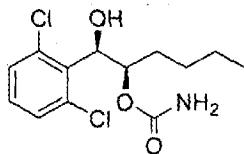
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 99) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,89(t, J = 3,6Hz, 3H), 1,28~1,42(m, 4H), 1,52~1,59(m, 1H), 1,64~1,71(m, 1H), 2,98(d, J = 5,6Hz, 1H), 4,67(br s, 2H), 4,96~5,00(m, 1H), 5,17(t, J = 5,6Hz, 1H), 7,30~7,49(m, 3H)

65

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

5

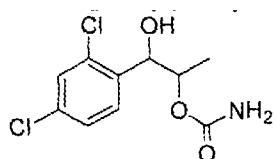


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 100) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,84(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,20~1,35(m, 4H), 1,36~1,41(m, 1H), 1,59-1,63(m, 1H), 3,71(d, J = 10,0Hz, 1H), 4,74(br s, 2H), 5,40~5,44(m, 1H), 5,52~5,57(m, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

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

20

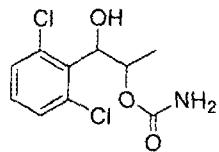


25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 101) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 60~90 %).

30 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,22(d, J = 6,4Hz, 3H), 4,16(br t, 1H) 4,96(br t, 3H), 5,07(t, J = 4,8Hz, 1H), 7,23~7,52(m, 3H)

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

35

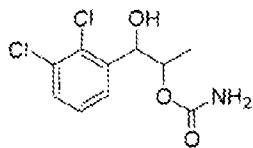


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 102) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento 60~90 %).

45 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,15(d, J = 6,4Hz, 3H), 3,66(d, J = 9,2Hz, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, J = 9,0Hz, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H),

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

50

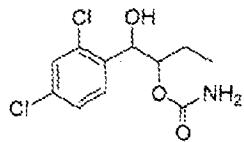


55 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,3-diclorofenil)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 103) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

60 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,15(d, J = 6,4Hz, 3H), 3,66(d, J = 9,2Hz, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,43(t, J = 9,0Hz, 1H), 5,62~5,69(m, 1H), 7,18~7,22(m, 3H),

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

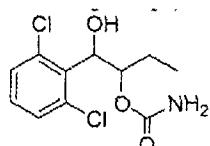
65



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

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

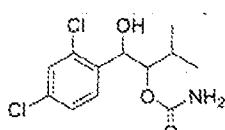
15 Ejemplo 58: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxibutil-2-carbamato(58)



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

25 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,92(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H), 1,30~1,38(m, 1H), 1,57~1,64(m, 1H), 3,74(d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,80(br s, 2H), 5,40~5,50(m, 2H), 7,17~7,34(m, 3H)

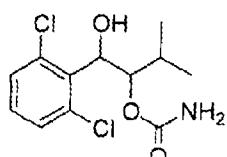
30 Ejemplo 59: Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato(59)



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

45 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,30~7,50(m, 3H)

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



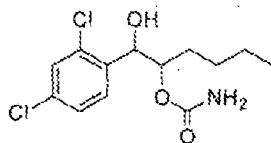
55 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-3-metil-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 107) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 60~90 %).

60 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1,00(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 1,73~1,79(m, 1H), 3,67~3,69(m, 1H), 4,85(br s, 2H), 5,40~5,43(m, 1H), 5,49~5,54(m, 1H), 7,16~7,33(m, 3H)

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

65

5

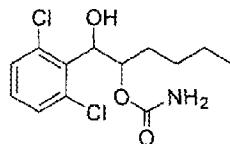


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 108) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento 60~90 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,89(t, J = 3,6Hz, 3H), 1,28~1,42(m, 4H), 1,52~1,59(m, 1H), 1,64~1,71(m, 1H), 2,98(d, J = 5,6Hz, 1H), 4,67(br s, 2H), 4,96~5,00(m, 1H), 5,17(t, J = 5,6Hz, 1H), 7,30~7,49(m, 3H)

15 Ejemplo 62: Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato(62)

20

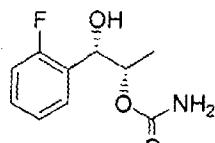


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2,6-diclorofenil)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)hexano (Ejemplo de preparación 109) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento 60~90 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0,84(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,20~1,35(m, 4H), 1,36~1,41(m, 1H), 1,59~1,63(m, 1H), 3,71(d, J = 10,0Hz, 1H), 4,74(br s, 2H), 5,40~5,44(m, 1H), 5,52~5,57(m, 1H), 7,17~7,35(m, 3H)

30 Ejemplo 63: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato(63)

35

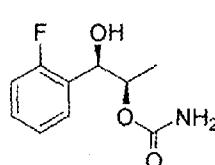


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-fluorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 110) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,8 g, rendimiento 60~90 %).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,19(d, J=5,2Hz, 3H), 2,93(d, J=4,4Hz, 1H), 4,71(br s, 2H), 4,99~5,06(m, H), 7,04~7,48(m, 4H)

Ejemplo 64: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato(64)

50



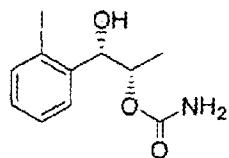
55 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-fluorofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 111) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,6 g, rendimiento 60~90 %).

60 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,19(d, J=5,2Hz, 3H), 2,93(d, J=4,4Hz, 1H), 4,71(br s, 2H), 4,99~5,06(m, H), 7,04~7,48(m, 4H)

Ejemplo 65: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato(65)

65

5

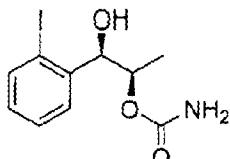


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 112) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener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

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,27(d, J=6,4Hz, 3H), 3,09(br s, 1H), 4,83(br s, 2H), 5,00~5,10(m, 2H), 7,00~7,76(m, 4H)

15 Ejemplo 66: Síntesis de 1-(2-yodofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato(66)

20

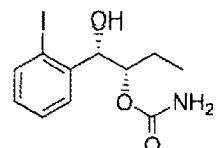


25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-yodofenil)-(R,R)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 113) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 60~90 %).

30 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,27(d, J=6,4Hz, 3H), 2,95(d, J=3,6Hz, 1H), 4,73(br s, 2H), 5,01~5,11(m, 2H), 7,01~7,86(m, 4H)

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

35



40

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método como se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-yodofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)butano (Ejemplo de preparación 114) en lugar de 1-(2-clorofenil)-(S,S)-1,2-(Bis-trimetilsilaniloxi)propano (Ejemplo de preparación 69) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento 60~90 %).

45 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1,27(d, J=6,4Hz, 3H), 3,09(br s, 1H), 4,83(br s, 2H), 5,00~5,10(m, 2H), 7,00~7,76(m, 4H)
Los compuestos 1 a 67 producidos en los Ejemplos 1 a 67 se resumieron en la siguiente Tabla 2.

(Tabla 2) Compuestos 1 a 67 que tienen la estructura de Fórmula química 1 donde 'A' es un derivado de carbamoilo y 'B' es H

Núm.	X	n (posición)	1 ^{er} Quiral	2 ^{do} Quiral	R ¹	A		B
						A = derivado de carbamoilo 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
5	18	Cl	1(2-)	S	S	Me	Ciclopropilo	H
	19	Cl	1(2-)	S	S	Me	Ciclohexilo	H
	20	Cl	1(2-)	S	S	Me	Bencilo	H
	21	Cl	1(2-)	S	S	Me	Biciclo[2.2.1]heptano	H
10	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
15	28	Cl	1(2-)	R	R	Me	Biciclo[2.2.1]heptano	H
	29	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	Me	Me	H

Ejemplo 68: El modelo de convulsiones inducidas químicamente

20 Se usó picrotoxina (PIC) para inducir convulsiones conductuales en los experimentos. Para estos estudios se usaron ratas Sprague-Dawley machos o ratones ICR (adquiridos a Orient Bio Inc. Corea) con un peso corporal de 100-130 g (ratas) o de 19~26 g (ratones). Los materiales de prueba se administraron por vía intraperitoneal (ip) en un volumen de 4 ul/g (ratas) o 10 ul/g (ratones) de peso en ratas o ratones, respectivamente. Se evaluaron los efectos farmacológicos de los materiales de prueba para comparar grupos de prueba ($n=6$) con un grupo de control ($n=6$). Al grupo de control se le administró únicamente el vehículo. El momento máximo se determinó mediante la administración de una dosis aleatoria del material de prueba durante 0,5, 1, 2 y 4 horas. El momento en que se produce la máxima protección se definió como el momento máximo y la ED50 se determinó mediante la administración de otras dosis en el momento máximo. El Químico (PIC) se disolvió en solución salina al 0,9% y se administró por vía subcutánea (s.c.) en su CD97 (dosis convulsiva del 97 %), la dosis del Químico (PIC) que produjo convulsiones clónicas en el 97 % en un pliegue suelto de piel en la línea media del cuello en un volumen de 2 ul/g (ratas) o 10 ul/g (ratones) de peso corporal. A continuación, los animales fueron transferidos a jaulas de observación y observados continuamente durante 45 minutos (PIC). Se produjeron convulsiones clónicas en aproximadamente el 97 % del grupo de control. La protección se definió como una ausencia completa de convulsiones clónicas durante el período de observación de 30 minutos o 45 minutos. La dosis efectiva del compuesto necesaria para proteger contra crisis convulsivas generalizadas al 50 % de los controles (es decir, ED50) se determinó mediante análisis log probit mediante el uso del programa informático SPSS (SPSS Inc.). Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 1. (Referencia; White H.S., J.H. Woodhead, K.S. Wilcox, J.P. Stables, H.J. Kupferberg, y H.H. Wolf. General Principles; Discovery and Preclinical Development of Antiepileptic Drugs. En: R.H. Levy, R.H. Mattson, B.S. Meldrum, y E. Perucca, eds. Antiepileptic Drugs, 5ta Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: págs. 36-48.)

40 (Tabla 4) Resultados de la medición de la actividad contra crisis convulsivas generalizadas de los compuestos en los animales de prueba (ratones)

	Número del compuesto.	PIC(ip)	
		ED50(mg/kg)	Tiempo máximo(h)
45	1	18,2	2
	2	50 ^a (16,7 %)	
	3	10 ^a (50 %)	-
	4	30 ^a (100 %)	-
50	6	50 ^a (66,7 %)	-
	8	50 ^a (33,3 %)	-
	9	50 ^a (16,7 %)	-
	12	50 ^a (16,7 %)	-
	13	50 ^a (16,7 %)	-
55	14	50 ^a (16,7 %)	-
	15	50 ^a (50 %)	-
	23	50 ^a (16,7 %)	-
	29	50 ^a (33,3 %)	-
	30	50 ^a (16,7 %)	-
60	31	50 ^a (16,7 %)	-
	36	50 ^a (50 %)	-
	37	23,4	0,25
	38	50 ^a (50 %)	-
	39	50 ^a (66,7 %)	-
65	40	50 ^a (66,6 %)	-
	43	50 ^a (16,6 %)	-

44	50 ^a (16,6 %)	-
46	50 ^a (33,3 %)	-
63	60 ^a (33,3 %)	-
65	50 ^a (100 %)	-
67	50 ^a (83,3 %)	-

a: Cantidad de inyección(mg/kg),
% = el porcentaje de actividad en comparación con el vehículo únicamente, respectivamente.

Ejemplo 69: Modelo de rata de múltiples impactos de EI (espasmos infantiles).

En este estudio se usaron crías macho de ratas Sprague-Dawley con embarazo programado (Nara Biotech, Seúl, Corea). La preparación de los animales y los procedimientos quirúrgicos fueron los descritos anteriormente (Scantlebury y otros, 2010). En el día postnatal 3 (PN3) se infundieron doxorrubicina (intracerebroventricular derecho) y lipopolisacárido (intraparietal derecho) de forma estereotáctica, en anestesia con isoflurano. En PN4, las ratas se separaron para el monitoreo por video como se describe (Scantlebury y otros, 2010). La sesión de monitoreo consistió en 1 hora antes de la inyección y 5 horas después de la inyección. Los materiales de prueba se administraron por vía subcutánea en un volumen de 10 ul/g de peso. Se consideraron espasmos conductuales los movimientos repentinos y sincrónicos de gran amplitud de todas las extremidades y el cuerpo en una postura de flexión o extensión. Se excluyeron los eventos de flexión o extensión que tenían movimientos asincrónicos de las extremidades o que aparecieron como un intento del cachorro de repositionarse para minimizar los eventos falsos positivos (Referencia; Scantlebury M.H., Galanopoulou A.G., Chudomelova L., Raffo E., Betancourt D. y Moshe S.L. (2010). A model of symptomatic infantile spasm syndrome. Neurobiol. Dis. 37: 604-612./Ono T., Moshe S.L. y Galanopoulou A.G. (2011). Carisbamate acutely suppresses spasm in a rat model of symptomatic infantile spasms. Epilepsia 52: 1678-1684.) El resultado de la prueba se muestra en la Figura 1 y la Tabla 5.

Se proporcionan mamíferos no humanos tratados con doxorrubicina, lipopolisacárido (LPS) y p-clorofenilalanina (PCPA), donde el mamífero exhibe un síntoma característico de espasmos infantiles. También se proporcionan métodos para hacer que un mamífero no humano presente un síntoma de espasmos infantiles. Adicionalmente, se proporcionan métodos para evaluar el potencial de un compuesto para atenuar un síntoma de espasmos infantiles.

(Tabla 5) Resultados de medición de la actividad contra espasmos infantiles resistentes a la ACTH (hormona adrenocorticotrópica) de los compuestos en los animales de prueba (ratas)

Compuesto (Ejemplo) núm.	EI resistente a ACTH (ip)	
	ED50(mg/kg)	Tiempo máximo(h)
1	19,8	1
2	60 ^a (65,9 %)	1
3	60 ^a (34 %)	3
4	60 ^a (24,3 %)	3
6	60 ^a (76,2 %)	3
15	60 ^a (67,44 %)	2
36	60 ^a (37,5 %)	3
37	60 ^a (83,8 %)	3
46	60 ^a (78 %)	3
47	60 ^a (91 %)	3
65	60 ^a (92,1 %)	3
67	60 ^a (81,1 %)	2

a: Cantidad de inyección (mg/kg),
Protección% (6 ratones), %= el porcentaje de actividad en comparación con el vehículo solamente, respectivamente.

Ejemplo 70: Prueba de convulsiones clónicas mínimas (6Hz)

Algunos AED clínicamente útiles son inefectivos en las pruebas estándar MES y scPTZ, pero aún tienen actividades anticonvulsivas *in vivo*. Para identificar posibles AED con este perfil, los compuestos pueden probarse en la prueba de convulsiones clónicas mínimas (6Hz o "psicomotora") (Barton y otros, 2001). Al igual que la prueba de electroshock máximo (EMS), la prueba de convulsiones clónicas mínimas (6Hz) se usa para evaluar la eficacia de un compuesto contra convulsiones inducidas eléctricamente, pero usa una frecuencia más baja (6Hz) y una duración de estimulación más larga (3 s).

El compuesto de prueba se administra previamente a los ratones mediante inyección i.p. En distintos momentos, se somete a ratones individuales (cuatro por punto de tiempo) a una corriente suficiente suministrada a través de electrodos corneales para provocar una convulsión psicomotora en el 97 % de los animales (32 mA o 44 mA durante 3 s) (Toman y otros, 1952). Los ratones no tratados mostrarán convulsiones caracterizadas por una fase clónica mínima seguida de comportamientos estereotipados y automatistas descritos originalmente como similares al aura de pacientes humanos con convulsiones parciales. Los animales que no mostraban este comportamiento se

consideraban protegidos. La prueba puede evaluarse cuantitativamente al medir la respuesta a dosis variables en un momento determinado de efecto máximo (TPE).

5 Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 6 (Referencia; Barton M.E., Klein B.D., Wolf H.H. y White H.S. (2001). Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. Epilepsy Res. 47: 217-227./Toman J.E., Everett G.M. y Richards R.K. (1952). The search for new drugs against epilepsy. Tex. Rep. Biol. Med. 10: 96-104.)

10 (Tabla 6): Resultados de la medición de la convulsión inducida a 6 Hz de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato (Compuesto 1) en la prueba(ratones)

Ensayo	6Hz		
	32mA	44mA	Tiempo máximo(h)
ED50(mg/kg)	14,6	13,66	0,25

15 Ejemplo 71: Modelo de estado epiléptico inducido por litio-pilocarpina

Estudio de prevención

20 Para estos estudios se usaron ratas Sprague-Dawley macho (adquiridas a Orient Bio Inc. Corea) con un peso corporal de 200-230 g y se alojaron de 4-5 ratas por jaula durante 4-5 días. El día anterior al estado epiléptico (EE), las ratas recibieron 127 mg/kg de cloruro de litio (Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) por vía intraperitoneal (i.p.). Aproximadamente 18-20 horas después de este tratamiento, las ratas recibieron 43 mg/kg de pilocarpina (Sigma) por vía intraperitoneal. Se administró una inyección i.p. de 2 mg/kg de metil-escopolamina (Sigma) 30 minutos antes de la pilocarpina para bloquear los efectos del agonista muscarínico sobre los receptores colinérgicos periféricos. El fármaco de prueba se administró por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 2 ul/g de peso corporal. Se evaluaron los efectos farmacológicos de todos los materiales de prueba para comparar los grupos de prueba (n=6) con un grupo de control (n=6). Al grupo de control se le administró únicamente el vehículo. El momento máximo se determinó mediante la administración de una dosis aleatoria del material de prueba durante 0,5, 1, 2 y 4 horas. El momento en el que se obtuvo la máxima protección se definió como el momento pico y la DE50 se determinó mediante la administración de otras dosis en el momento máximo. A continuación, los animales fueron trasladados a jaulas de observación y observados de forma continua durante 90 minutos. La actividad convulsiva se produjo en aproximadamente el 95 % del grupo de control. La protección se definió como una ausencia completa de convulsiones de grado 4-5 según la escala de Racine (Racine, 1972) durante el período de observación de 90 minutos. La dosis efectiva del compuesto necesaria para proteger contra las convulsiones al 50 % de los controles (es decir, ED50) se determinó mediante análisis log probit mediante el uso del programa informático SPSS (SPSS Inc.). Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 6.

Estudio de intervención

40 Para estos estudios se usaron ratas Sprague-Dawley macho (adquiridas a Orient Bio Inc. Corea) con un peso corporal de 200-230 g y se alojaron de 4-5 ratas por jaula durante 4-5 días. El día anterior a la EE, las ratas recibieron 127 mg/kg de cloruro de litio (Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) por vía intraperitoneal (i.p.). Aproximadamente 18-20 horas después de este tratamiento, las ratas recibieron 43 mg/kg de pilocarpina (Sigma) por vía intraperitoneal. Se administró una inyección i.p. de 2 mg/kg de metil-escopolamina (Sigma) 30 minutos antes de la pilocarpina para bloquear los efectos del agonista muscarínico sobre los receptores colinérgicos periféricos. Se estudiaron los efectos de los compuestos disueltos en 30 % de polietilenglicol 400 (Acros Organics, Geel, Bélgica) 20 % de Tween80 en distintos momentos o 30 minutos después de la aparición de la primera convulsión motora o inicio de EE. El fármaco se administró intraperitonealmente en un volumen de 2 ul/g de peso corporal. Se evaluaron los efectos farmacológicos para comparar los grupos de prueba con un grupo de control (n=8). Al grupo de control se le administró únicamente el vehículo. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 8(Referencia; Racine R.J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation: II Motor seizure. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 32: 281-294.)

(Tabla 7) Resultados de la medición del estado epiléptico inducido por litio-pilocarpina de compuestos en la prueba de prevención (ratas)

Compuesto (Ejemplo) númer.	Efecto terapéutico	
	Prevención(rata, ip)	
	ED50(mg/kg)	Tiempo máximo(h)
1	18,0	2
2	71,9	0,5
3	31,7	0,5
4	ª60 (50 %)	-
6	ª60 (100 %)	-
8	ª60 (83,3 %)	-
9	ª60 (83,3 %)	-
25	ª60 (100 %)	-

29	^a 60 (100 %)	-
30	^a 73,6 (50 %)	-
32	^a 60 (100 %)	-
36	^a 73,6 (100 %)	-
37	^a 35 (100 %)	-
38	^a 73,6 (100 %)	-
42	^a 60 (83,3 %)	-
46	^a 60 (66,7 %)	-
63	49,3	0,25
65	15,3	2
67	28,2	0,5

a: Cantidad de inyección (mg/kg),

Protección % = el porcentaje de actividad de prevención en comparación con el vehículo solamente, respectivamente.

(Tabla 8) Resultados de la medición del estado epiléptico inducido por litio-pilocarpina de compuestos en la prueba de intervención (ratas)

Compuesto (Ejemplo) núm.	Intervención(rata, iv)	
	ED50(mg/kg)	
1	22,6	
2	^a 46 (50 %)	
3	^a 46 (83,3 %)	
4	^a 46 (100 %)	
5	^a 46 (66,7 %)	
6	^a 46 (100 %)	
8	^a 46 (50 %)	
9	^a 46 (66,7 %)	
15	^a 46 (100 %)	
16	^a 46 (100 %)	
18	^a 46 (66,7 %)	
23	^a 46 (100 %)	
25	^a 46 (100 %)	
30	^a 46 (83,3 %)	
31	^a 46 (100 %)	
32	^a 46 (100 %)	
36	^a 46 (66,7 %)	
37	^a 46 (100 %)	
38	^a 46 (50 %)	
40	^a 46 (100 %)	
42	^a 46 (66,7 %)	
43	^a 46 (16,7 %)	
44	^a 46 (83,3 %)	
45	^a 46 (33,3 %)	
46	^a 46 (50 %)	
63	^a 46 (50 %)	
65	^a 46 (100 %)	
67	^a 46 (100 %)	

a: Cantidad de inyección (mg/kg),

Protección% = el porcentaje de actividad de prevención en comparación con el vehículo solamente, respectivamente.

Prueba de PTZ (pentilenotrazol)

Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes Tablas 8 y 9. En este experimento, se administró por vía intraperitoneal u oral a animales de prueba (ratón; ICR y ratas; SD); los animales experimentales, ratas SD macho, se compraron a OrientBio o Nara Biotech, Corea, y se alojaron de 4-5 ratones por jaula durante 4-5 días. El intervalo de peso corporal de los ratones se usó entre 19 y 26 gramos y el intervalo de peso corporal de las ratas se usó entre 100 y 130 gramos. Después del tiempo máximo (0,5, 1, 2 y 4 horas) desde la administración, se administró PTZ (Pentilenetetrazol) por vía subcutánea en la concentración capaz de inducir el 97 % de convulsiones intermitentes (ratones y ratas: 90-110 mg/kg de peso corporal, 2 μ g/g). Si no se observa una convulsión clónica durante al menos 3 segundos en el animal al que se le administró PTZ, puede considerarse que el compuesto de prueba tiene actividad contra crisis no convulsivas. La dosis efectiva media (ED50) se determina mediante el uso de 6 animales por concentración (tres concentraciones diferentes en total) y se calcula mediante el método log-probit de Litchfield y Wicoxon, que es una relación dosis-respuesta. Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes Tablas 9 y 10.

ES 2 998 534 T3

(Tabla 9) Resultados de la medición de la actividad contra crisis no convulsivas de los compuestos en los animales de prueba (ratones)

Número del compuesto.	Prueba de PTZ (ip) en ratones	
	ED50(mg/kg)	Tiempo máximo (h)
1	15,8	2
2	38,8	0,5
3	15,3	0,5
4	26,7	0,5
5	15,0	0,5
6	17,9	0,5
8	^a 20,4 (50 %)	-
9	^a 20,4 (33,3 %)	-
12	^a 20,4 (33,3 %)	-
13	^a 20,4 (50 %)	-
14	^a 20,4 (16,7 %)	-
23	^a 20,4 (50 %)	-
25	^a 20,4 (66,7 %)	-
29	^a 20,4 (33,3 %)	-
30	^a 20,4 (33,3 %)	-
31	^a 20,4 (83,3 %)	-
32	^a 20,4 (16,7 %)	-
36	^a 20,4 (33,3 %)	-
37	25,7	0,25
38	^a 20,4 (50 %)	-
39	24,3	0,5
40	^a 20,4 (33,3 %)	-
42	^a 20,4 (50 %)	-
44	^a 20,4 (33,3 %)	-
45	^a 20,4 (16,7 %)	-
46	^a 20,4 (50 %)	-
63	^a 20,4 (50 %)	-
65	^a 20,4 (100 %)	-
67	23,1	0,5

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

*: Tiempo máximo (h)

(Tabla 10) Resultados de la medición de la actividad contra crisis no convulsivas de los compuestos en los animales de prueba(ratas)

Número del compuesto.	Prueba de PTZ (ip) en ratas	
	ED50 (mg/kg)	*
2	51,9('1)	
3	18,9('0,5)	
4	^b 30 (50 %)	
6	^b 30 (50 %)	
15	^b 25 (33,3 %)	
16	^b 30 (33,3 %)	
18	^b 30 (16,7 %)	
37	^b 30 (50 %)	
43	^b 25 (33,3 %)	
45	^b 50 (16,7 %)	
67	^b 30 (33,3 %)	

b: Cantidad de inyección (mg/kg), % de protección (Ratas), *: Tiempo máximo (h)

55

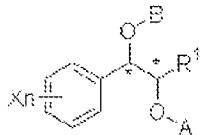
60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de una epilepsia pediátrica o un síndrome relacionado con la epilepsia pediátrica que comprende un compuesto de carbamato de fenilo representado por la Fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo:

10

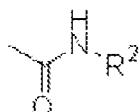


en donde,

15

X es un halógeno,
n, que significa el número de sustituyentes X, es un número entero de 1 a 5,
R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄,
A es un grupo carbamoilo representado por

20



25

B es hidrógeno, y
R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄, un grupo cicloalquilo de C₃-C₈ y grupo bencilo.

30

2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de carbamato de fenilo tiene forma de racemato, enantiómero, diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

35

3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es cloro, flúor, yodo o bromo; n es 1 o 2; y R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupo metilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclohexilo, grupo bicicloheptano y grupo bencilo.

4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de carbamato de fenilo se selecciona del grupo que consiste en:

40

1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-metilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-propilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-isopropilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-ciclopropilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-ciclohexilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-bencilcarbamato,
1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropil-2-N-biciclo[2,2,1]heptanocarbamato,
1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxibutil-2-carbamato,
1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxi-3-metil-butil-2-carbamato,
1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato,
1-(2,6-diclorofenil)-1-hidroxihexil-2-carbamato,
1-(2-fluorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
1-(2-yodofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato,
1-(2-yodofenil)-1-hidroxibutil-2-carbamato,
1-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxipropil-2-carbamato.

5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de carbamato de fenilo se selecciona del grupo que consiste en:

65

1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato,
1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato,

racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato,
 5 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato,
 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxibutil-(R)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butil-(S)-2-carbamato,
 10 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxi-3-metil-butil-(S)-2-carbamato y
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxi-3-metil-butil-(R)-2-carbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-metilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-propilcarbamato,
 15 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-isopropilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato,
 carbamato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclohexilo,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-metilcarbamato,
 20 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-propilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-isopropilcarbamato,
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato,
 carbamato de 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclohexilo,
 25 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-metilcarbamato y
 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-metilcarbamato
 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-propilcarbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-propilcarbamato,
 30 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-isopropilcarbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-isopropilcarbamato,
 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-ciclopropilcarbamato y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclopropilcarbamato,
 racemato de 1-(2-clorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-N-ciclohexilcarbamato
 35 y 1-(2-clorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-N-ciclohexilcarbamato,
 1-(2-fluorofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato,
 1-(2-fluorofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxipropil-(S)-2-carbamato,
 1-(2-yodofenil)-(R)-1-hidroxipropil-(R)-2-carbamato, y
 1-(2-yodofenil)-(S)-1-hidroxibutil-(S)-2-carbamato.

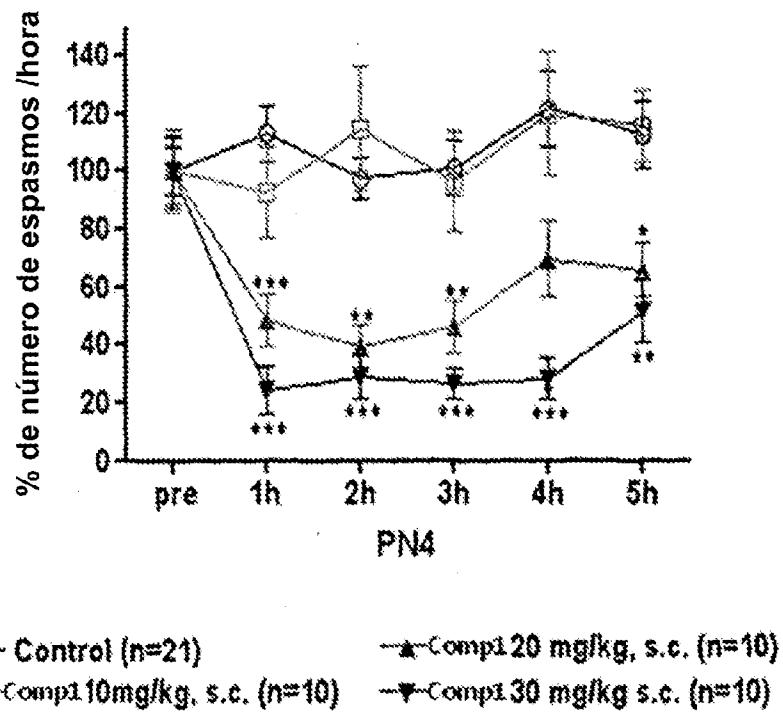
6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la epilepsia pediátrica o un síndrome relacionado con la epilepsia pediátrica se selecciona del grupo que consiste en epilepsia mioclónica benigna (BME), epilepsia mioclónica grave de la infancia en el límite (SMEB), epilepsia multifocal infantil grave (SIMFE) y epilepsia infantil intratable con convulsiones tónico-clónicas generalizadas (ICE-GTC), síndrome de Dravet (SD), epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI), convulsiones neonatales benignas, convulsiones familiares neonatales benignas, convulsiones neonatales diversas, convulsiones febres, encefalopatía epiléptica infantil temprana, encefalopatía mioclónica temprana, espasmo infantil, síndromes West, epilepsia mioclónica grave de la infancia, epilepsia mioclónica benigna de la infancia, epilepsia parcial benigna de la infancia, convulsión familiar infantil benigna, epilepsias parciales sintomáticas/criptogénicas, epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia con convulsiones mioclónico-astáticas (síndrome de Doose), Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landaw-Kleffner), epilepsia con punta-onda continua durante el sueño de ondas bajas, epilepsia con convulsiones gástricas y hamartoma hipotálámico, epilepsias parciales sintomáticas / criptogénicas y epilepsia de ausencia infantil.
 50

55

60

65

Figura 1

SIS (Modelo de múltiples impactos)

Los datos se representaron como media ±EEM. Los análisis estadísticos se realizaron mediante análisis multivariado y se continuó con HSD de Tukey (Control frente a grupo de tratamiento #1) como un análisis a posteriori mediante el uso de SPSS
 ***: p<0,001, **: p<0,01, *: p<0,05