

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 067**

51 Int. Cl.:

C07D 317/18 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2013 PCT/KR2013/005279**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13187727**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13803704 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2861571**

54 Título: **Compuesto de sulfamato de fenilalquilo y composición de relajante muscular que comprende el mismo**

30 Prioridad:

15.06.2012 US 201261660064 P

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

02.10.2017

73 Titular/es:

**BIO-PHARM SOLUTIONS CO., LTD. (100.0%)
B1F D1 Bldg. Advanced Institute of Convergence
Technology 145 Gwanggyo-ro Yeongtong-gu
Suwon-si, Gyeonggi-do 443-270, KR**

72 Inventor/es:

CHOI, YONG MOON

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 635 067 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

Compuesto de sulfamato de fenilalquilo y composición de relajante muscular que comprende el mismo

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de sulfamato de fenilalquilo, una relajación muscular y un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el espasmo muscular.

Descripción de la técnica relacionada

La miotonía o espasmo se observa frecuentemente como una secuela de lesiones en la cabeza y es difícil de tratar.

- 10 La miotonía es una de las disfunciones del músculo esquelético resultante de un aumento del tono muscular y está provocada por un daño en el sistema nervioso central debido a una herida y a otras causas diversas. Las causas del tono muscular son una postura anómala, fatiga, un cambio degenerativo en la columna vertebral, etc. Y la miotonía puede ser provocada por una de diversas causas, incluyendo espasticidad del músculo esquelético y parálisis espástica, lo que provoca un serio obstáculo para la vida cotidiana. En particular, la parálisis espástica implica síntomas, tales como tensión de manos y pies, rigidez, dificultad al caminar, etc., y provoca un serio obstáculo para la vida diaria. Los relajantes musculares que actúan de un modo central bloquean receptores relacionados con la excitación de la función del músculo esquelético o excitan receptores relacionados con la inhibición de la función del músculo esquelético, para relajar el tono muscular o disminuir la función de reflexión excesivamente activada, provocando así la relajación del músculo. Los relajantes musculares que actúan de un modo central pueden incluir metocarbamol, clormezanona, carisoprodol, eperisona, phenprobamide, etc. Sin embargo, estos fármacos actúan sobre interneuronas de la médula espinal para inhibir la monosinapsis y la polisínapsis, y por tanto tienen efectos secundarios, incluyendo depresión del sistema nervioso central y debilidad muscular.

- 25 La Patente de Estados Unidos N.º 3.313.692 describe compuestos de carbamato racémico útiles como fármacos del sistema nervioso central con efectos secundarios significativamente disminuidos. La Patente de Estados Unidos N.º 2.884.444, la Patente de Estados Unidos N.º 2.937.119 y la Patente de Estados Unidos N.º 3.265.727 describen compuestos de dicarbamato útiles como fármacos del sistema nervioso central y el dicarbamato de N-isopropil-2-metil-2-propil-1,3-propanodiol descrito en la Patente de Estados Unidos N.º 2.937.119 se lanzó al mercado como un relajante muscular con el nombre de producto de Soma. Los relajantes musculares se usan como un agente para mejorar los síntomas, incluyendo hernia de un disco intervertebral relacionada con espasmo muscular que está implicado en enfermedades del músculo esquelético, y trastornos vasculares de la médula espinal, parálisis espástica de la médula espinal, espondilosis cervical, parálisis cerebral, secuelas de lesiones (lesiones en la médula espinal, lesiones en la cabeza), degeneración espinocerebelar, etc., y los relajantes musculares también se usan como un adyuvante para agentes anestésicos.

- 35 En el documento US 4.591.601 se describen sulfamatos que se ha descubierto que muestran actividad anticonvulsiva y por tanto son útiles en el tratamiento de afecciones, tales como la epilepsia. En el documento US 5.025.031 se describen sulfamatos para tratar las convulsiones. En el documento US 4.792.569 se describen sulfamatos usados como anticonvulsivos y en el tratamiento de la epilepsia.

- 40 A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones y patentes y las citas se proporcionan entre paréntesis. Las divulgaciones de estas publicaciones y patentes en su totalidad se incorporan en el presente documento por referencias en esta solicitud para describir por completo esta invención y el estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

Sumario de la invención

- 45 El presente inventor ha realizado estudios intensivos para desarrollar un nuevo relajante muscular con excelente actividad y baja toxicidad, que pueda aplicarse al tratamiento eficaz de diversas enfermedades asociadas con el espasmo muscular. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que los derivados de sulfamato de fenilalquilo representados por la fórmula 1 anterior proporcionan una actividad de relajación muscular altamente potenciada con efectos secundarios significativamente disminuidos.

En consecuencia, es un objeto de esta invención proporcionar nuevos derivados de sulfamato de fenilalquilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Es otro objeto de esta invención proporcionar un método para la relajación muscular.

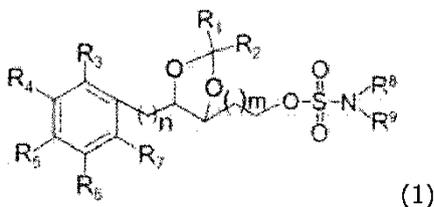
- 50 Es otro objeto más de esta invención proporcionar un compuesto para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el espasmo muscular.

Es otro objeto más de esta invención proporcionar una composición para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el espasmo muscular.

Otros objetos y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada junto con los dibujos y las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

5 En un aspecto de esta invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en la que R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ y un grupo arilo C₆-C₁₀, o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₅-C₆; cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C₁-C₅, un grupo nitro y un grupo amina no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₃; cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃; cada uno de n y m es independientemente un número entero de 0-2.

15 El presente inventor ha realizado estudios intensivos para desarrollar un nuevo relajante muscular con excelente actividad y baja toxicidad, que pueda aplicarse al tratamiento eficaz de diversas enfermedades asociadas con el espasmo muscular. Como resultado, el presente representado por la fórmula 1 anterior proporciona una actividad de relajación muscular altamente potenciada con efectos secundarios significativamente disminuidos.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena lineal o ramificada de un grupo hidrocarburo saturado, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo y pentilo. "Grupo alquilo C₁-C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo con un número de carbonos de 1-5.

20 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos de carbono, monocíclicos o policíclicos, total o parcialmente insaturados que tienen aromaticidad. El grupo arilo de la presente invención es preferiblemente monoarilo o biarilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo saturado monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno.

25 De acuerdo con una realización concreta, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ y un grupo fenilo o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₅-C₆, y en el que R¹ y R² no son hidrógeno al mismo tiempo.

30 De acuerdo con una realización concreta, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, yodo, un grupo alquilo C₁-C₃, un grupo nitro y un grupo amina no sustituido o sustituido con metilo.

De acuerdo con una realización concreta, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

De acuerdo con una realización concreta, n y m son cada uno independientemente un número entero de 0-1.

De acuerdo con una realización más concreta, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 35 (1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (4) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (4) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 40 (6) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (7) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (8) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (9) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (10) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 45 (11) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (12) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (13) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (14) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

- (15) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (16) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (17) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 5 (18) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (19) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (20) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (21) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (22) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (23) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 10 (24) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (26) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (27) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (28) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 15 (29) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (30) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (31) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (33) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (34) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 20 (35) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (36) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (37) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (38) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (39) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 25 (40) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (41) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (42) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 30 (45) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (46) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (47) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (48) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (49) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 35 (50) metilsulfamato de (5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (51) sulfamato de (5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (52) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (53) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 40 (55) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (56) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (57) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 (58) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)etilo;
 (59) sulfamato de (5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 45 (60) sulfamato de (5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (61) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (62) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (63) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 50 (65) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 (66) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 (67) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (68) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (69) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 55 (70) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 (71) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (72) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (73) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (74) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 60 (75) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (76) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (77) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo; y
 (78) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo.

De acuerdo con una realización más concreta, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 5 (5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 10 (54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo; y
- (64) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

De acuerdo con una realización concreta, el compuesto está en forma de racemato, enantiómero, diastereómero, una mezcla de enantiómero o una mezcla de diastereómero.

Como se ve en los Ejemplos, los presentes inventores han sintetizado los compuestos de diversas estereoquímicas y han investigado su actividad de relajación muscular mediante experimentos multilaterales.

- 15 El término "enantiómero", como se usa en el presente documento, se refiere a uno de los dos estereoisómeros que son imágenes especulares el uno del otro, que no son superponibles debido a la existencia de uno o más carbonos quirales. De acuerdo con una realización concreta, el enantiómero de la presente invención es uno en el que los carbonos quirales de C₄ y C₅ tienen una estereo configuración diversa.

- 20 El término "diastereómero", como se usa en el presente documento, se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros, que aparecen cuando dos o más estereoisómeros de un compuesto tienen configuraciones diferentes en uno o más (pero no todos) de los centro quirales equivalentes y por tanto no son imágenes especulares los unos de los otros.

El término "racemato", como se usa en el presente documento, se refiere a uno que tiene cantidades iguales de dos enantiómeros de estereo configuración diferente y carecen de actividad óptica.

- 25 Sería obvio para el técnico experto a partir de los Ejemplos posteriores que los compuestos de esta invención no se limitan a aquellos con la estereoquímica especificada.

De acuerdo con una realización concreta, la sal farmacéuticamente aceptable se produce haciendo reaccionar el compuesto con un ácido inorgánico, un ácido orgánico, un aminoácido, ácido sulfónico, un metal alcalino o un ion de amonio.

- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son aquellas no limitadas a, sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato sódico, fosfato, nitrato y carbonato; y sales con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido gentsísico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético y ácido acetilsalicílico (aspirina); o sales con aminoácidos, tales como glicina, alanina, valina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, ácido aspártico, glutamina, lisina, arginina, tirosina y prolina; sales con ácido sulfónico, tales como metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y toluenosulfonato; sales de metal mediante reacción con un metal alcalino, tal como sodio y potasio; o sales con ion de amonio.

- 40 En otro aspecto de esta invención, se proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la relajación muscular.

Como las descripciones comunes con respecto a los compuestos de esta invención se han mencionado anteriormente, estas se omiten aquí para evitar coincidencias excesivas.

- 45 De acuerdo con la presente invención, el presente inventor ha observado que la administración del compuesto de la presente invención aumentó significativamente la fuerza de agarre y el tiempo de residencia en la prueba de rotación Rotarod en ratones, sugiriendo que el compuesto de la presente invención puede usarse de un modo eficaz para mejorar la actividad de relajación muscular.

En otro aspecto más de esta invención, se proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el espasmo muscular.

- 50 Como se ha discutido, el compuesto de la presente invención tiene una actividad superior para la relajación muscular con baja toxicidad. Por lo tanto, este tiene potencial para desarrollarse como un agente terapéutico para prevenir y tratar diversas enfermedades asociadas con el espasmo muscular.

La expresión "enfermedad asociada con espasmo muscular", como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad o trastorno resultante del espasmo muscular provocado por una relajación disfuncional del músculo

o un tono muscular excesivo; o a una enfermedad o trastorno que induce el espasmo muscular.

Como se usa en el presente documento, "espasmo muscular" se usa de forma intercambiable con "miotonia".

De acuerdo con una realización concreta, la enfermedad asociada con el espasmo muscular se selecciona entre el grupo que consiste en hernia del disco intervertebral, trastornos vasculares de la médula espinal, parálisis espinal espástica, espondilosis cervical, parálisis cerebral, secuelas de lesiones en la médula espinal, secuelas de lesiones en la cabeza.

En otro aspecto más de esta invención, se proporciona una composición que comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el espasmo muscular.

Como las descripciones comunes con respecto al compuesto de esta invención y las enfermedades prevenidas o tratadas mediante el mismo se han mencionado anteriormente, estas se omiten aquí para evitar coincidencias excesivas.

La composición de esta invención puede proporcionarse en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente para mostrar y conseguir eficacias y actividades para prevenir, aliviar, tratar una enfermedad asociada con el espasmo muscular.

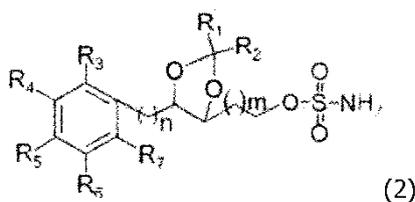
La composición farmacéutica de esta invención incluye un portador farmacéuticamente aceptable además del compuesto de ingrediente activo. El portador farmacéuticamente aceptable contenido en la composición farmacéutica de la presente invención, que se usa comúnmente en formulaciones farmacéuticas, incluye, pero no se limita a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábica, a, incluye lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábica, fosfato potásico, arginato, gelatina, silicato potásico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabes, metilcelulosa, metilhidroxi benzoato, propilhidroxi benzoato, talco, estearato de magnesio y aceites minerales. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente un lubricante, un humectante, un edulcorante, un agente saborizante, un emulsionante, un agente de suspensión y un conservante. En Remington's Pharmaceutical Sciences (19ª ed., 1995) pueden encontrarse detalles de formulaciones y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral, y en concreto, administrarse por vía parenteral. Para administración parenteral, esta puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica o intraarticular. Más concretamente, esta se administra por vía intramuscular o intraperitoneal.

Una cantidad de dosis adecuada de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dependiendo de los métodos de formulación farmacéutica, métodos de administración, la edad del paciente, el peso corporal, el sexo, el estado patológico, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, una velocidad de excreción y la sensibilidad para una composición farmacéutica usada. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse con una dosis diaria de 0,001-10000 mg/kg (peso corporal).

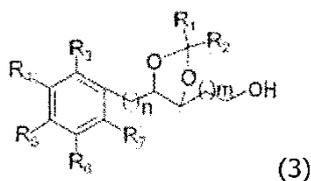
De acuerdo con las técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede formularse con un portador y/o vehículo farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente, proporcionando finalmente varias formas, que incluyen una forma de dosis unitaria y una forma multidosis. Los ejemplos no limitantes de las formulaciones incluyen, pero sin limitación, una solución, una suspensión o una emulsión en aceite o un medio acuoso, un elixir, un polvo, un gránulo, un comprimido y una cápsula, y pueden comprender adicionalmente un agente de dispersión o un estabilizante.

En otro aspecto más de esta invención, se proporciona un método para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula 2:



que comprende:

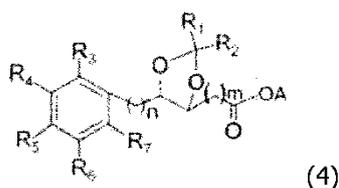
(a) realizar la sulfamación de un compuesto representado por la siguiente fórmula 3:



en la que R₁ a R₇, n y m son iguales a como se ha definido en la fórmula 1.

5 El término "sulfamación", como se usa en el presente documento, se refiere a una reacción en la que un grupo sulfamato se sustituye en un grupo hidroxilo de un alcohol. La sulfamación puede realizarse mediante diversos reactivos, incluyendo, pero sin limitación, isocianato de clorosulfonilo, sulfamida y cloruro de sulfurilo.

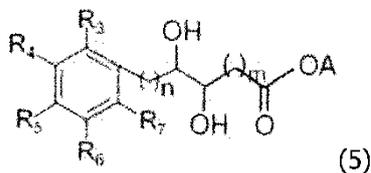
De acuerdo con una realización concreta, el método comprende además hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula 4:



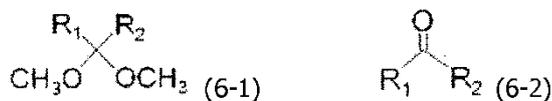
10 con un agente de reducción para formar el compuesto de fórmula 3 antes de la etapa (a), en la que R¹ a R⁷, n y m son iguales a como se ha definido en la fórmula 1 y, en la que A es alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃.

El agente de reducción se usa para la reducción del éster, de manera que se obtenga el compuesto de fórmula 3. Un ejemplo no limitante del agente de reducción es LiAlH₄, pero en la presente invención puede usarse cualquier agente de reducción que reduzca el éster para dar el alcohol primario.

15 De acuerdo con una realización más concreta, el método comprende además hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula 5:



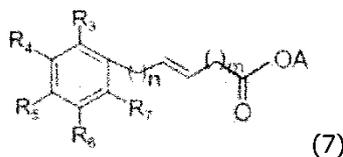
con un ácido y un compuesto representado por la siguiente fórmula 6-1 o fórmula 6-2 para formar el compuesto de fórmula 4:



20 en la que R₁ a R₇, n, m y A son iguales a como se ha definido en la fórmula 4.

El ácido de la presente invención se usa para protonaciones en grupos metoxi en el compuesto de fórmula 6-1 o en oxígeno de carbonilo en el compuesto de fórmula 6-2 de manera que el agua o los metanoles resultantes puedan quitarse bien cuando el diol del compuesto de fórmula 5 reaccione con el compuesto de fórmula 6-1 o 6-2.

25 De acuerdo con una realización incluso más concreta, el método comprende además realizar la dihidroxilación de un compuesto representado por la siguiente fórmula 7:

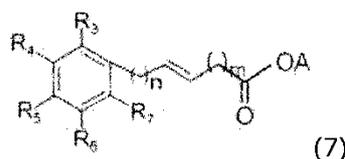


con un oxidante para formar el compuesto de fórmula 5, en la que R³ a R⁷, n, m y A son iguales a como se ha definido en la fórmula 4.

El término "dihidroxilación", como se usa en el presente documento, se refiere a una reacción en la que se añade un

oxidante a alquenos para formar dioles vecinales. En concreto, la dihidroxilación se realiza mediante adición *syn* de dos grupos hidroxilo a un alqueno. La dihidroxilación puede realizarse mediante un oxidante, incluyendo, pero sin limitación, OsO₄, K₂OsO₄ y KMnO₄.

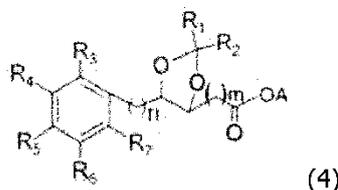
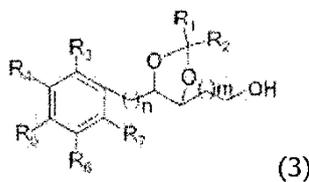
5 De acuerdo con una realización incluso más concreta, el método comprende además realizar la dihidroxilación de un compuesto representado por la siguiente fórmula 7:



con un oxidante para formar el compuesto de fórmula 5, en la que R³ a R⁷, n, m y A son iguales a como se ha definido en la fórmula 4.

10 El término "dihidroxilación", como se usa en el presente documento, se refiere a una reacción en la que se añade un oxidante a alquenos para formar dioles vecinales. En concreto, la dihidroxilación se realiza mediante adición *syn* o adición *anti* de dos grupos hidroxilo a un alqueno. La dihidroxilación puede realizarse mediante un oxidante, incluyendo, pero si limitación, OsO₄, K₂OsO₄, K₂CO₃ y KMnO₄.

En otro aspecto más de esta invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula 3 o 4:



15

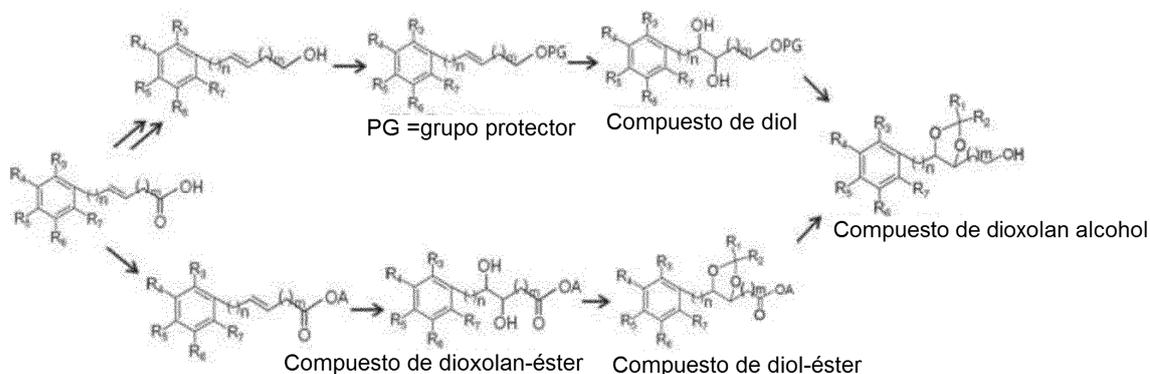
en la que R¹ a R⁷, n, m y A son iguales a como se ha definido anteriormente.

A continuación, la presente invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos. Sería obvio para los expertos en la materia que estos ejemplos están destinados a ser ilustrativos de un modo más concreto y que el alcance de la presente invención según se establece en las reivindicaciones adjuntas no está limitado a o por los ejemplos.

20

Ejemplos

[Fórmula de reacción 1] Síntesis de compuesto de dioxolan-alcohol



"PG = Protecting Group" = "PG = Grupo protector"

"Diol-compound" = "Compuesto de diol"

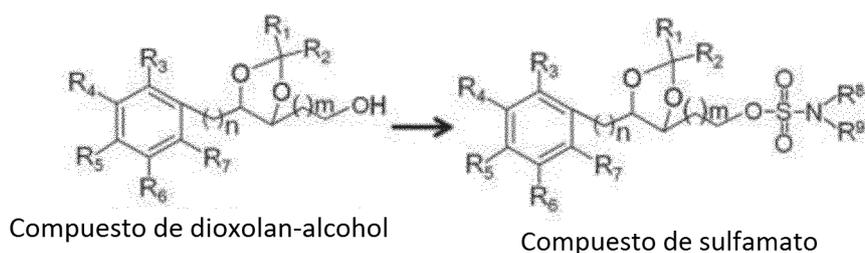
"Dioxolan-alcohol compound" = "Compuesto de dioxolan-alcohol"

"Diol-ester compound" = "Compuesto de diol-éster"

"Dioxolan-ester compound" = "Compuesto de dioxolan-éster"

- 5 Un compuesto de dioxolan-alcohol usado en la síntesis de un compuesto de sulfamato se sintetiza mediante dihidroxilación, condensación y una reacción de desprotección.

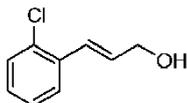
[Fórmula de reacción 2] Síntesis de compuesto de sulfamato



"Dioxolan-alcohol compound" = "Compuesto de dioxolan-alcohol"

- 10 "Sulfamate-compound" = "Compuesto de sulfamato"

Ejemplo de preparación 1: (E)-3-(2-Clorofenil)prop-2-en-1-ol

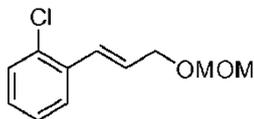


- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron ácido 2-clorocinámico (5 g, 7,3 mmol) y THF (20 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron trietilamina (4,2 ml, 30,1 mmol) y cloroformiato de etilo (2,88 ml, 30,1 mmol). La mezcla de reacción se precipitó en forma de un sólido de color blanco durante la agitación. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró con THF (sólido de color blanco + solución de color amarillo).

- 20 La solución de color amarillo se añadió gota a gota a borohidruro sódico (2,68 g, 142,3 mmol) en H₂O a 0 °C y se agitó durante 2 h, se inactivó con una solución 1 N de HCl. La mezcla de reacción se extrajo mediante EtOAc y se lavó con H₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2,96 g, 60~70 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (s, 1H), 4,39 (t, J = 4,0, 2H), 6,37 (dt, J = 5,6, 16,0, 1H), 7,03 (d, J = 16,0, 1H), 7,18~7,38 (m, 4H).

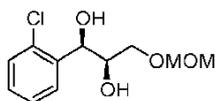
Ejemplo de preparación 2: (E)-1-Cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno



- 25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadieron (E)-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ol (2,96 g, 17,5 mmol, Ejemplo de preparación 1) y diclorometano (17,5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropilamina (6,1 ml, 35,1 mmol) y se agitó a 0 °C. Se añadió gota a gota metil clorometil éter (2,77 ml, 35,1 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución 1 N de NaOH, se extrajo mediante diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,43 g, 85~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,44 (s, 3H), 4,30 (dd, J = 8,0, 1,6, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,30 (1H, dt, J = 6,0, 16), 7,04 (d, J = 16,0, 1H), 7,20~7,57 (m, 4H).

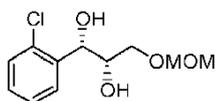
- 35 **Ejemplo de preparación 3: (1R,2R)-1-(2-Clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol**



Un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con 80 ml de alcohol tert-butílico, 80 ml de agua y $K_3Fe(CN)_6$ (15,93 g, 48,3 mmol), K_2CO_3 (6,7 g, 48,3 mmol), $(DHQD)_2$ -PHAL (0,12 g, 0,16 mmol), $K_2OSO_2(OH)_4$ (11,8 mg, 0,03 mmol) y metanosulfonamida (1,53 g, 16,1 mmol). Agitación a 0 °C. Se añadió inmediatamente (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benzeno (3,43 g, 16,1 mmol, Ejemplo de preparación 2) y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante una noche. Mientras la mezcla se agitaba a 0 °C, se añadió sulfito sódico sólido (Na_2SO_3 , 24,4 g, 193,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con el disolvente orgánico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KOH 2 N. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,31g, 75~90%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 1H).

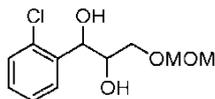
15 Ejemplo de preparación 4: (1S,2S)-1-(2-Clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó $(DHQ)_2$ -PHAL en lugar de $(DHQD)_2$ -PHAL, para obtener el compuesto del título. 3,1 g (75~90 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

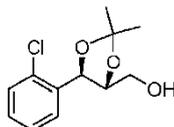
Ejemplo de preparación 5: 1-(2-Clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



Se disolvió (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benzeno (9,1 g, Ejemplo de preparación 2) en 45 ml de una mezcla de acetona/t-BuOH/ H_2O (5:1:1 v/v). A temperatura ambiente, se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (7,51 g) y OsO_4 (0,54 g) a la misma y se agitaron durante 2-3 horas. Cuando se completó la reacción, el producto obtenido se lavó con agua y cloruro de metileno (MC). Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (7,42g, 70~90%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

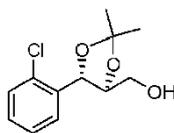
Ejemplo de preparación 6: ((4R,5R)-5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



A (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (3,31 g, 13,4 mmol, Ejemplo de preparación 3), se añadió diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (3,3 ml, 26,8 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (2 g, 10,7 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O , se extrajo con DCM y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,05g, 30~40%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

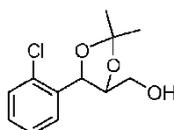
Ejemplo de preparación 7: ((4S,5S)-5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1S,2S)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 4) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 30~40 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,76~3,83 (m, 1H), 3,88~3,90 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

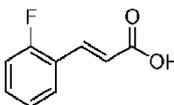
Ejemplo de preparación 8: (5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 5) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 30~40 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

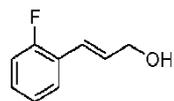
Ejemplo de preparación 9: Ácido (E)-3-(2-fluorofenil)-acrílico



20 Se añadió piperidina (247 mg, 2,90 mmol) a una solución agitada de ácido malónico (3,1 g, 29,00 mmol) y 2-fluoroaldehído (3 g, 24,17 mmol) en piridina a temperatura ambiente en una condición de atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente, después se inactivó con una solución de HCl. El residuo se trató con EA y H₂O. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EA. Los extractos combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,66g, 70~90%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,60 (d, J = 16,0, 1H), 7,24~7,50 (m, 3H), 7,66 (d, J = 16,0, 1H), 7,84 (t, J = 8,0, 1H).

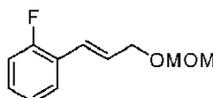
25 Ejemplo de preparación 10: (E)-3-(2-Fluorofenil)-prop-2-en-1-ol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó ácido (E)-3-(2-fluorofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 9) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (1,6 g, 30~40 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (s, 1H), 4,39 (t, J = 4,0, 2H), 6,34~6,41 (m, 1H), 7,00~7,38 (m, 4H).

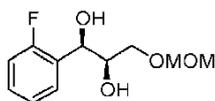
Ejemplo de preparación 11: (E)-1-Fluoro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 2, excepto porque se usó (E)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 10) en lugar de (E)-3-(2-clorofenil)-prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (2,23 g, 85~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,44 (s, 3H), 4,30 (dd, J = 1,6, 8,0, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,27~6,37 (m, 1H), 7,02~7,57 (m, 4H).

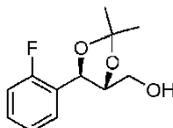
Ejemplo de preparación 12: (1R,2R)-1-(2-Fluorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-1-fluoro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benzeno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benzeno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,13 g, 75~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

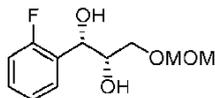
Ejemplo de preparación 13: ((4R,5R)-5-(2-Fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1R,2R)-1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 12) en lugar de (1R, 2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (1,73 g, 30~40 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

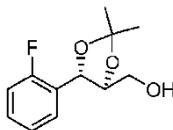
Ejemplo de preparación 14: (1S,2S)-1-(2-Fluorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 4, excepto porque se usó (E)-1-fluoro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benzeno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benzeno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,13 g, 75~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

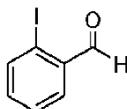
Ejemplo de preparación 15: ((4S,5S)-5-(2-Fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1S,2S)-1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 14) en lugar de (1R, 2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (1,73 g, 30~40 %).

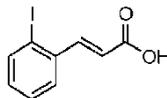
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 16: 2-Yodobencenoaldehído



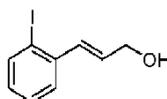
35 En un matraz, se disolvió 2-yodobencil alcohol (4 g, 17,09 mmol) en diclorometano (MC, 85 ml) y después se le añadió óxido de manganeso (MnO₂, 14,86 g, 170,92 mmol). El producto de reacción obtenido se agitó a reflujo. Cuando se completó la reacción, el producto de reacción obtenido se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró y se concentró usando Celite para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento 75~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30~7,99 (m, 4H), 10,10 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 17: Ácido (E)-3-(2-yodofenil)-acrílico

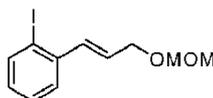
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 9, excepto porque se usó 2-yodobencenoaldehído (Ejemplo de preparación 16) en lugar de 2-fluoroaldehído, para obtener el compuesto del título (2,06 g, 70~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,60 (d, J = 16,0, 1H), 7,24~7,50 (m, 3H), 7,66 (d, J = 16,0, 1H), 7,84 (t, J = 8,0, 1H).

Ejemplo de preparación 18: (E)-3-(2-Yodofenil)-prop-2-en-1-ol

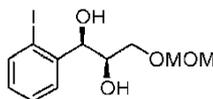
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó ácido (E)-3-(2-yodofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 17) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (1,08 g, 30~40 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (s, 1H), 4,39 (t, J = 4,0, 2H), 6,34~6,41 (m, 1H), 7,00~7,38 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 19: (E)-1-Yodo-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno

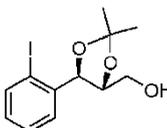
15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 2, excepto porque se usó (E)-3-(2-yodofenil)-prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 18) en lugar de (E)-3-(2-clorofenil)-prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (1,37 g, 85~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,44 (s, 3H), 4,30 (dd, J = 8,0, 1,6, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,27~6,34 (m, 1H), 7,02~7,57 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 20: (1R,2R)-1-(2-Yodofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol

25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-1-yodo-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 19) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (1,32 g, 75~90 %).

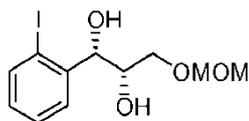
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 21: ((4R,5R)-5-(2-Yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1R,2R)-1-(2-yodofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 20) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (1,33 g, 30~40 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

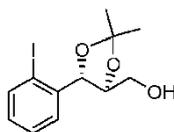
Ejemplo de preparación 22: (1S,2S)-1-(2-Yodofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 4, excepto porque se usó (E)-1-yodo-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 19) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (1,32 g, 75~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

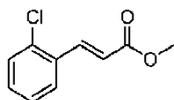
Ejemplo de preparación 23: ((4S,5S)-5-(2-Yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1S,2S)-1-(2-yodofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 22) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (1,33 g, 30~40 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

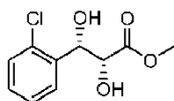
Ejemplo de preparación 24: 3-(2-Clorofenil)acrilato de (E)-metilo



20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadieron ácido 2-clorocinámico (25 g, 136,9 mmol) y MeOH (56 ml). Se añadió gota a gota POCl₃ (1,27 ml, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3~4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución 1 N de NaOH. La mezcla se extrajo mediante EtOAc y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío (26,98 g, 85~97 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (s, 3H), 6,45 (d, J = 16,0, 1H), 7,28~7,65 (m, 4H), 8,12 (d, J = 16,0, 1H).

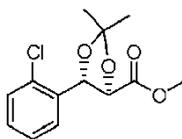
Ejemplo de preparación 25: 3-(2-Clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo



25 Un matraz de fondo redondo de 1000 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con 362 ml de alcohol tert-butílico, 362 ml de agua, K₃Fe(CN)₆ (135,53 g, 411,63 mmol), K₂CO₃ (56,89 g, 411,63 mmol), (DHQ)₂PHAL (1,06 g, 1,37 mmol), K₂OsO₂(OH)₄ (0,1 g, 0,27 mmol) y metanosulfonamida (13,05 g, 137,21 mmol) y se agitó a 0 °C. Se añadió inmediatamente 3-(2-clorofenil)acrilato de (E)-metilo (26,98 g, Ejemplo de preparación 24) y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante una noche. Mientras la mezcla se agitaba a 0 °C, se añadieron sulfito sódico sólido (Na₂SO₃, 24,4 g, 193,5 mmol), EtOAc y agua, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó. Después de la separación de las capas, la capa acuosa se añadió a EtOAc y la capa acuosa se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución de H₂SO₄ 0,3 M/Na₂SO₄ (76 ml de H₂SO₄, 2 l de H₂O, 360 g de Na₂SO₄). Después de la separación de la capa orgánica, la capa orgánica se lavó con H₂O. Después de separar la capas, las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (24,42 g, 70~90 %).

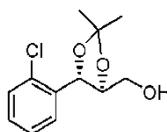
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62~7,26 (4H, m), 5,51 (1H, dd, J = 7,2, 2,4), 4,50 (1H, dd, J = 5,6, 2,4), 3,86 (3H, s), 3,13 (1H, d, J = 6,0), 2,79 (1H, d, J = 7,2).

40 **Ejemplo de preparación 26: 5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo**



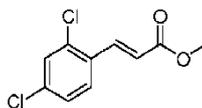
- 5 Se añadió diclorometano (DMC) a 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (24,4 g, Ejemplo de preparación 25) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (26 ml, 211,77 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (2 g, 10,58 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con DCM, se lavó con H₂O, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (23,6g, 70~95 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,63 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,28~7,64 (m, 4H).

10 **Ejemplo de preparación 27(7): ((4S,5S)-5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**



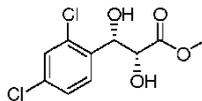
- 15 Una solución de LAH (LiAlH₄ 3,31 g, 87,25 mmol) en THF se añadió gota a gota a una solución de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (23,6 g, Preparación 26) en THF a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C, el Celite se filtró con EtOAc, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (21,13 g, 70~95 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,76~3,83 (m, 1H), 3,88~3,90 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 28: 3-(2,4-Diclorofenil)acrilato de (E)-metilo



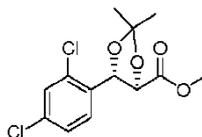
- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 24, excepto porque se usó ácido 2,4-diclorocinámico en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (9,7 g, 70~90 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (s, 3H), 6,44 (d, J = 16, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,4, 1H), 8,04 (d, J = 16, 1H).

25 **Ejemplo de preparación 29: 3-(2,4-Diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo**



- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 25, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 28) en lugar de 3-(2-clorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (3,8 g, 60~80 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,42 (d, J = 2,4, 1H), 5,43 (d, J = 2,0, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,4, 1H).

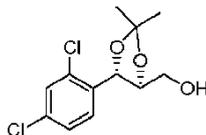
Ejemplo de preparación 30: 5-(2,4-Diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 26, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 29) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 60~80 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 3H), 1,63 (d, J = 8,8, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,25 (d, J = 7,6, 1H), 5,56 (d, J = 8,0,

1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 2,0$, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$, 1H).

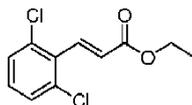
Ejemplo de preparación 31: ((4S,5S)-5-(2,4-Diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 30) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 70~95 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,56 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 4,8$, 6H), 1,97 (dd, $J = 7,6$, $J = 7,2$, 1H), 3,75~3,80 (m, 1H), 3,82~3,86 (m, 1H), 3,89~3,94 (m, 1H), 5,36 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 2,0$, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$, 1H).

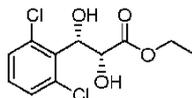
Ejemplo de preparación 32: 3-(2,6-Diclorofenil)acrilato de (E)-etilo



A una solución agitada de 2,6-diclorobenzaldehído (5,0 g, 28,56 mmol) en THF se añadió fosfonoacetato de trietilo (6,4 g, 28,56 mmol) a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió *t*-BuOK (3,2 g, 28,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 h, después la mezcla resultante se inactivó con HCl 1 N, se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de SiO_2 (4,3 g, 40~60 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (t, $J = 3,6$, 3H), 4,31 (c, $J = 3,7$, 2H), 6,61 (d, $J = 16$, 1H), 7,21 (t, $J = 4,2$, 1H), 7,38 (d, $J = 5,2$, 1H), 7,81 (d, $J = 16$, 1H).

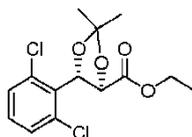
Ejemplo de preparación 33: 3-(2,6-Diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 25, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 32) en lugar de 3-(2-clorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (3,9 g, 60~80 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (t, $J = 7,2$, 3H), 3,22 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 4,20~4,28 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 5,2$, 1H), 5,62 (d, $J = 5,6$, 1H), 7,19~7,36 (m, 3H).

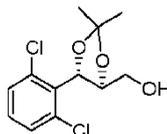
Ejemplo de preparación 34: 5-(2,6-Diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 26, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 29) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 60~90 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,2$, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,24 (c, $J = 7,2$, 1H), 4,95 (c, $J = 4,4$, 1H), 5,95 (c, $J = 3,0$, 1H), 7,20~7,39 (m, 3H).

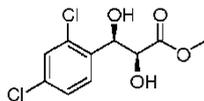
Ejemplo de preparación 35: ((4S,5S)-5-(2,6-Diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo (Ejemplo de preparación 34) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,66 (c, *J* = 5,5, 1H), 3,85 (c, *J* = 5,1, 1H), 4,56~4,61 (m, 1H), 5,78 (d, *J* = 9,2, 1H), 7,19~7,37 (m, 3H).

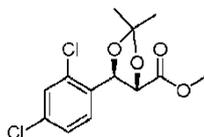
Ejemplo de preparación 36: 3-(2,4-Diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 28) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 75~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,42 (d, *J* = 2,4, 1H), 5,43 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4, 1H).

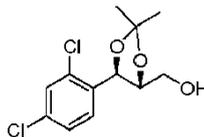
- 15 **Ejemplo de preparación 37: 5-(2,4-Diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 26, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 36) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 60~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,59 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 8,8, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,25 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,56 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4, 1H).

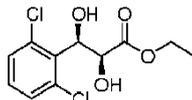
Ejemplo de preparación 38: ((4R,5R)-5-(2,4-Diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 37) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95 %).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,56 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 4,8, 6H), 1,97 (dd, *J* = 7,6, *J* = 7,2, 1H), 3,75~3,80 (m, 1H), 3,82~3,86 (m, 1H), 3,89~3,94 (m, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4, 1H).

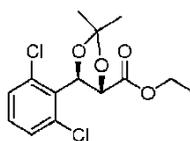
Ejemplo de preparación 39: 3-(2,6-Diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-etilo



- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 32) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,8 g, 75~90 %).

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,42 (d, *J* = 2,4, 1H), 5,43 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4, 1H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (t, *J* = 7,2, 3H), 3,22 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 4,20~4,28 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,2, 1H), 5,62 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,19~7,36 (m, 3H).

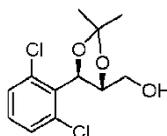
Ejemplo de preparación 40: 5-(2,4-Diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 26, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 39) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 60~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, J = 7,2, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,24 (c, J = 7,2, 1H), 4,95 (c, J = 4,4, 1H), 5,95 (c, J = 3,0, 1H), 7,20~7,39 (m, 3H).

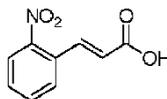
Ejemplo de preparación 41: ((4R,5R)-5-(2,6-Diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 40) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (5,2 g, 70 ~95 %).

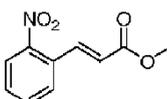
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,66 (c, J = 5,5, 1H), 3,85 (c, J = 5,1, 1H), 4,56~4,61 (m, 1H), 5,78 (d, J = 9,2, 1H), 7,19~7,37 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 42: Ácido (E)-3-(2-nitrofenil)-acrílico



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 9, excepto porque se usó 2-nitrobencenoaldehído en lugar de 2-fluoroaldehído, para obtener el compuesto del título (2,06 g, 70~90 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 6,52 (d, J = 15,6, 1H), 7,65 (t, J = 8,1, 1H), 7,75 (t, J = 7,4, 1H), 7,83 (d, J = 15,8, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,1, 1H), 8,05 (dd, J = 8,1, 1,2, 1H).

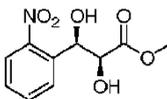
Ejemplo de preparación 43: 3-(2-Nitrofenil)acrilato de (E)-metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 24, excepto porque se usó ácido (E)-3-(2-nitrofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 42) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (15,8 g, 70~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (s, 3H), 6,34 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,49-7,68 (m, 4H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 15,9, 1H).

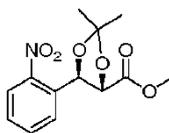
Ejemplo de preparación 44: 3-(2-Nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 43) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (12,5 g, 75~90 %).

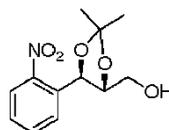
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,53~7,90 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 45: 5-(2-Nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



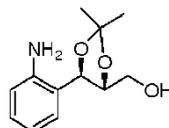
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 26, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 44) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (11 g, 60~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,49 (d, J = 7,4, 1H), 5,25 (d, J = 7,4, 1H), 7,48~7,77 (m, 3H), 8,08 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 46: ((4R,5R)-5-(2-Nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



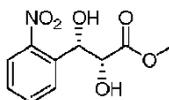
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 45) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (13,1 g, 70~95 %).
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,89 (d, J = 4,1, 2H), 4,26 (dt, J = 7,0, 4,1, 1H), 5,26 (d, J = 7,0, 1H), 7,55~7,86 (m, 3H), 8,08 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 47: ((4R,5R)-5-(2-Aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



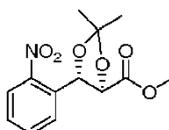
20 A una solución agitada de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46, 14 g) en EtOAc se añadió Pd(OH)₂ (20 % en peso, 2,8 g) en una atmósfera de gas de hidrógeno (globo). La mezcla se agitó durante 6 h, después la mezcla resultante se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de SiO₂ para dar el compuesto del título (7,5 g, 65~85 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,88 (d, J = 4,27, 2H), 3,99 (dt, J = 7,02, J = 4,30, 1H), 4,74 (d, J = 7,02, 1H), 6,65-6,72 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

25 **Ejemplo de preparación 48: 3-(2-Nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo**

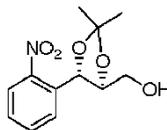


30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 25, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 43) en lugar de 3-(2-clorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (21,7 g, 60~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,53~7,90 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 49: 5-(2-Nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo

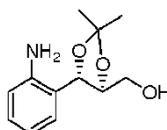


35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 26, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 48) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (21g, 60~90%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,49 (d, J = 7,4, 1H), 5,25 (d, J = 7,4, 1H), 7,48~7,77 (m, 3H), 8,08 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 50: ((4S,5S)-5-(2-Nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

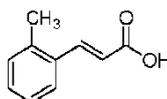
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 49) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (14 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 4,1, 2H), 4,26 (dt, *J* = 7,0, 4,1, 1H), 5,26 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,55~7,86 (m, 3H), 8,08 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 51: ((4S,5S)-5-(2-Aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

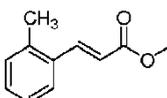
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó 5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 50) en lugar de (4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (11 g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 4,1, 2H), 4,26 (dt, *J* = 7,0, 4,1, 1H), 5,26 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,55~7,86 (m, 3H), 8,08 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 52: Ácido (E)-3-o-toliacrílico

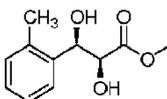
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 9, excepto porque se usó 2-metilbencenoaldehído en lugar de 2-fluoroaldehído, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,48 (s, 3H), 6,16 (d, *J* = 15,1, 1H), 7,00~7,10 (m, 1H), 7,21~7,26 (m, 3H), 8,04 (d, *J* = 15,1, 1H), 11,0 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 53: 3-o-Tolilacrilato de (E)-metilo

25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 24, excepto porque se usó ácido (E)-3-o-tolilacrílico (Ejemplo de preparación 52) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~90 %).

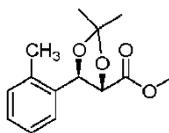
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,48 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,14 (d, *J* = 15,1, 1H), 7,00~7,10 (m, 1H), 7,21~7,26 (m, 3H), 8,07 (d, *J* = 15,1, 1H).

Ejemplo de preparación 54: 3-(2-Metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó 3-o-tolilacrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 53) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 75~90 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,52 (d, *J* = 7,0, 1H), 5,22 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,19~7,39 (m, 4H).

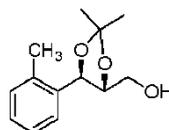
Ejemplo de preparación 55: 5-(2-Metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 26, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 54) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 60~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,0, 1H), 5,81 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

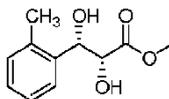
Ejemplo de preparación 56: ((4R,5R)-5-(2-Metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 55) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,52~3,60 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

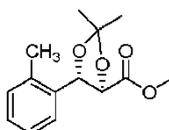
Ejemplo de preparación 57: 3-(2-Metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 25, excepto porque se usó 3-otoliacrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 53) en lugar de 3-(2-clorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 60~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,52 (d, J = 7,0, 1H), 5,22 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,39 (m, 4H).

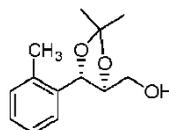
Ejemplo de preparación 58: 5-(2-Metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 26, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 57) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 60~90 %).

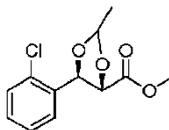
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,0, 1H), 5,81 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 59: ((4S,5S)-5-(2-Metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



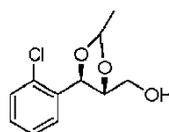
35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 58) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,52~3,60 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 60: 5-(2-Clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de ((4S,5R)-metilo

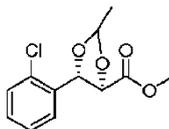
Se añadió diclorometano (MC) a 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo a temperatura ambiente. Se añadieron 1,1-dietoxietano (8 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,27 g) y se agitaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con MC, se lavó con H₂O, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,6g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,28~7,64 (m, 4H).

10 Ejemplo de preparación 61: ((4R,5R)-5-(2-Clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

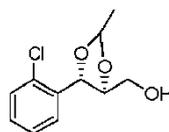
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 60) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 62: 5-(2-Clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de ((4R,5S)-metilo

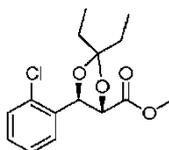
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,28~7,64 (m, 4H).

25 Ejemplo de preparación 63: ((4S,5S)-5-(2-Clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 60) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

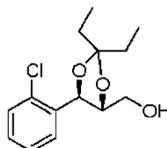
Ejemplo de preparación 64: 5-(2-Clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo

Se añadió 3-pentanona a 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo a temperatura ambiente. Se

añadió ácido sulfúrico (H₂SO₄) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con EA, se lavó con H₂O, se secó sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,6g, 60~85%).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,22~7,60 (m, 4H).

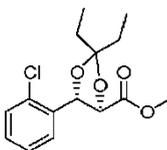
Ejemplo de preparación 65: ((4R,5R)-5-(2-Clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,66 (d, *J* = 8,0, 2H), 5,09 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,26~7,62 (m, 4H).

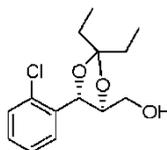
- 15 **Ejemplo de preparación 66: 5-(2-Clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 64, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,22~7,60 (m, 4H).

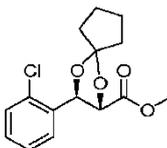
Ejemplo de preparación 67: ((4S,5S)-5-(2-Clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 66) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,66 (d, *J* = 8,0, 2H), 5,09 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,26~7,62 (m, 4H).

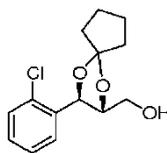
- 30 **Ejemplo de preparación 68: 3-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo**



- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 64, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,39~7,61 (m, 4H).

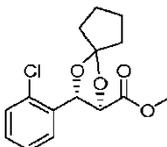
Ejemplo de preparación 69: ((4R,5R)-5-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 68) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,34~7,58 (m, 4H).

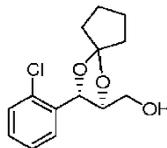
Ejemplo de preparación 70: 3-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 68, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,39~7,61 (m, 4H).

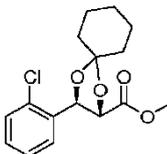
- 15 **Ejemplo de preparación 71: ((4R,5R)-5-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 69, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 70) en lugar de 3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 68), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,34~7,58 (m, 4H).

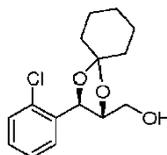
Ejemplo de preparación 72: 3-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 64, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,35~7,63 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 73: ((4R,5R)-5-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol

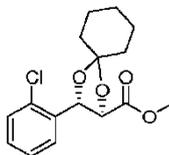


- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 72) en lugar de 5-(2-

clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,48~7,87 (m, 4H).

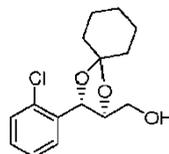
5 **Ejemplo de preparación 74: 3-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 72, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 25) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,35~7,63 (m, 4H).

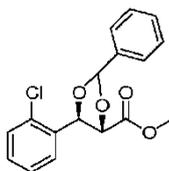
Ejemplo de preparación 75: ((4S,5S)-5-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 74) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,6g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,48~7,87 (m, 4H).

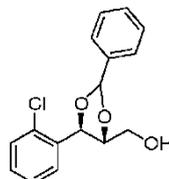
20 **Ejemplo de preparación 76: 3-(2-Clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 64, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~70 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,35~7,63 (m, 4H).

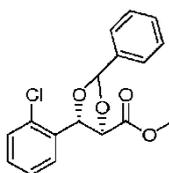
Ejemplo de preparación 77: ((4R,5R)-5-(2-Clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 76) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,48~7,87 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 78: 3-(2-Clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo

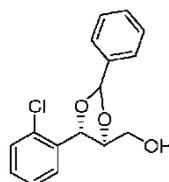


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 66, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,9g, 50~70 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,35~7,63 (m, 4H).

5

Ejemplo de preparación 79: ((4S,5S)-5-(2-Clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

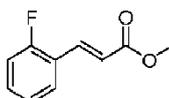


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 78) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,3g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,48~7,87 (m, 4H).

10

Ejemplo de preparación 80: 3-(2-Fluorofenil)acrilato de (E)-metilo



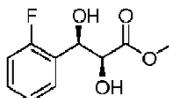
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 24, excepto porque se usó ácido (E)-3(2-fluorofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 9) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (6,98 g, 70~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (s, 3H), 6,45 (d, J = 16,0, 1H), 7,24~7,62 (m, 4H), 8,12 (d, J = 16,0, 1H).

15

Ejemplo de preparación 81:

3-(2-Fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo

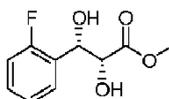


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 80) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (7,5 g, 75~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,32~7,70 (m, 4H).

25

Ejemplo de preparación 82: 3-(2-Fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo

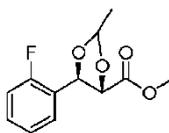


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 25, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 80) en lugar de 3-(2-clorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (7,2 g, 60~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,32~7,70 (m, 4H).

30

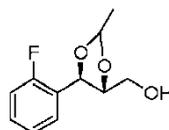
Ejemplo de preparación 83: 5-(2-Fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de ((4S,5R)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 81) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,29~7,67 (m, 4H).

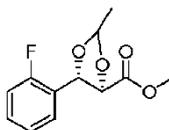
Ejemplo de preparación 84: ((4R,5R)-5-(2-Fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 83) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,3 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,39 (m, 4H).

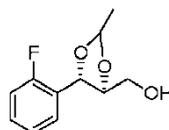
15 **Ejemplo de preparación 85: 5-(2-Fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de ((4R,5S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 82) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,9 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,29~7,69 (m, 4H).

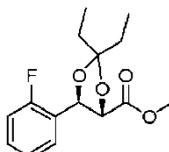
Ejemplo de preparación 86: ((4S,5S)-5-(2-Fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 85) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,8 g, 70~95 %).

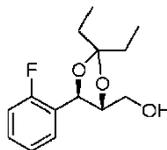
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,4,2 (m, 4H).

30 **Ejemplo de preparación 87: 5-(2-Fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo**



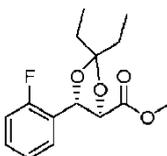
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 64, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 81) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 60~85 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,20~7,61 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 88: ((4R,5R)-5-(2-Fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

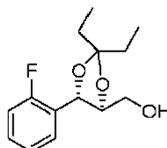
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 87) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,66 (d, J = 8,0, 2H), 5,09 (d, J = 7,6, 1H), 5,88 (d, J = 7,6, 1H), 7,23~7,60 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 89: 5-(2-Fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo

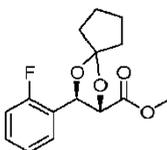
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 87, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 82) en lugar de 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 81), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,20~7,61 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 90: ((4S,5S)-5-(2-Fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

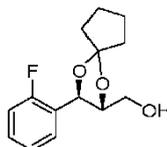
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 88, excepto porque se usó 5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 89) en lugar de 5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 87), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,66 (d, J = 8,0, 2H), 5,09 (d, J = 7,6, 1H), 5,88 (d, J = 7,6, 1H), 7,23~7,62 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 91: 3-(2-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 87, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,1g, 70~95 %).

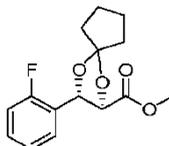
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,33~7,62 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 92: ((4R,5R)-5-(2-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 91) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,32~7,57 (m, 4H).

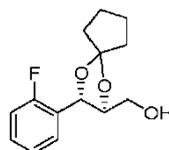
Ejemplo de preparación 93: 3-(2-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 91, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidropropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 82) en lugar de 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidropropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 81), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,39~7,61 (m, 4H).

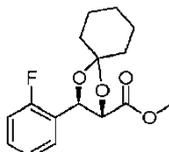
- 15 **Ejemplo de preparación 94: ((4R,5R)-5-(2-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 88, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 93) en lugar de 5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 87), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,38~7,63 (m, 4H).

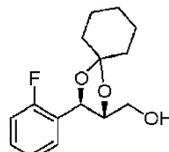
Ejemplo de preparación 95: 3-(2-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 91, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,37~7,63 (m, 4H).

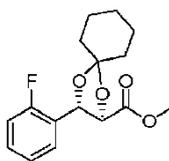
Ejemplo de preparación 96: ((4R,5R)-5-(2-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 73, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 95) en lugar de 3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,42~7,89 (m, 4H).

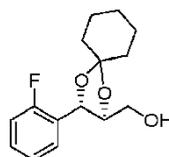
Ejemplo de preparación 97: 3-(2-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 95, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 82) en lugar de 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 81), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,32~7,64 (m, 4H).

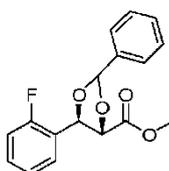
Ejemplo de preparación 98: ((4S,5S)-5-(2-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 96, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 97) en lugar de 3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 95), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,33~7,67 (m, 4H).

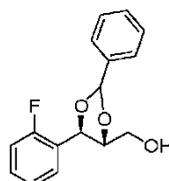
Ejemplo de preparación 99: 3-(2-Fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 87, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,6g, 50~70 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,33~7,64 (m, 4H).

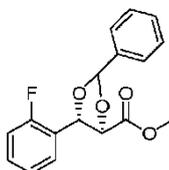
Ejemplo de preparación 100: ((4R,5R)-5-(2-Fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 99) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).

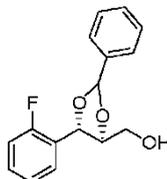
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,43~7,85 (m, 4H).

30 **Ejemplo de preparación 101: 3-(2-Fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo**



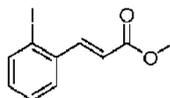
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 89, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,7g, 50~70 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,33~7,64 (m, 4H).

5 **Ejemplo de preparación 102: ((4S,5S)-5-(2-Fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**



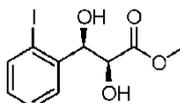
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 101) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,43~7,85 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 103: 3-(2-Yodofenil)acrilato de (E)-metilo



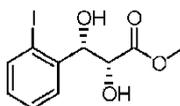
15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 24, excepto porque se usó ácido (E)-3(2-yodofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 17) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (3,2 g, 70~90 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (s, 3H), 6,45 (d, J = 16,0, 1H), 7,01~7,35 (m, 4H), 8,09 (d, J = 16,0, 1H).

Ejemplo de preparación 104: 3-(2-Yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo



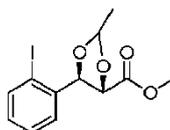
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 103) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 75~90 %).
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,30~7,71 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 105: 3-(2-Yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 25, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 103) en lugar de 3-(2-clorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 60~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,31~7,72 (m, 4H).

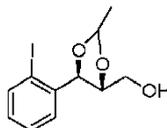
Ejemplo de preparación 106: 5-(2-Yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de ((4S,5R)-metilo



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 104) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,7 g, 70~95 %).

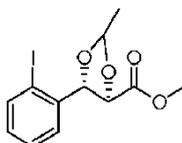
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J* = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,29~7,70 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 107: ((4R,5R)-5-(2-Yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



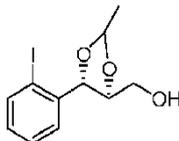
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,17~7,41 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 108: 5-(2-Yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de ((4R,5S)-metilo



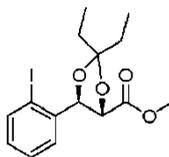
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 104) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,4 g, 70~95 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J* = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,29~7,70 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 109: ((4S,5S)-5-(2-Yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



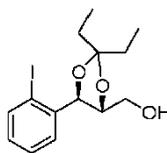
- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 108) en lugar de 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,17~7,41 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 110: 5-(2-Yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



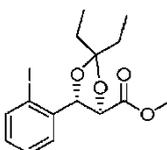
- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 64, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 104) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,6 g, 60~85 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,23~7,65 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 111: ((4R,5R)-5-(2-Yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



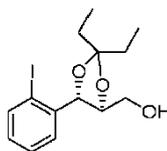
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 5-(2-yodofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 110) en lugar de 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,17~7,41 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 112: 5-(2-Yodofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



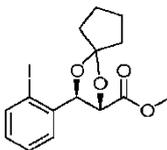
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 110, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 105) en lugar de 3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 104), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 60~85 %).
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,20~7,61 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 113: ((4S,5S)-5-(2-Yodofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-il)metanol



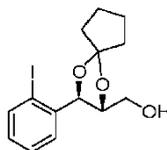
- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 5-(2-yodofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 112) en lugar de 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,17~7,41 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 114: 3-(2-Yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 110, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,7g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,19~7,44 (m, 4H).

- 30 **Ejemplo de preparación 115: ((4R,5R)-5-(2Yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol**

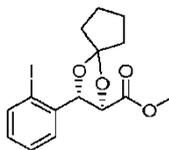


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 114) en lugar de 5-

(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,20~7,45 (m, 4H).

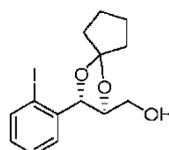
5 **Ejemplo de preparación 116: 3-(2-Yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 112, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,9g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,19~7,44 (m, 4H).

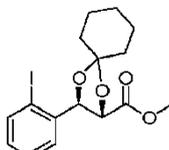
Ejemplo de preparación 117: ((4R,5R)-5-(2Yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 116) en lugar de 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,20~7,45 (m, 4H).

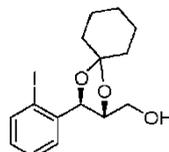
Ejemplo de preparación 118: 3-(2-Yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 114, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,17~7,43 (m, 4H).

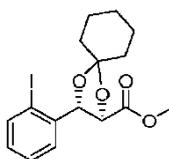
25 **Ejemplo de preparación 119: ((4R,5R)-5-(2-Yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol**



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 118) en lugar de 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,49 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 120: 3-(2-Yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo

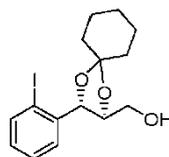


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 116, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,3g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,17~7,43 (m, 4H).

5

Ejemplo de preparación 121: ((4S,5S)-5-(2-Yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol

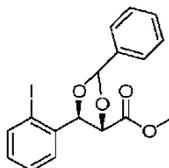


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 120) en lugar de 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,19~7,49 (m, 4H).

10

Ejemplo de preparación 122: 3-(2-Yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo

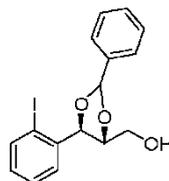


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 118, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~7,57 (m, 9H).

15

Ejemplo de preparación 123: ((4R,5R)-5-(2-Yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

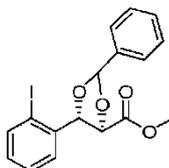


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 122) en lugar de 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, *J* = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,94~7,59 (m, 9H).

25

Ejemplo de preparación 124: 3-(2-Yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo



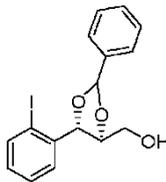
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 120, excepto porque se usó

30

benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 50~70 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, $J = 8,0$, 1H), 5,81 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~7,57 (m, 9H).

Ejemplo de preparación 125: ((4S,5S)-5-(2-Yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

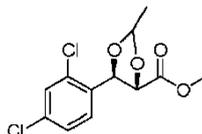


5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 107, excepto porque se usó 3-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 124) en lugar de 5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,3g, 70~95 %).

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, $J = 7,6$, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,94~7,59 (m, 9H).

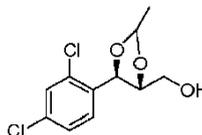
Ejemplo de preparación 126: 5-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 36) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (0,9 g, 70~95 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 6,4$, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, $J = 7,6$, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,07~7,21 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 127: ((4R,5R)-5-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

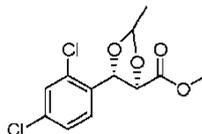


20

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 126) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (d, $J = 6,0$, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, $J = 7,0$, $J = 7,0$, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,08~7,39 (m, 3H).

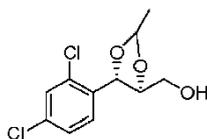
Ejemplo de preparación 128: 5-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 126, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 29) en lugar de 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 36), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 6,4$, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, $J = 7,6$, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,07~7,21 (m, 3H).

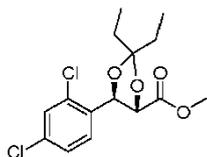
35 **Ejemplo de preparación 129: ((4S,5S)-5-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**



- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 128) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,5g, 70~95 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (d, $J = 6,0$, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, $J = 7,0$, $J = 7,0$, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,08~7,39 (m, 3H).

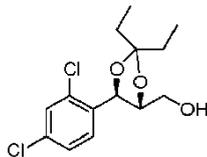
Ejemplo de preparación 130: 5-(2,4-Diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 64, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 36) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 60~85 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, $J = 7,6$, 1H), 5,81 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,12~7,37 (m, 3H).

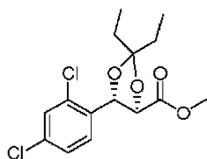
- 15 **Ejemplo de preparación 131: ((4R,5R)-5-(2,4-Diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 130) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (d, $J = 6,0$, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, $J = 7,0$, $J = 7,0$, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,08~7,39 (m, 3H).

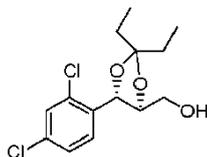
Ejemplo de preparación 132: 5-(2,4-Clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 130, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 29) en lugar de 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 36), para obtener el compuesto del título (2,1g, 70~95 %).

- 30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, $J = 7,6$, 1H), 5,81 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,12~7,37 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 133: ((4S,5S)-5-(2,4-Clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

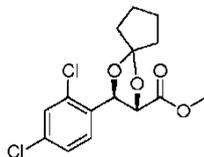


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 131, excepto porque se usó 5-(2,4-

diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 132) en lugar de 5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 130), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,08~7,39 (m, 3H).

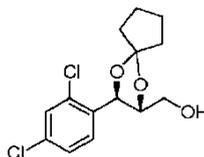
Ejemplo de preparación 134: 3-(2,4-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 131, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,03~7,36 (m, 3H).

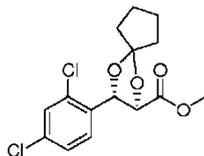
Ejemplo de preparación 135: ((4R,5R)-5-(2,4-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 134) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,02~7,37 (m, 3H).

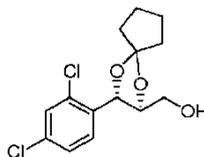
20 **Ejemplo de preparación 136: 3-(2,4-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 132, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,2g, 70~95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,03~7,36 (m, 3H).

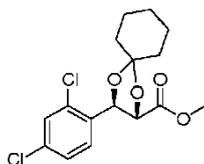
Ejemplo de preparación 137: ((4S,5S)-5-(2,4-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 135, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 136) en lugar de 3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 134), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,02~7,37 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 138: 3-(2,4-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo

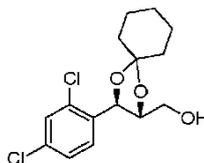


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 134, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,8g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,07~7,41 (m, 3H).

5

Ejemplo de preparación 139: ((4R,5R)-5-(2,4-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol

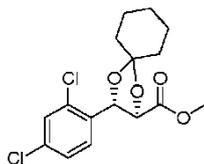


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 73, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 138) en lugar de 3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,04~7,40 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 140: 3-(2,4-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



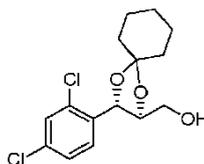
15

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 136, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,6g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,07~7,41 (m, 3H).

20

Ejemplo de preparación 141: ((4S,5S)-5-(2,4-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol

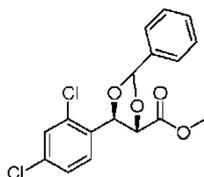


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 139, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 140) en lugar de 3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 138), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,04~7,40 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 142: 3-(2,4-Clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo



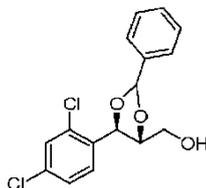
30

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 138, excepto porque se usó

benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,03~7,41 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 143: ((4R,5R)-5-(2,4-Clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

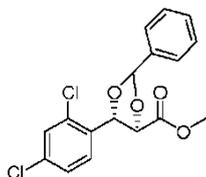


5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó 3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 142) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%).

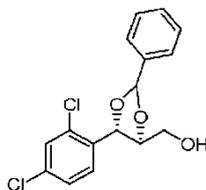
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,04~7,42 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 144: 3-(2,4-Clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 140, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,6g, 50~70 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,03~7,41 (m, 3H).

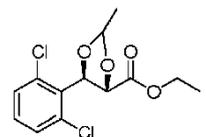
Ejemplo de preparación 145: ((4S,5S)-5-(2,4-Clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 143, excepto porque se usó 3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 144) en lugar de 3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 142), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,04~7,42 (m, 3H).

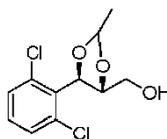
Ejemplo de preparación 146: 5-(2,6-Diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 39) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J* = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,30 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,17~7,36 (m, 3H).

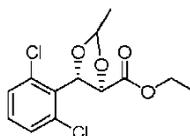
Ejemplo de preparación 147: ((4R,5R)-5-(2,6-Diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 146) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,18~7,39 (m, 3H).

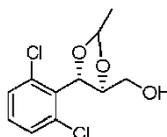
Ejemplo de preparación 148: 5-(2,6-Diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 146, excepto porque se usó 3-(2,6-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 33) en lugar de 3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 39), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,17~7,36 (m, 3H).

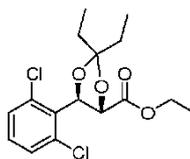
Ejemplo de preparación 149: ((4S,5S)-5-(2,6-Diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 147, excepto porque se usó 5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo (Ejemplo de preparación 148) en lugar de 5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 146), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,18~7,39 (m, 3H).

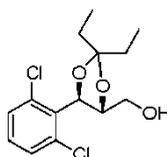
Ejemplo de preparación 150: 5-(2,6-Diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 130, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 39) en lugar de 3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 36), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 60~85 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,30 (t, J = 8,0, 3H), 1,59 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,08~7,26 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 151: ((4R,5R)-5-(2,6-Diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

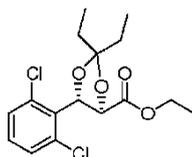


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 147, excepto porque se usó 5-(2,6-

diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 150) en lugar de 5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 146), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,07~7,29 (m, 3H).

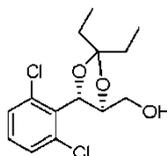
Ejemplo de preparación 152: 5-(2,6-Clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 150, excepto porque se usó 3-(2,6-clorofenil)-2,3-dihidropropanoato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 33) en lugar de 3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidropropanoato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 39), para obtener el compuesto del título (2,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,30 (t, *J* = 8,0, 3H), 1,59 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,08~7,26 (m, 3H).

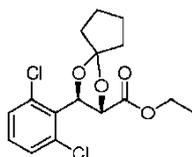
Ejemplo de preparación 153: ((4S,5S)-5-(2,6-Clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 151, excepto porque se usó 5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo (Ejemplo de preparación 152) en lugar de 5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 150), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,07~7,29 (m, 3H).

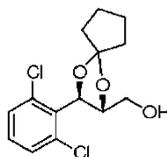
Ejemplo de preparación 154: 3-(2,6-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 150, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,1g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 1,69~1,71 (m, 4H), 1,73~1,86 (m, 4H), 4,07~4,14 (m, 2H), 5,11 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,07~7,31 (m, 3H).

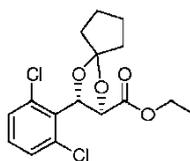
Ejemplo de preparación 155: ((2R,3R)-3-(2,6-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 151, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 154) en lugar de 5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 150), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,08~7,32 (m, 3H).

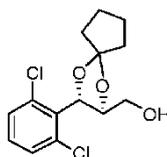
Ejemplo de preparación 156: 3-(2,6-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 152, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 1,69~1,71 (m, 4H), 1,73~1,86 (m, 4H), 4,07~4,14 (m, 2H), 5,11 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,07~7,31 (m, 3H).

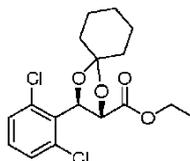
Ejemplo de preparación 157: ((2S,3S)-3-(2,6-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 155, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 156) en lugar de 3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 154), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,08~7,32 (m, 3H).

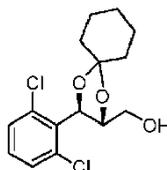
Ejemplo de preparación 158: 3-(2,6-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 154, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,2g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,30 (t, *J* = 7,6, 3H), 1,61~1,69 (m, 10H), 4,08~4,18 (d, 2H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,07~7,31 (m, 3H).

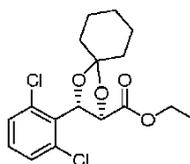
20 **Ejemplo de preparación 159: ((2R,3R)-3-(2,6-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol**



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 155, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 158) en lugar de 3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 154), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,05~7,30 (m, 3H).

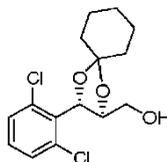
Ejemplo de preparación 160: 3-(2,6-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 156, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,30 (t, *J* = 7,6, 3H), 1,61~1,69 (m, 10H), 4,08~4,18 (d, 2H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,07~7,31 (m, 3H).

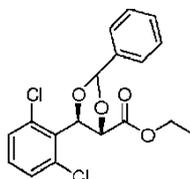
Ejemplo de preparación 161: ((2S,3S)-3-(2,6-Diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 159, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 160) en lugar de 3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 158), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,05~7,30 (m, 3H).

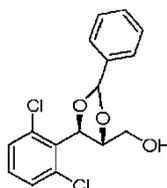
Ejemplo de preparación 162: 3-(2,6-Diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 158, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (2,0g, 50~70 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,30 (t, *J* = 7,6, 3H), 4,08~4,18 (d, 2H), 5,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,03~7,22 (m, 8H).

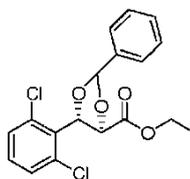
Ejemplo de preparación 163: ((4R,5R)-5-(2,6-Diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 159, excepto porque se usó 3-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 162) en lugar de 3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 158), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,50~3,79 (m, 2H), 5,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,03~7,22 (m, 8H).

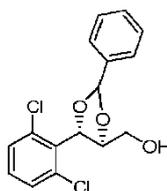
Ejemplo de preparación 164: 3-(2,6-Diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 160, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,8g, 50~70 %).

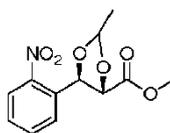
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,30 (t, *J* = 7,6, 3H), 4,08~4,18 (d, 2H), 5,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,03~7,22 (m, 8H).

Ejemplo de preparación 165: ((4S,5S)-5-(2,6-Diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



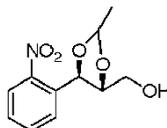
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 163, excepto porque se usó 3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 164) en lugar de 3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 162), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,50~3,79 (m, 2H), 5,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,03~7,22 (m, 8H).

Ejemplo de preparación 166: 5-(2-Nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



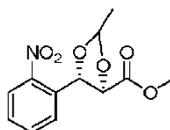
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 44) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, *J* = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,45~8,12 (m, 4H).

15 **Ejemplo de preparación 167: ((4R,5R)-5-(2-Nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**



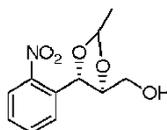
- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 27, excepto porque se usó 5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 166) en lugar de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,47~8,11 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 168: 5-(2-Nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 160, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 48) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, *J* = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,45~8,12 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 169: ((4S,5S)-5-(2-Nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

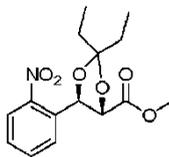


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 167, excepto porque se usó 5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 168) en lugar de 5-(2-

nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 166), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,47~8,11 (m, 4H).

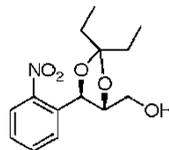
5 **Ejemplo de preparación 170: 5-(2-Nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 150, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 44) en lugar de 3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 39), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60~85 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,43~8,10 (m, 4H).

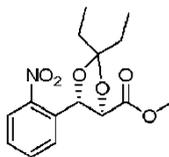
Ejemplo de preparación 171: ((4R,5R)-5-(2-Nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 167, excepto porque se usó 5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 170) en lugar de 5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 166), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,37~8,09 (m, 4H).

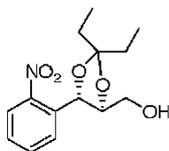
Ejemplo de preparación 172: 5-(2-Nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 170, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 48) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (2,5 g, 60~85 %).

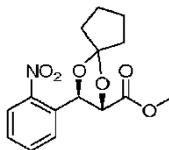
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,43~8,10 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 173: ((4S,5S)-5-(2-Nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



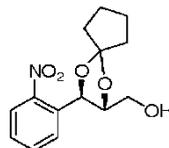
30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 171, excepto porque se usó 5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 172) en lugar de 5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 170), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,37~8,09 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 174: 3-(2-Nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo

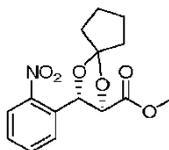
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 170, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,44~8,06 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 175: ((4R,5R)-5-(2-Nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol

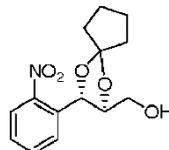
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 171, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 174) en lugar de 5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 170), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,46~8,09 (m, 4H).

15 Ejemplo de preparación 176: 3-(2-Nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo

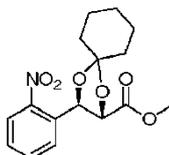
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 172, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,9g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,44~8,06 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 177: ((2S,3S)-3-(2-Nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol

25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 175, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 176) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).

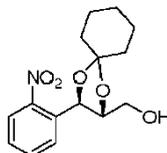
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,46~8,09 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 178: 3-(2-Nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 174, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,45~8,12 (m, 4H).

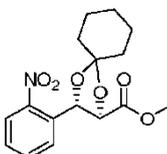
Ejemplo de preparación 179: ((2R,3R)-3-(2-Nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 175, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 178) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,46~8,09 (m, 4H).

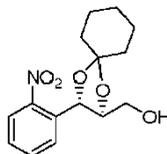
Ejemplo de preparación 180: 3-(2-Nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 176, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,2g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,45~8,12 (m, 4H).

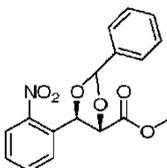
Ejemplo de preparación 181: ((2S,3S)-3-(2-Nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 179, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 180) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 178), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,19~7,49 (m, 4H).

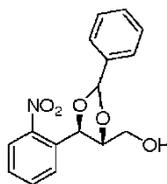
25 **Ejemplo de preparación 182: 3-(2-Nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 178, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %).

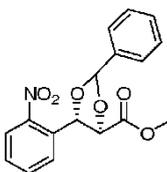
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~8,12 (m, 9H).

Ejemplo de preparación 183: ((4R,5R)-5-(2-Nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



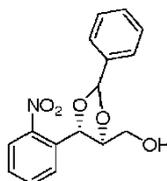
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 179, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 182) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, J = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,06~8,14 (m, 9H).

Ejemplo de preparación 184: 3-(2-Nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo



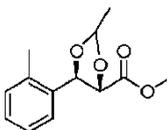
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 180, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,8g, 50~70 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 8,0, 1H), 5,81 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~8,12 (m, 9H).

Ejemplo de preparación 185: ((4S,5S)-5-(2-Nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



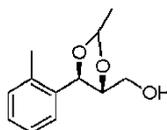
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 183, excepto porque se usó 3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 184) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 182), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, J = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,06~8,14 (m, 9H).

Ejemplo de preparación 186: 5-(2-Metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 60, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 54) en lugar de 3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,07 (m, 1H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,82 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,39 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 187: ((4R,5R)-5-(2-Metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

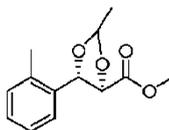


- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 185, excepto porque se usó 5-(2-

metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 186) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 184), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,17~7,41 (m, 4H).

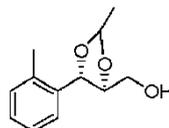
Ejemplo de preparación 188: 5-(2-Metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 186, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 57) en lugar de 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 54), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,07 (m, 1H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,82 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,39 (m, 4H).

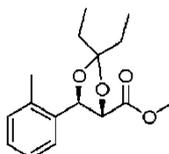
Ejemplo de preparación 189: ((4S,5S)-5-(2-Metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 187, excepto porque se usó 5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 188) en lugar de 5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 186), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,17~7,41 (m, 4H).

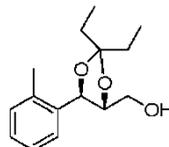
Ejemplo de preparación 190: 5-(2-Metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 170, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 54) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,00~7,17 (m, 4H).

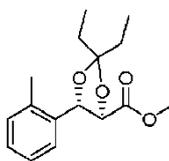
30 **Ejemplo de preparación 191: ((4R,5R)-5-(2-Metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 187, excepto porque se usó 2,2-dietil-5-(2-metilfenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 190) en lugar de 2-metil-5-(2-metilfenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 186), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,15~7,39 (m, 4H).

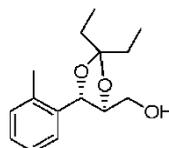
Ejemplo de preparación 192: 5-(2-Metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 190, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 57) en lugar de 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 54), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,00~7,17 (m, 4H).

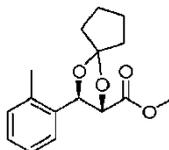
Ejemplo de preparación 193: ((4S,5S)-5-(2-Metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 191, excepto porque se usó 5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 192) en lugar de 5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 190), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,15~7,39 (m, 4H).

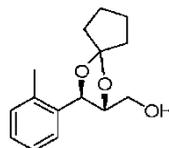
Ejemplo de preparación 194: 3-(2-Metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 190, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,1g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,49~1,57 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,14 (d, J = 7,2, 1H), 5,89 (d, J = 7,2, 1H), 7,02~7,25 (m, 4H).

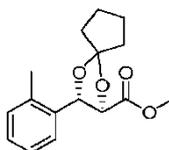
Ejemplo de preparación 195: ((2R,3R)-3-(2-Metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 191, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 194) en lugar de 5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 190), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,49~1,57 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,02~7,25 (m, 4H).

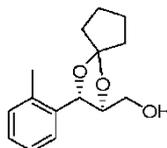
30 **Ejemplo de preparación 196: 3-(2-Metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 192, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,49~1,57 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,14 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,02~7,25 (m, 4H).

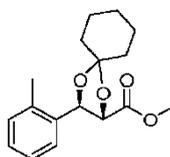
Ejemplo de preparación 197: ((2R,3R)-3-(2-Metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 195, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 196) en lugar de 3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 194), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,49~1,57 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,02~7,25 (m, 4H).

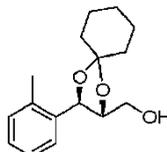
Ejemplo de preparación 198: 3-(2-Metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 194, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,8g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,01~7,30 (m, 4H).

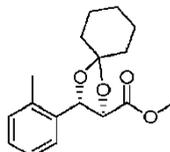
Ejemplo de preparación 199: ((2R,3R)-3-(2-Metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 195, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 198) en lugar de 3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 194), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,02~7,28 (m, 4H).

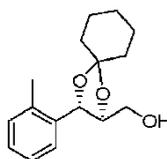
25 **Ejemplo de preparación 200: 3-(2-Metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 196, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,2g, 70~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,61~1,69 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,01~7,30 (m, 4H).

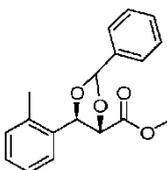
Ejemplo de preparación 201: ((2S,3S)-3-(2-Metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol



- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 199, excepto porque se usó 3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 200) en lugar de 3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 198), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,63~1,75 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,02~7,28 (m, 4H).

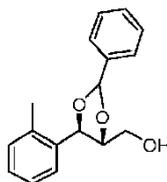
Ejemplo de preparación 202: 5-(2-Metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 198, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (2,2g, 50~70 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,33 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~7,32 (m, 9H).

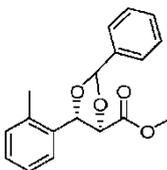
Ejemplo de preparación 203: ((4R,5R)-5-(2-Metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 199, excepto porque se usó 5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 202) en lugar de 3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 198), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,32 (s, 3H), 3,66 (d, *J* = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,99~7,33 (m, 9H).

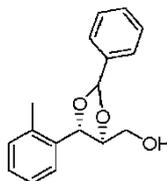
Ejemplo de preparación 204: 5-(2-Metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 200, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9g, 50~70 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,33 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~7,32 (m, 9H).

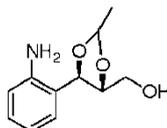
Ejemplo de preparación 205: ((4S,5S)-5-(2-Metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 203, excepto porque se usó 5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 204) en lugar de 3-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 202), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,32 (s, 3H), 3,66 (d, J = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,99~7,33 (m, 9H).

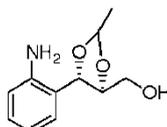
Ejemplo de preparación 206: ((4R,5R)-5-(2-Aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 167) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 65~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,57~8,08 (m, 4H).

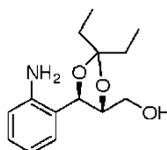
15 **Ejemplo de preparación 207: ((4S,5S)-5-(2-Aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 169) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 65~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,57~8,08 (m, 4H).

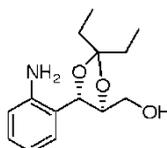
Ejemplo de preparación 208: ((4R,5R)-5-(2-Aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 171) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 65~85 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,55~8,09 (m, 4H).

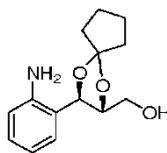
Ejemplo de preparación 209: ((4S,5S)-5-(2-Aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 173) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 65~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,55~8,09 (m, 4H).

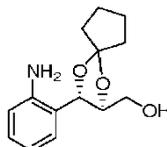
Ejemplo de preparación 210: ((2R,3R)-3-(2-Aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 175) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 65~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,62~1,73 (m, 4H), 1,82~1,95 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,56~8,11 (m, 4H).

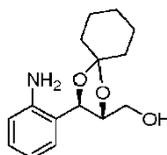
Ejemplo de preparación 211: ((2R,3R)-3-(2-Aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((2S,2S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 177) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 65~85 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,62~1,73 (m, 4H), 1,82~1,95 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,56~8,11 (m, 4H).

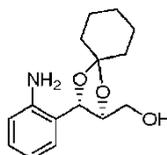
Ejemplo de preparación 212: ((2R,3R)-3-(2-Aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 179) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 65~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,49~8,12 (m, 4H).

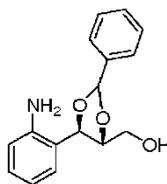
Ejemplo de preparación 213: ((2S,3S)-3-(2-Aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 181) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 65~85 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,49~8,12 (m, 4H).

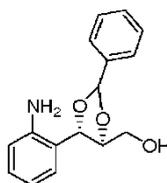
Ejemplo de preparación 214: ((4R,5R)-5-(2-Aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 183) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 65~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, J = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,06~8,14 (m, 9H).

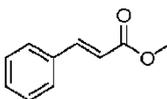
Ejemplo de preparación 215: ((4S,5S)-5-(2-Aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 47, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 185) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 65~85 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, J = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,06~8,14 (m, 9H).

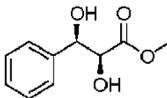
Ejemplo de preparación 216: Cinamato de (E)-metilo



20 En un matraz de fondo redondo, se añadieron ácido *trans*-cinámico (7 g, 47,25 mmol) y MeOH (70 ml). Se añadió gota a gota POC_l₃ (0,43 ml, 4,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución 1 N de NaOH. La mezcla se extrajo mediante EtOAc y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío (7,1 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H), 6,42 (d, J = 15,9, 1H), 7,37~7,39 (m, 3H), 7,50~7,53 (m, 2H), 7,67 (d, J = 15,9, 1H).

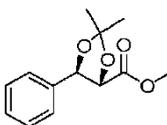
25 Ejemplo de preparación 217: 3-Fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 36, excepto porque se usó cinamato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 216) en lugar de 3-(2,4-diclorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 28), para obtener el compuesto del título (6,2 g, 70~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (s a, 1H), 3,08 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,38 (d, J = 2,9, 1H), 5,03 (d, J = 2,9, 1H), 7,3~7,42 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 218: 2,2-Dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo

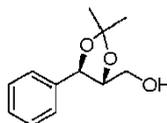


35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 45, excepto porque se usó 3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 217) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-2,3-

dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (5,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,56 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,36 (d, J = 7,8, 1H), 5,17 (d, J = 7,8, 1H), 7,31~7,40 (m, 5H).

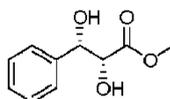
5 **Ejemplo de preparación 219: ((4R,5R)-5-Fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 46, excepto porque se usó 2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 218) en lugar de 5-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 45), para obtener el compuesto del título (4,4 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,79 (s a, 1H), 3,48~3,52 (m, 1H), 3,68~3,76 (m, 2H), 4,76 (d, J = 8,8, 1H), 7,18~7,28 (m, 5H).

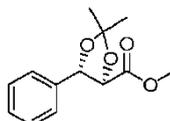
Ejemplo de preparación 220: 3-Fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 30, excepto porque se usó cinamato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 216) en lugar de 3-(2,4-diclorofenil)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 28), para obtener el compuesto del título (8,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (s a, 1H), 3,08 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,38 (d, J = 2,9, 1H), 5,03 (d, J = 2,9, 1H), 7,30~7,42 (m, 5H).

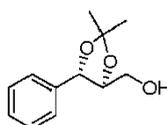
20 **Ejemplo de preparación 221: 2,2-Dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 45, excepto porque se usó 3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 217) en lugar de 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (5,6 g, 70~95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,56 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,36 (d, J = 7,8, 1H), 5,17 (d, J = 7,8, 1H), 7,31~7,40 (m, 5H).

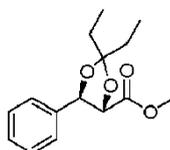
Ejemplo de preparación 222: ((4S,5S)-5-Fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 46, excepto porque se usó 2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 221) en lugar de 5-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 45), para obtener el compuesto del título (6,5 g, 70~95 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,79 (s a, 1H), 3,48~3,52 (m, 1H), 3,68~3,76 (m, 2H), 4,76 (d, J = 8,8, 1H), 7,18~7,28 (m, 5H).

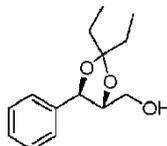
Ejemplo de preparación 223: 2,2-Dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 190, excepto porque se usó 3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 217) en lugar de 3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 54), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (t, J = 7,4, 1H), 1,06 (t, J = 7,6, 3H), 1,78~1,90 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 5,12 (d, J = 8,4, 1H), 7,32~7,45 (m, 5H).

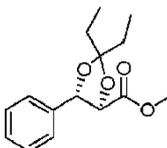
Ejemplo de preparación 224: ((4R,5R)-5-Fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 219, excepto porque se usó 2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 223) en lugar de 2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 218), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, J = 7,6, 1H), 1,06 (t, J = 7,4, 1H), 1,74~1,90 (m, 4H), 3,64 (ddd, J = 3,4, 8,4, 12,1, 1H), 3,84~3,91 (m, 2H), 4,89 (d, J = 8,8, 1H), 7,30~7,43 (m, 5H).

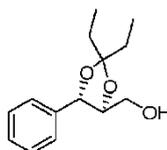
- 15 **Ejemplo de preparación 225: 2,2-Dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 223, excepto porque se usó 3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 220) en lugar de 3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (5,6 g, 70~95 %).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (t, J = 7,4, 1H), 1,06 (t, J = 7,6, 3H), 1,78~1,90 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 5,12 (d, J = 8,4, 1H), 7,32~7,45 (m, 5H).

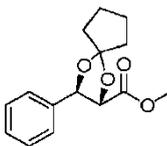
Ejemplo de preparación 226: ((4S,5S)-5-Fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 224, excepto porque se usó 2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 225) en lugar de 2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 218), para obtener el compuesto del título (6,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, J = 7,6, 1H), 1,06 (t, J = 7,4, 1H), 1,74~1,90 (m, 4H), 3,64 (ddd, J = 3,4, 8,4, 12,1, 1H), 3,84~3,91 (m, 2H), 4,89 (d, J = 8,8, 1H), 7,30~7,43 (m, 5H).

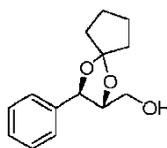
- 30 **Ejemplo de preparación 227: 3-Fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 223, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~75 %).

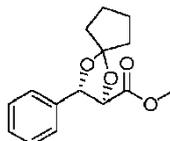
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,80 (m, 4H), 1,87~1,94 (m, 1H), 2,00~2,08 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,35 (d, J = 7,2, 1H), 5,08 (d, J = 7,2, 1H), 7,32~7,45 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 228: ((2R,3R)-3-Fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



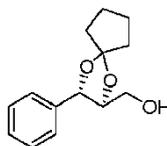
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 224, excepto porque se usó 3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 227) en lugar de 2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 223), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,69~1,82 (m, 4H), 1,85~2,03 (m, 4H), 3,66 (ddd, J = 3,7, 8,1, 12,1, 1H), 3,83~3,90 (m, 2H), 4,84 (d, J = 8,4, 1H), 7,26~7,41 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 229: 3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



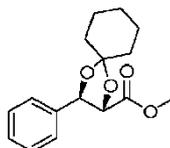
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 225, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8g, 50~75 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,80 (m, 4H), 1,87~1,94 (m, 1H), 2,00~2,08 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,35 (d, J = 7,2, 1H), 5,08 (d, J = 7,2, 1H), 7,32~7,45 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 230: ((2S,3S)-3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol



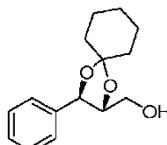
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 228, excepto porque se usó 3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 229) en lugar de 3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 227), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,69~1,82 (m, 4H), 1,85~2,03 (m, 4H), 3,66 (ddd, J = 3,7, 8,1, 12,1, 1H), 3,83~3,90 (m, 2H), 4,84 (d, J = 8,4, 1H), 7,26~7,41 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 231: 3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 227, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~75 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41~1,49 (m, 2H), 1,58~1,76 (m, 4H), 1,79~1,90 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,36 (d, J = 7,6, 1H), 5,16 (d, J = 7,2, 1H), 7,31~7,44 (m, 5H).

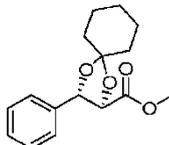
Ejemplo de preparación 232: ((2R,3R)-3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metanol



- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 224, excepto porque se usó 3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 231) en lugar de 2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 223), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41~1,50 (m, 2H), 1,61~1,89 (m, 8H), 3,60~3,66 (m, 1H), 3,85~3,90 (m, 2H), 4,91 (d, J = 8,4, 1H), 7,30~7,42 (m, 5H).

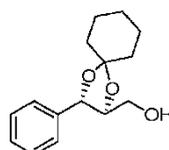
Ejemplo de preparación 233: 3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 229, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,2g, 50~75 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41~1,49 (m, 2H), 1,58~1,76 (m, 4H), 1,79~1,90 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,36 (d, J = 7,6, 1H), 5,16 (d, J = 7,2, 1H), 7,31~7,44 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 234: ((2S,3S)-3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol



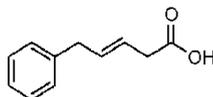
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 232, excepto porque se usó 3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 233) en lugar de 3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 231), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41~1,50 (m, 2H), 1,61~1,89 (m, 8H), 3,60~3,66 (m, 1H), 3,85~3,90 (m, 2H), 4,91 (d, J = 8,4, 1H), 7,30~7,42 (m, 5H).

Compuesto (0,8 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41~1,50 (m, 2H), 1,61~1,89 (m, 8H), 3,60~3,66 (m, 1H), 3,85~3,90 (m, 2H), 4,91 (d, J = 8,4, 1H), 7,30~7,42 (m, 5H).

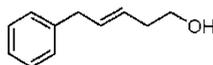
20 **Ejemplo de preparación 235: Ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico**



- 25 Una solución de ácido malónico (17,06 g, 163,96 mmol) en DMSO (65 ml) se trató con una solución de AcOH (0,1 ml, 1,49 mmol) y piperidina (0,15 ml, 1,49 mmol) en DMSO (4 ml). La solución de reacción se calentó a 65 °C y se añadió gota a gota hidrocinnamaldehído (10 g, 74,53 mmol) en 1,5 h. Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más a 65 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se recogió en H₂O y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con KHSO₄ acuoso al 5 % y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (10,4 g, 75~90 %).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,19 (d, J = 6,9, 2H), 3,46 (d, J = 6,9, 2H), 5,69~5,78 (m, 1H), 5,83~5,91 (m, 1H), 7,01~7,56 (m, 5H), 11,79 (s, 1H).

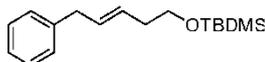
Ejemplo de preparación 236: (E)-5-Fenilpent-3-en-1-ol



- 35 Una solución agitada de LAH (LiAlH₄, 3,3 g, 86,73 mmol) en THF (66 ml) se añadió gota a gota a una solución de ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico (Ejemplo de preparación 235, 11,0 g, 57,82 mmol) en THF (44 ml) a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (7,2 g, 70~90 %).

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 1H), 2,31 (c, J = 6,3, 2H), 3,37 (d, J = 6,8, 2H), 3,66 (t, J = 6,4, 2H), 5,49 (dt, J = 4,9, 11,0, 1H), 5,73 (dt, J = 4,8, 10,9, 1H), 7,17~7,31 (m, 5H).

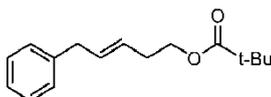
Ejemplo de preparación 237: (E)-terc-Butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano



5 A una solución agitada de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236, 6,3 g, 38,83 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió imidazol (3,4 g, 50,48 mmol) y TBDMS-Cl (7,6 g, 50,48 mmol) a 0 °C y después se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (10,6 g, 80~98 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 2,21 (ddd, J = 6,8, 13,6, 0,8, 2H), 3,29 (d, J = 6,8, 2H), 3,59 (t, J = 6,8, 2H), 5,41~5,49 (m, 1H), 5,56~5,63 (m, 1H), 7,13~7,26 (m, 5H).

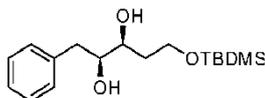
Ejemplo de preparación 238: Pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo



10 A una solución agitada de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236, 3,8 g, 23,42 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió piridina (2,3 ml, 28,1 mmol) y cloruro de pivaloilo (3,5 ml, 28,1 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 14 h. La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (5,5 g, 80~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s, 9H), 2,36 (c, J = 6,7, 2H), 3,34 (d, J = 6,8, 2H), 4,09 (t, J = 6,8, 2H), 5,45~5,51 (m, 1H), 5,64~5,69 (m, 1H), 7,16~7,21 (m, 3H), 7,26~7,30 (m, 2H).

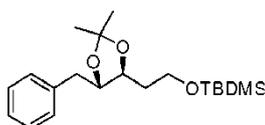
Ejemplo de preparación 239: (2S,3S)-5-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 217, excepto porque se usó (E)-*tert*-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237) en lugar de cinamato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 216), para obtener el compuesto del título (8,7 g, 70~95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,57~1,62 (m, 1H), 1,73~1,80 (m, 1H), 2,51 (d, J = 6,0, 1H), 2,77 (dc, J = 6,9, 14,9, 2H), 3,50 (d, J = 3,6, 1H), 3,59~3,62 (m, 1H), 3,66 (dc, J = 3,1, 5,4, 1H), 3,72~3,82 (m, 2H), 7,12~7,25 (m, 5H).

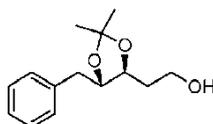
Ejemplo de preparación 240: (2-((4S,5S)-5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)etoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 218, excepto porque se usó (2S,3S)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 239) en lugar de 3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (9,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,52~1,58 (m, 2H), 2,87 (dc, J = 5,5, 14,2, 2H), 3,64~3,69 (m, 2H), 3,80~3,88 (m, 2H), 7,18~7,27 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 241: 2-((4S,5S)-5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)etanol

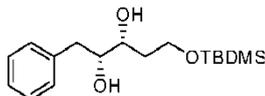


35 A una solución agitada de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 240, 11,5 g, 32,80 mmol) en THF (115 ml) se añadió lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 1,0 M en THF, 48,8 ml, 48,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (7,3 g, 80~95 %).

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50~1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4, 1H), 2,82 (dd, J = 5,8, 13,8, 1H), 3,01 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,86 (dt, J = 3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97 (m, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

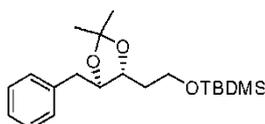
Ejemplo de preparación 242: (2R,3R)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 220, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237) en lugar de cinamato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 216), para obtener el compuesto del título (10,6g, 70~95 %).

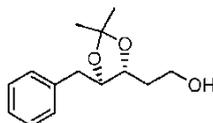
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,57~1,62 (m, 1H), 1,73~1,80 (m, 1H), 2,51 (d, J = 6,0, 1H), 2,77 (dc, J = 6,9, 14,9, 2H), 3,50 (d, J = 3,6, 1H), 3,59~3,62 (m, 1H), 3,66 (dc, J = 3,1, 5,4, 1H), 3,72~3,82 (m, 2H), 7,12~7,25 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 243: (2-((4R,5R)-5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 221, excepto porque se usó (2R,3R)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 242) en lugar de (2R,3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (11,5 g, 70~95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,52~1,58 (m, 2H), 2,87 (dc, J = 5,5, 14,2, 2H), 3,64~3,69 (m, 2H), 3,80~3,88 (m, 2H), 7,18~7,27 (m, 5H).

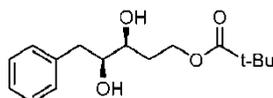
Ejemplo de preparación 244: 2-((4R,5R)-5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)etanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 241, excepto porque se usó (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 243) en lugar de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 240), para obtener el compuesto del título (7,4 g, 80~95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50~1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4, 1H), 2,82 (dd, J = 5,8, 13,8, 1H), 3,01 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,86 (dt, J = 3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97 (m, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

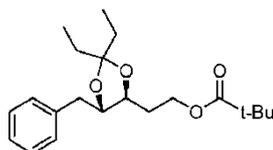
Ejemplo de preparación 245: Pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 239, excepto porque se usó pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo (Ejemplo de preparación 238) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (5,5 g, 70~95 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 9H), 1,83~1,88 (m, 2H), 2,08 (d, J = 4,8, 1H), 2,67 (d, J = 5,2, 1H), 2,80 (dd, J = 8,0, 13,6, 1H), 2,92 (dd, J = 5,2, 13,6, 1H), 3,50~3,55 (m, 1H), 3,66~3,71 (m, 1H), 4,09~4,19 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 7,22~7,25 (m, 3H), 7,29~7,33 (m, 2H).

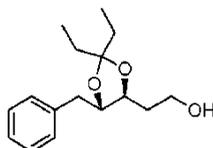
Ejemplo de preparación 246: Pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 223, excepto porque se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (Ejemplo de preparación 245) en lugar de (2R,3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

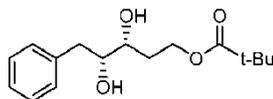
Ejemplo de preparación 247: 2-((4S,5S)-5-Bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)etanol



10 A una solución agitada de pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 246, 1,0 g, 2,87 mmol) en MeOH(10 ml) se añadió NaOMe (0,47 g, 8,61 mmol) y después se calentó a 45 °C. La mezcla se agitó durante 14 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %);

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (t, J = 7,4, 6H), 1,44~1,50 (m, 1H), 1,54~1,66 (m, 5H), 2,37 (t, J = 5,6, 1H), 2,80 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 3,03 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,80~3,85 (m, 1H), 3,89~3,94 (m, 1H), 7,21~7,24 (m, 3H), 7,28~7,31 (m, 2H).

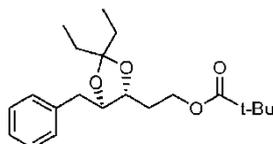
Ejemplo de preparación 248: Pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 242, excepto porque se usó pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo (Ejemplo de preparación 238) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (4,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 9H), 1,83~1,88 (m, 2H), 2,08 (d, J = 4,8, 1H), 2,67 (d, J = 5,2, 1H), 2,80 (dd, J = 8,0, 13,6, 1H), 2,92 (dd, J = 5,2, 13,6, 1H), 3,50~3,55 (m, 1H), 3,66~3,71 (m, 1H), 4,09~4,19 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 7,22~7,25 (m, 3H), 7,29~7,33 (m, 2H).

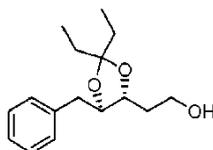
25 Ejemplo de preparación 249: Pivalato de (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 246, excepto porque se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (Ejemplo de preparación 248) en lugar de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (Ejemplo de preparación 245), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 250: 2-((4R,5R)-5-Bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)etanol

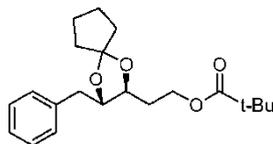


35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 247, excepto porque se usó pivalato de (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 249) en lugar de pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (t, J = 7,4, 6H), 1,44~1,50 (m, 1H), 1,54~1,66 (m, 5H), 2,37 (t, J = 5,6, 1H), 2,80 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 3,03 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,80~3,85 (m, 1H), 3,89~3,94 (m, 1H),

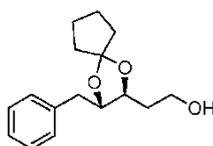
7,21~7,24 (m, 3H), 7,28~7,31 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 251: Pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)etilo



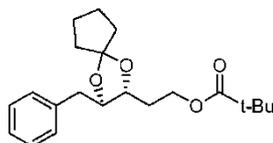
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 246, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 60~85 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,53~1,80 (m, 10H), 2,81 (dd, J = 6,0, 13,6, 1H), 3,00 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,75~3,80 (m, 1H), 3,84~3,89 (m, 1H), 4,05~4,16 (m, 2H), 7,20~7,24 (m, 3H), 7,27~7,31 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 252: 2-((2S,3S)-3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)etanol



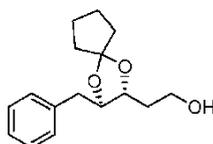
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 247, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 251) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %).
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,44~1,51 (m, 1H), 1,56~1,60 (m, 1H), 1,63~1,70 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,26 (t, J = 5,4, 1H), 2,80 (dd, J = 6,0, 14,0, 1H), 3,03 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,71 (c, J = 5,5, 2H), 3,81~3,92 (m, 2H), 7,22~7,24 (m, 3H), 7,28~7,32 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 253: Pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)etilo



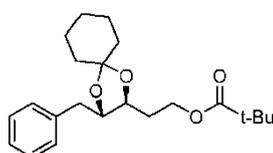
- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 249, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,7g, 60~85 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,53~1,80 (m, 10H), 2,81 (dd, J = 6,0, 13,6, 1H), 3,00 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,75~3,80 (m, 1H), 3,84~3,89 (m, 1H), 4,05~4,16 (m, 2H), 7,20~7,24 (m, 3H), 7,27~7,31 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 254: 2-((2R,3R)-3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)etanol



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 252, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 253) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 251), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 80~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,44~1,51 (m, 1H), 1,56~1,60 (m, 1H), 1,63~1,70 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,26 (t, J = 5,4, 1H), 2,80 (dd, J = 6,0, 14,0, 1H), 3,03 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,71 (c, J = 5,5, 2H), 3,81~3,92 (m, 2H), 7,22~7,24 (m, 3H), 7,28~7,32 (m, 2H).

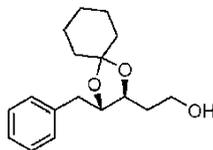
Ejemplo de preparación 255: Pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 251, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,53~1,60 (m, 10H), 1,61~1,66 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 2,98 (dd, J = 6,0, 14,0, 1H), 3,78 (dt, J = 3,5, 8,2, 1H), 3,86~3,91 (m, 1H), 4,11~4,15 (m, 2H), 7,20~7,31 (m, 5H).

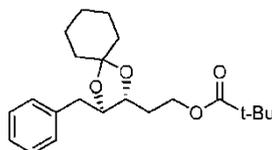
5 **Ejemplo de preparación 256: 2-((2S,3S)-3-Bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etanol**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 254, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 255) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 253), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 80~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34~1,43 (m, 2H), 1,48~1,61 (m, 10H), 2,42 (t, J = 5,6, 1H), 2,81 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 3,02 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,82~3,87 (m, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 7,21~7,31 (m, 5H).

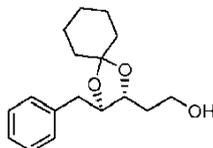
Ejemplo de preparación 257: Pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 253, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,6g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,53~1,60 (m, 10H), 1,61~1,66 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 2,98 (dd, J = 6,0, 14,0, 1H), 3,78 (dt, J = 3,5, 8,2, 1H), 3,86~3,91 (m, 1H), 4,11~4,15 (m, 2H), 7,20~7,31 (m, 5H).

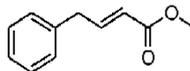
Ejemplo de preparación 258: 2-((2R,3R)-3-Bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 256, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 257) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 255), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 80~95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34~1,43 (m, 2H), 1,48~1,61 (m, 10H), 2,42 (t, J = 5,6, 1H), 2,81 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 3,02 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,82~3,87 (m, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 7,21~7,31 (m, 5H).

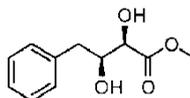
Ejemplo de preparación 259: 4-Fenilbut-2-enoato de (E)-metilo



30 A una solución de fenil acetaldehído (5,0 g, 41,61 mmol) en tolueno (500 ml) se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (13,9 g, 41,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al producto en bruto se añadió éter/hexano (=1:1, v/v) a 0 °C, después se agitó durante 30 min. El filtrado se concentró, después se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (5,9 g, 70~90 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,47 (d, J = 6,8, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,79 (d, J = 15,4, 1H), 7,06 (dt, J = 15,4, 6,8, 1H), 7,28~7,12 (m, 5H).

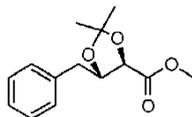
Ejemplo de preparación 260: 2,3-Dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 245, excepto porque se usó 4-fenilbut-2-enoato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 259) en lugar de pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo (Ejemplo de preparación 238), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,96 (ddd, J = 7,3, 13,5, 17,1, 2H), 3,10 (d, J = 5,2, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (dd, J = 1,4, 5,4, 1H), 7,23~7,34 (m, 5H).

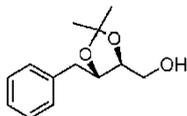
Ejemplo de preparación 261: 5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 240, excepto porque se usó 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 260) en lugar de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 239), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 6,8, 14,4, 1H), 3,12 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,19 (d, J = 7,6, 1H), 4,40 (ddd, J = 4,4, 7,0, 7,8, 1H), 7,22~7,33 (m, 5H).

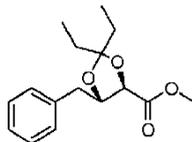
Ejemplo de preparación 262: ((4S,5S)-5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 234, excepto porque se usó 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 261) en lugar de 3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 233), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, J = 4,3, 1H), 2,83 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, J = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, J = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, J = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, J = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

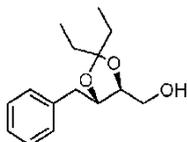
Ejemplo de preparación 263: 5-Bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



25 A una solución agitada de 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 260, 2,0 g, 9,51 mmol) en 3-pentanona (5 ml, 47,55 mmol) se añadió una cantidad catalítica de H₂SO₄ (0,051 ml, 0,951 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,2 g, 50~75 %).

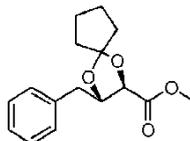
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,85 (t, J = 6,0, 3H), 0,92 (t, J = 7,6, 3H), 1,66 (dc, J = 7,6, 14,7, 4H), 3,01 (dd, J = 6,6, 14,2, 1H), 3,10 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,17 (d, J = 8,4, 1H), 4,32~4,37 (m, 1H), 7,23~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 264: ((4S,5S)-5-Bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



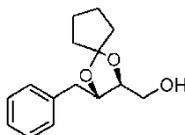
35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 262, excepto porque se usó 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 263) en lugar de 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (dt, J = 1,9, 7,5, 6H), 1,61~1,68 (m, 4H), 1,77 (t, J = 6,2, 1H), 2,81 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,09 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,24~3,30 (m, 1H), 3,49~3,54 (m, 1H), 3,78~3,82 (m, 1H), 4,08~4,13 (m, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 265: 3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo

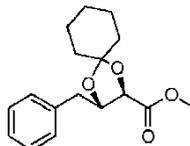
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 263, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,3 g, 60~85 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,61~1,79 (m, 5H), 1,85~1,92 (m, 3H), 3,00~3,11 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,17 (d, J = 7,2, 1H), 4,32 (dt, J = 4,9, 7,0, 1H), 7,21~7,33 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 266: ((2S,3S)-3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol

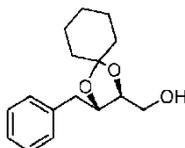
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 264, excepto porque se usó 3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 265) en lugar de 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,57~1,88 (m, 8H), 2,82 (dd, J = 6,6, 13,8, 1H), 3,08 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,27~3,33 (m, 1H), 3,47~3,52 (m, 1H), 3,79~3,83 (m, 1H), 4,07 (c, J = 6,8, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

15 Ejemplo de preparación 267: 3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo

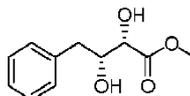
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 265, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 60~85 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54~1,74 (m, 10H), 2,99~3,12 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,18 (d, J = 7,6, 1H), 4,36~4,41 (m, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 268: ((2S,3S)-3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]decan-2-il)metanol

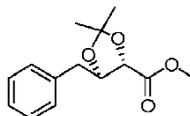
25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 266, excepto porque se usó 3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 267) en lugar de 3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 265), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,53~1,65 (m, 10H), 2,82 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H).

Ejemplo de preparación 269: 2,3-Dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2S,3R)-metilo

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 242, excepto porque se usó 4-fenilbut-2-enoato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 259) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,96 (ddd, J = 7,3, 13,5, 17,1, 2H), 3,10 (d, J = 5,2, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (dd, J = 1,4, 5,4, 1H), 7,23~7,34 (m, 5H).

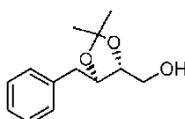
Ejemplo de preparación 270: 5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 261, excepto porque se usó 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 269) en lugar de 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (3,4 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, J = 4,3, 1H), 2,83 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, J = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, J = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, J = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, J = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

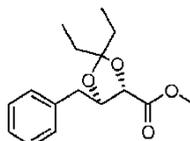
Ejemplo de preparación 271: ((4R,5R)-5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

10 Ejemplo de preparación 271: ((4R,5R)-5-Bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



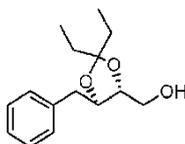
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 262, excepto porque se usó 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 270) en lugar de 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 70~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, J = 4,3, 1H), 2,83 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, J = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, J = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, J = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, J = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 272: 5-Bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 263, excepto porque se usó 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 269) en lugar de 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 50~75 %).

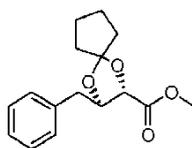
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,85 (t, J = 6,0, 3H), 0,92 (t, J = 7,6, 3H), 1,66 (dc, J = 7,6, 14,7, 4H), 3,01 (dd, J = 6,6, 14,2, 1H), 3,10 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,17 (d, J = 8,4, 1H), 4,32~4,37 (m, 1H), 7,23~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 273: ((4R,5R)-5-Bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 264, excepto porque se usó 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 272) en lugar de 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (dt, J = 1,9, 7,5, 6H), 1,61~1,68 (m, 4H), 1,77 (t, J = 6,2, 1H), 2,81 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,09 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,24~3,30 (m, 1H), 3,49~3,54 (m, 1H), 3,78~3,82 (m, 1H), 4,08~4,13 (m, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

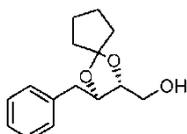
35 **Ejemplo de preparación 274: 3-Bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 272, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2g, 60~85 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,61~1,79 (m, 5H), 1,85~1,92 (m, 3H), 3,00~3,11 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,17 (d, J = 7,2, 1H), 4,32 (dt, J = 4,9, 7,0, 1H), 7,21~7,33 (m, 5H).

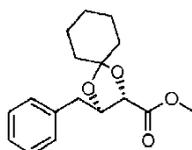
Ejemplo de preparación 275: ((2R,3R)-3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 266, excepto porque se usó 3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 274) en lugar de 3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 265), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,57~1,88 (m, 8H), 2,82 (dd, J = 6,6, 13,8, 1H), 3,08 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,27~3,33 (m, 1H), 3,47~3,52 (m, 1H), 3,79~3,83 (m, 1H), 4,07 (c, J = 6,8, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

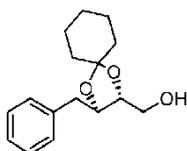
Ejemplo de preparación 276: 3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 274, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54~1,74 (m, 10H), 2,99~3,12 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,18 (d, J = 7,6, 1H), 4,36~4,41 (m, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

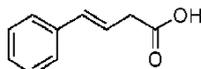
20 **Ejemplo de preparación 277: ((2R,3R)-3-Bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol**



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 268, excepto porque se usó 3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 276) en lugar de 3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 267), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).

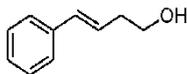
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,53~1,65 (m, 10H), 2,82 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 13,6, 1H), 3,24~3,30 (m, 1H), 3,52~3,56 (m, 1H), 3,80~3,84 (m, 1H), 4,10~4,15 (m, 1H), 7,21~7,31 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 278: Ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico



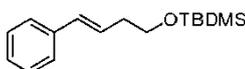
30 A una solución agitada de 2-fenilacetaldehído (5,0 g, 32,3 mmol) y ácido malónico (4,0 g, 38,8 mmol) en piridina (25,0 ml) se añadió una cantidad catalítica de piperidina (0,64 ml, 6,46 mmol) y después se calentó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al producto en bruto se añadió lentamente HCl 2 N. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se secó al vacío para producir el compuesto del título (3,5 g, 55~80 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,39 (d, J = 8,8, 2H), 6,31 (td, J = 7,9, 14,8, 1H), 6,94 (d, J = 16, 1H), 7,17~7,45 (m, 3H), 7,56~7,59 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 279: (E)-4-Fenilbut-3-en-1-ol

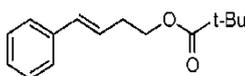
A una solución agitada de $Zn(BH_4)_2$ (40,0 ml, 20,0 mmol) en THF (40 ml) se añadió gota a gota una solución **1** (2,0 g, 10,0 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C y después se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O a 0 °C, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,0 g, 50~75 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,55 (ddd, J = 4,1, 11,9, 21,5, 2H), 3,82 (t, J = 5,8, 2H), 6,24 (td, J = 7,2, 15,7, 1H), 6,87 (d, J = 14,8, 1H), 7,12~7,25 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 1,2, 8,0, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 9,2, 1H).

10 Ejemplo de preparación 280: (E)-terc-Butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano

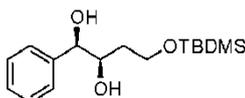
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 237, excepto porque se usó (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 279) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 80~98 %).

15 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,07 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,4, 9H), 2,51 (c, J = 4,5, 2H), 3,78 (t, J = 6,6, 2H), 6,26 (td, J = 7,2, 15,7, 1H), 6,84 (d, J = 15,6, 1H), 7,13~7,24 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 5,6, 12,4, 1H), 7,53 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 281: Pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo

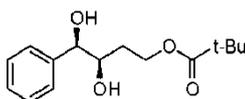
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 238, excepto porque se usó (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 279) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (10,8 g, 75~95 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,22 (s, 9H), 2,57 (ddd, J = 1,3, 6,7, 13,5, 2H), 4,22 (t, J = 6,6, 2H), 6,19 (td, J = 7,0, 16,0, 1H), 6,49 (d, J = 16,0, 1H), 7,23~7,26 (m, 1H), 7,31~7,41 (m, 4H).

25 Ejemplo de preparación 282: (1R,2R)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 239, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

30 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,10 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,69~1,70 (m, 1H), 1,93~2,07 (m, 1H), 3,51 (d, J = 4,8, 1H), 3,86 (d, J = 3,2, 1H), 3,87 (dd, J = 3,2, 9,2, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 4,01~4,06 (m, 1H), 5,05 (t, J = 4,6, 1H), 7,22~7,26 (m, 1H), 7,31~7,37 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H).

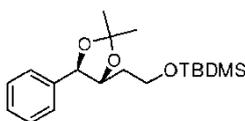
Ejemplo de preparación 283: Pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo

35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 282, excepto porque se usó pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo (Ejemplo de preparación 281) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (8,7 g, 70~95 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,18 (s, 9H), 1,65~1,74 (m, 2H), 2,83 (d, J = 2,4, 1H), 2,96 (d, J = 3,2, 1H), 3,74~3,79 (m, 1H), 4,10~4,17 (m, 1H), 4,33 (ddd, J = 4,0, 7,2, 12,6, 1H), 4,49 (d, J = 5,6, 1H), 7,31~7,41 (m, 5H).

40 Ejemplo de preparación 284:

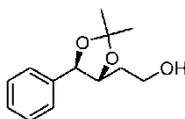
terc-Butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 218, excepto porque se usó (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 282) en lugar de 3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,82~1,99 (m, 2H), 3,68~3,78 (m, 2H), 3,95 (dt, J = 3,3, 8,7, 1H), 5,16 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,27 (m, 1H), 7,31~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

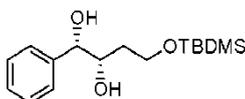
Ejemplo de preparación 285: 2-((4R,5R)-5-Fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 244, excepto porque se usó terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 284) en lugar de (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 243), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,92~2,04 (m, 2H), 2,26 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,90 (m, 2H), 3,94 (td, J = 3,9, 8,5, 1H), 5,23 (d, J = 15,6, 1H), 7,22~7,27 (m, 1H), 7,33~7,39 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

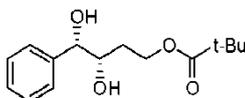
Ejemplo de preparación 286: (1S,2S)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 242, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,10 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,69~1,70 (m, 1H), 1,93~2,07 (m, 1H), 3,51 (d, J = 4,8, 1H), 3,86 (d, J = 3,2, 1H), 3,87 (dd, J = 3,2, 9,2, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 4,01~4,06 (m, 1H), 5,05 (t, J = 4,6, 1H), 7,22~7,26 (m, 1H), 7,31~7,37 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 287: Pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo

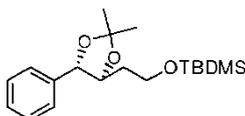


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 286, excepto porque se usó pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo (Ejemplo de preparación 281) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (10,4 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,65~1,74 (m, 2H), 2,83 (d, J = 2,4, 1H), 2,96 (d, J = 3,2, 1H), 3,74~3,79 (m, 1H), 4,10~4,17 (m, 1H), 4,33 (ddd, J = 4,0, 7,2, 12,6, 1H), 4,49 (d, J = 5,6, 1H), 7,31~7,41 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 288:

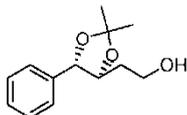
terc-Butil(2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 284, excepto porque se usó (1S,2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 286) en lugar de (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 282), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,82~1,99 (m, 2H), 3,68~3,78 (m, 2H), 3,95 (dt, J = 3,3, 8,7, 1H), 5,16 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,27 (m, 1H), 7,31~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

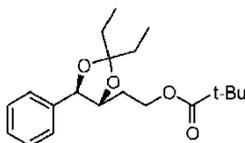
Ejemplo de preparación 289: 2-((4S,5S)-5-Fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 285, excepto porque se usó terc-butil(2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 288) en lugar de terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 284), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 80~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,92~2,04 (m, 2H), 2,26 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,90 (m, 2H), 3,94 (td, J = 3,9, 8,5, 1H), 5,23 (d, J = 15,6, 1H), 7,22~7,27 (m, 1H), 7,33~7,39 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

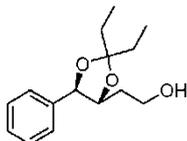
Ejemplo de preparación 290: Pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 264, excepto porque se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (Ejemplo de preparación 283) en lugar de 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, J = 7,4, 3H), 1,08 (t, J = 7,6, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,5, 2H), 1,81~1,89 (m, 2H), 1,91~1,98 (m, 2H), 3,87 (td, J = 5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 4,22~4,28 (m, 1H), 4,58 (d, J = 8,8, 1H), 7,31~7,43 (m, 5H).

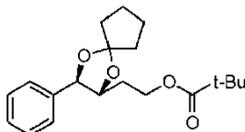
Ejemplo de preparación 291: Pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 258, excepto porque se usó pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 290) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 257), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (t, J = 7,4, 3H), 1,07 (t, J = 7,6, 3H), 1,79 (c, J = 7,5, 2H), 1,83~1,90 (m, 4H), 2,38 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,87 (m, 2H), 3,90~3,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 8,8, 1H), 7,32~7,43 (m, 5H).

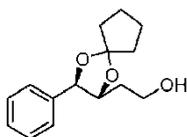
30 **Ejemplo de preparación 292: Pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 290, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,8 g, 60~85 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H), 1,67~1,83 (m, 4H), 1,88~2,07 (m, 6H), 3,84 (td, J = 6,0, 8,4, 1H), 4,13 (td, J = 7,0, 11,1, 1H), 4,24 (td, J = 6,4, 11,2, 1H), 4,55 (d, J = 8,4, 1H), 7,31~7,39 (m, 5H).

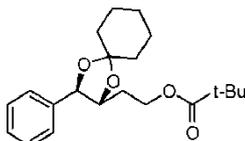
Ejemplo de preparación 293: 2-((2R,3R)-3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 291, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 292) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 290), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,81 (m, 4H), 1,87~2,07 (m, 6H), 2,27 (c, J = 3,7, 1H), 3,79~3,85 (m, 2H), 3,89~3,92 (m, 1H), 4,59 (d, J = 8,4, 1H), 7,32~7,41 (m, 5H).

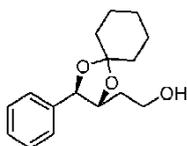
Ejemplo de preparación 294: Pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 292, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,0 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H), 1,67~1,83 (m, 4H), 1,88~2,07 (m, 6H), 3,84 (td, J = 6,0, 8,4, 1H), 4,10~4,17 (m, 1H), 4,21~4,27 (m, 1H), 4,55 (d, J = 8,4, 1H), 7,31~7,39 (m, 5H).

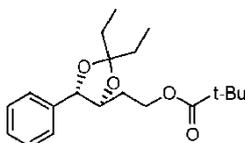
Ejemplo de preparación 295: 2-((2R,3R)-3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 293, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 294) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 292), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 80~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,83 (m, 4H), 1,87~2,05 (m, 6H), 2,27 (c, J = 3,7, 1H), 3,79~3,85 (m, 2H), 3,86~3,91 (m, 1H), 4,59 (d, J = 8,4, 1H), 7,32~7,41 (m, 5H).

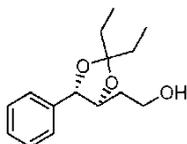
Ejemplo de preparación 296: Pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 290, excepto porque se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (Ejemplo de preparación 287) en lugar de pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (Ejemplo de preparación 283), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, J = 7,4, 3H), 1,08 (t, J = 7,6, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,5, 2H), 1,81~1,89 (m, 2H), 1,91~1,98 (m, 2H), 3,87 (td, J = 5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 4,22~4,28 (m, 1H), 4,58 (d, J = 8,8, 1H), 7,31~7,43 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 297: Pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

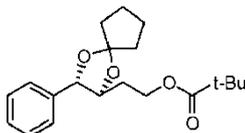


30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 295, excepto porque se usó pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 296) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 294), para obtener el compuesto del

título (0,7 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (t, J = 7,4, 3H), 1,07 (t, J = 7,6, 3H), 1,79 (c, J = 7,5, 2H), 1,83~1,90 (m, 4H), 2,38 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,87 (m, 2H), 3,90~3,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 8,8, 1H), 7,32~7,43 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 298: Pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo

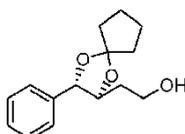


5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 296, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,4g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H), 1,67~1,83 (m, 4H), 1,88~2,07 (m, 6H), 3,84 (td, J = 6,0, 8,4, 1H), 4,13 (td, J = 7,0, 11,1, 1H), 4,24 (td, J = 6,4, 11,2, 1H), 4,55 (d, J = 8,4, 1H), 7,31~7,39 (m, 5H).

10 Ejemplo de preparación 299: 2-((2S,3S)-3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etanol

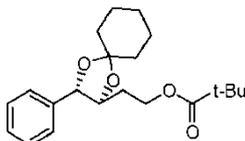


15

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 297, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 298) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-diethyl-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 296), para obtener el compuesto del título (07 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,81 (m, 4H), 1,87~2,07 (m, 6H), 2,27 (c, J = 3,7, 1H), 3,79~3,85 (m, 2H), 3,89~3,92 (m, 1H), 4,59 (d, J = 8,4, 1H), 7,32~7,41 (m, 5H).

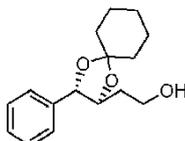
Ejemplo de preparación 300: Pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 298, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,4g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H), 1,67~1,83 (m, 4H), 1,88~2,07 (m, 6H), 3,84 (td, J = 6,0, 8,4, 1H), 4,10~4,17 (m, 1H), 4,21~4,27 (m, 1H), 4,55 (d, J = 8,4, 1H), 7,31~7,39 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 301: 2-((2S,3S)-3-Fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etanol

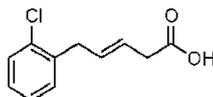


25

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 299, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 300) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 298), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 80~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,83 (m, 4H), 1,87~2,05 (m, 6H), 2,27 (c, J = 3,7, 1H), 3,79~3,85 (m, 2H), 3,86~3,91 (m, 1H), 4,59 (d, J = 8,4, 1H), 7,32~7,41 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 302: Ácido (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enoico

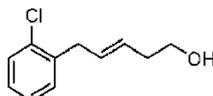


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 235, excepto porque se usó 3-(2-

clorofenil)propanal en lugar de hidrocinaldehído (6,1 g, 70~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,15 (dd, J = 0,8, 6,8, 2H), 3,53 (d, J = 6,4, 2H), 5,61~5,69 (m, 1H), 5,75~5,82 (m, 1H), 7,16~7,28 (m, 3H), 7,36~7,38 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 303: (E)-5-(2-Clorofenil)pent-3-en-1-ol



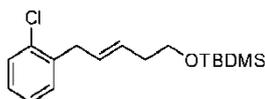
5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 236, excepto porque se usó ácido (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enoico (Ejemplo de preparación 302) en lugar de ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico (Ejemplo de preparación 235), para obtener el compuesto del título (4,6 g, 70~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,33(dc, J = 1,0, 6,5, 2H), 3,50 (dd, J = 1,8, 5,0, 2H), 3,67 (c, J = 6,0, 2H), 5,45~5,53 (m, 1H), 5,70~5,77 (m, 1H), 7,15~7,37 (m, 4H).

10

Ejemplo de preparación 304: (E)-terc-Butil(S-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano

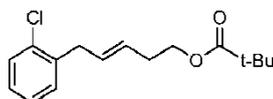


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 237, excepto porque se usó (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 303) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (4,9 g, 75~95 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,60 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 2,28 (dc, J = 1,0, 6,7, 2H), 3,47 (d, J = 6,4, 2H), 3,65 (t, J = 6,8, 2H), 5,49~5,56 (m, 1H), 5,62~5,70 (m, 1H), 7,14~7,36 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 305: Pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enilo



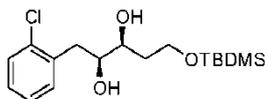
20

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 238, excepto porque se usó (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 303) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (7,2 g, 75~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 2,36 (c, J = 6,7, 2H), 3,45 (d, J = 6,4, 2H), 4,08 (t, J = 6,6, 2H), 5,43~5,50 (m, 1H), 5,63~5,70 (m, 1H), 7,12~7,35 (m, 4H).

25

Ejemplo de preparación 306: (2S,3S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol

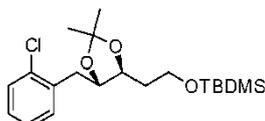


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 239, excepto porque se usó (E)-terc-butyl(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 304) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (2,8 g, 90 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,11 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,68~1,77 (m, 1H), 1,87~1,96 (m, 1H), 2,64 (d, J = 6,0, 1H), 2,93 (dd, J = 8,2, 13,4, 1H), 3,07 (dd, J = 4,8, 13,6, 1H), 3,68 (d, J = 3,2, 1H), 3,76~3,96 (m, 4H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 307: (2-(4S,5S)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano



35

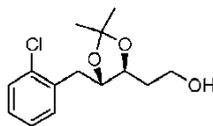
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 240, excepto porque se usó (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 306) en lugar de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 239), para obtener el compuesto del título (3,6 g, 75~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,06 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,69 (c, J = 6,5, 2H), 3,05 (dc, J

40

= 5,8, 15,1, 2H), 3,70~3,80 (m, 2H), 3,86~3,93 (m, 1H), 3,97~4,02 (m, 1H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

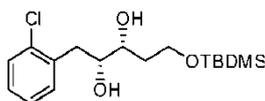
Ejemplo de preparación 308: 2-((4S,5S)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 241, excepto porque se usó (2-(4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 307) en lugar de (2-(4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 240), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50~1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4, 1H), 2,82 (dd, J = 5,8, 13,8, 1H), 3,01 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,86 (dt, J = 3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97 (m, 1H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

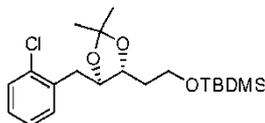
Ejemplo de preparación 309: (2R,3R)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 242, excepto porque se usó (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 304) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (4,4 g, 90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,11 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,68~1,77 (m, 1H), 1,87~1,96 (m, 1H), 2,64 (d, J = 6,0, 1H), 2,93 (dd, J = 8,2, 13,4, 1H), 3,07 (dd, J = 4,8, 13,6, 1H), 3,68 (d, J = 3,2, 1H), 3,76~3,96 (m, 4H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

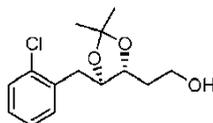
Ejemplo de preparación 310: (2-(4R,5R)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 307, excepto porque se usó (2R,3R)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 309) en lugar de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 306), para obtener el compuesto del título (4,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,06 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,69 (c, J = 6,5, 2H), 3,05 (dc, J = 5,8, 15,1, 2H), 3,70~3,80 (m, 2H), 3,86~3,93 (m, 1H), 3,97~4,02 (m, 1H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

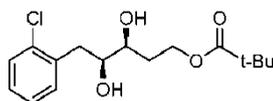
Ejemplo de preparación 311: 2-((4R,5R)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 241, excepto porque se usó (2-(4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 307) en lugar de (2-(4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 240), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50~1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4, 1H), 2,82 (dd, J = 5,8, 13,8, 1H), 3,01 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,86 (dt, J = 3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97 (m, 1H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

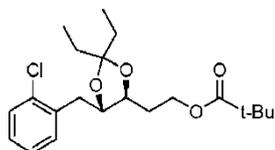
Ejemplo de preparación 312: Pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-(2clorofenil)pentilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 306, excepto porque se usó pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enilo (Ejemplo de preparación 305) en lugar de (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 304), para obtener el compuesto del título (6,0 g, 70~95 %).

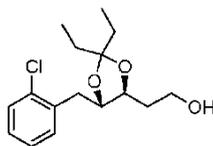
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 9H), 1,85~1,91 (m, 2H), 2,17 (d, J = 6,0, 1H), 2,73 (d, J = 5,2, 1H), 2,91 (dd, J = 8,4, 13,6, 1H), 3,08 (dd, J = 5,6, 13,6, 1H), 3,52~3,55 (m, 1H), 3,77~3,80 (m, 1H), 4,11~4,19 (m, 1H), 4,37~4,41 (m, 1H), 7,18~7,23 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 2,2, 7,0, 1H), 7,36 (dd, J = 1,8, 7,4, 1H).

Ejemplo de preparación 313: Pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



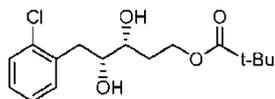
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 246, excepto porque se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (Ejemplo de preparación 312) en lugar de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (Ejemplo de preparación 245), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (t, J = 7,4, 6H), 1,21 (s, 9H), 1,58~1,66 (m, 4H), 1,70~1,77 (m, 2H), 3,06 (d, J = 5,6, 2H), 3,81~3,86 (m, 1H), 3,94~3,99 (m, 1H), 4,15~4,25 (m, 2H), 7,18~7,24 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

- 15 **Ejemplo de preparación 314: 2-((4S,5S)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol**



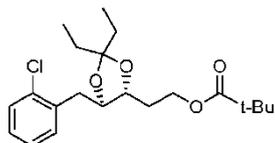
- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 247, excepto porque se usó pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 313) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %);
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (dt, J = 2,5, 7,5, 6H), 1,46~1,79 (m, 6H), 2,42 (t, J = 5,6, 1H), 3,01~3,12 (m, 2H), 3,79 (c, J = 5,6, 2H), 3,88~3,93 (m, 1H), 3,98~4,06 (m, 1H), 7,18~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 315: Pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo

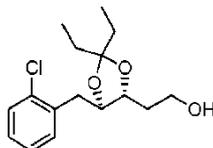


- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 309, excepto porque se usó pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enilo (Ejemplo de preparación 305) en lugar de (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 304), para obtener el compuesto del título (4,4 g, 70~95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,11 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,68~1,77 (m, 1H), 1,87~1,96 (m, 1H), 2,64 (d, J = 6,0, 1H), 2,93 (dd, J = 8,2, 13,4, 1H), 3,07 (dd, J = 4,8, 13,6, 1H), 3,68 (d, J = 3,2, 1H), 3,76~3,96 (m, 4H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 316: Pivalato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

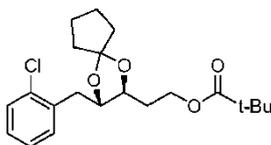


- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 313, excepto porque se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (Ejemplo de preparación 315) en lugar de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (Ejemplo de preparación 312), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (t, J = 7,4, 6H), 1,21 (s, 9H), 1,58~1,66 (m, 4H), 1,70~1,77 (m, 2H), 3,06 (d, J = 5,6, 2H), 3,81~3,86 (m, 1H), 3,94~3,99 (m, 1H), 4,15~4,25 (m, 2H), 7,18~7,24 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 317: 2-((4R,5R)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

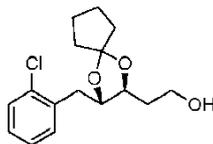
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 314, excepto porque se usó pivalato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 316) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 313), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (dt, J = 2,5, 7,5, 6H), 1,46~1,79 (m, 6H), 2,42 (t, J = 5,6, 1H), 3,01~3,12 (m, 2H), 3,79 (c, J = 5,6, 2H), 3,88~3,93 (m, 1H), 3,98~4,06 (m, 1H), 7,18~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 318: Pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo

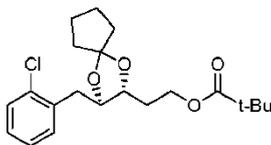
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 313, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,64~1,74 (m, 5H), 1,75~1,88 (m, 5H), 3,03~3,11 (m, 2H), 3,81~3,86 (m, 1H), 3,97 (c, J = 6,5, 1H), 4,12~4,22 (m, 2H), 7,18~7,25 (m, 2H), 7,34~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 319: 2-((2S,3S)-3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etanol

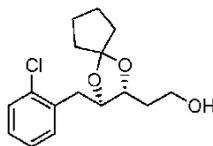
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 317, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 318) en lugar de pivalato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 316), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,62~1,74 (m, 6H), 1,75~1,88 (m, 4H), 2,28 (t, J = 5,6, 1H), 3,03~3,12 (m, 2H), 3,78 (c, J = 5,6, 1H), 3,88~3,95 (m, 1H), 3,97~4,06 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,34~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 320: Pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo

25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 316, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,64~1,74 (m, 5H), 1,75~1,88 (m, 5H), 3,03~3,11 (m, 2H), 3,81~3,86 (m, 1H), 3,97 (c, J = 6,5, 1H), 4,12~4,22 (m, 2H), 7,18~7,25 (m, 2H), 7,34~7,39 (m, 2H).

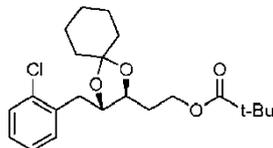
Ejemplo de preparación 321: 2-((2R,3R)-3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etanol

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 319, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 320) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 318), para

obtener el compuesto del título (0,8 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,62~1,74 (m, 6H), 1,75~1,88 (m, 4H), 2,28 (t, J = 5,6, 1H), 3,03~3,12 (m, 2H), 3,78 (c, J = 5,6, 1H), 3,88~3,95 (m, 1H), 3,97~4,06 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,34~7,39 (m, 2H).

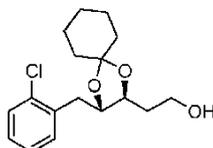
Ejemplo de preparación 322: Pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 318, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,1 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,58~1,61 (m, 8H), 1,77 (c, J = 6,8, 2H), 3,07 (d, J = 6,0, 2H), 3,81~3,88 (m, 1H), 3,96~4,01 (m, 1H), 4,16~4,22 (m, 2H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,39 (m, 2H).

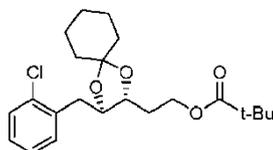
10 **Ejemplo de preparación 323: 2-((2S,3S)-3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol**



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 321, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 322) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 320), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,51~1,64 (m, 8H), 1,65~1,74 (m, 2H), 2,59~2,63 (m, 1H), 3,06 (d, J = 6,0, 2H), 3,76~3,78 (m, 2H), 3,89~3,94 (m, 1H), 3,99~4,04 (m, 1H), 7,16~7,24 (m, 2H), 7,35~7,38 (m, 2H).

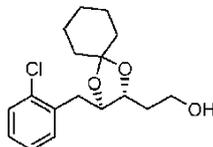
Ejemplo de preparación 324: Pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 320, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,5g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,58~1,61 (m, 8H), 1,77 (c, J = 6,8, 2H), 3,07 (d, J = 6,0, 2H), 3,81~3,88 (m, 1H), 3,96~4,01 (m, 1H), 4,16~4,22 (m, 2H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,39 (m, 2H).

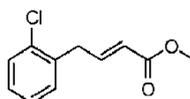
Ejemplo de preparación 325: 2-((2R,3R)-3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 323, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 324) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 322), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

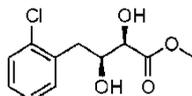
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,51~1,64 (m, 8H), 1,65~1,74 (m, 2H), 2,59~2,63 (m, 1H), 3,06 (d, J = 6,0, 2H), 3,76~3,78 (m, 2H), 3,89~3,94 (m, 1H), 3,99~4,04 (m, 1H), 7,16~7,24 (m, 2H), 7,35~7,38 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 326: 4-(2-Clorofenil)but-2-enoato de (E)-metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 259, excepto porque se usó 2-clorofenil acetaldehído en lugar de fenil acetaldehído, para obtener el compuesto del título (5,0 g, 65~85 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,47 (d, J = 6,8, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,79 (d, J = 15,4, 1H), 7,06 (dt, J = 15,4, 6,8, 1H), 7,12~7,28 (m, 4H).

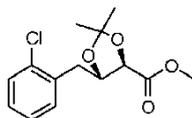
5 **Ejemplo de preparación 327: 4-(2-Clorofenil)-2,3-dihidroxi-2-metilbutanoato de (2R,3S)-metilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 260, excepto porque se usó 4-(2-clorofenil)but-2-enoato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 326) en lugar de 4-fenilbut-2-enoato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 259), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,08~3,17 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 1,6, 5,2, 1H), 4,28~4,34 (m, 1H), 7,20~7,27 (m, 2H), 7,33~7,36 (m, 1H), 7,39~7,41 (m, 1H).

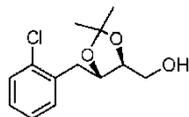
Ejemplo de preparación 328: 5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 261, excepto porque se usó 4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-2-metilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 327) en lugar de 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 7,6, 14,4, 1H), 3,35 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 4,50 (dt, J = 4,0, 7,6, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,36~7,40 (m, 2H).

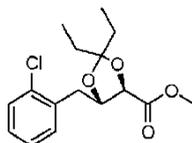
20 **Ejemplo de preparación 329: ((4S,5S)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol**



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 262, excepto porque se usó 5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 328) en lugar de 5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 6H), 1,83 (c, J = 4,3, 1H), 3,06~3,17 (m, 2H), 3,45 (ddd, J = 4,6, 7,4, 12,0, 1H), 3,68 (ddd, J = 3,2, 5,2, 12,0, 1H), 3,91 (ddd, J = 3,3, 4,7, 8,0, 1H), 4,22~4,27 (m, 1H), 7,20~7,26 (m, 2H), 7,35~7,40 (m, 2H).

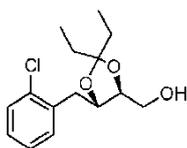
Ejemplo de preparación 330: 5-(2-Clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 263, excepto porque se usó 4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-2-metilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 327) en lugar de 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~75 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, J = 7,4, 6H), 1,67~1,74 (m, 4H), 3,10 (dd, J = 8,0, 14,4, 1H), 3,35 (dd, J = 4,0, 14,4, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,27 (d, J = 8,4, 1H), 4,42~4,47 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,40 (m, 2H).

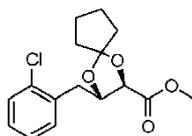
Ejemplo de preparación 331: ((4S,5S)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 329, excepto porque se usó 5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 330) en lugar de 5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 328), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (dt, J = 2,1, 7,5, 6H), 1,62~1,70 (m, 4H), 1,83 (c, J = 4,3, 1H), 3,11 (ddd, J = 6,0, 14,2, 28,0, 2H), 3,44 (ddd, J = 4,8, 7,2, 12,0, 1H), 3,64~3,69 (m, 1H), 3,81 (ddd, J = 3,3, 4,9, 8,3, 1H), 4,18~4,24 (m, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,36~7,39 (m, 2H).

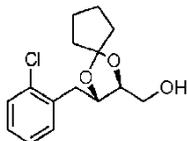
Ejemplo de preparación 332: 3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 330, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,65~1,80 (m, 5H), 1,89~2,00 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 7,8, 14,2, 1H), 3,32 (dd, J = 4,6, 14,2, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,28 (d, J = 7,2, 1H), 4,41~4,46 (m, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,35~7,40 (m, 2H).

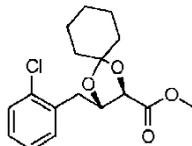
15 **Ejemplo de preparación 333: ((2S,3S)-3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol**



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 331, excepto porque se usó 3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 332) en lugar de 5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (Ejemplo de preparación 330), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,69~1,74 (m, 3H), 1,77~1,85 (m, 5H), 3,11 (ddd, J = 6,3, 14,1, 31,3, 2H), 3,42~3,48 (m, 1H), 3,61~3,66 (m, 1H), 3,87~3,91 (m, 1H), 4,19 (c, J = 6,8, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,34~7,40 (m, 2H).

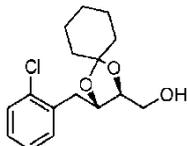
Ejemplo de preparación 334: 3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 332, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (0,5 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54~1,77 (m, 10H), 3,12 (dd, J = 7,6, 14,4, 1H), 3,32 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 4,46~4,51 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H).

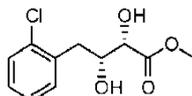
Ejemplo de preparación 335: ((2S,3S)-3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metanol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 333, excepto porque se usó 3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 334) en lugar de 3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 332), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38~1,45 (m, 2H), 1,58~1,63 (m, 8H), 1,84 (c, J = 4,3, 1H), 3,11 (ddd, J = 7,9, 15,9, 22,1, 2H), 3,43 (ddd, J = 4,6, 7,6, 12,1, 1H), 3,66~3,71 (m, 1H), 3,88~3,92 (m, 1H), 4,21~4,26 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H).

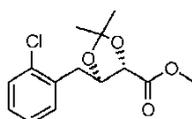
Ejemplo de preparación 336: 4-(2-Clorofenil)-2,3-dihidroxi-4-metoxibutanoato de (2S,3R)-metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 269, excepto porque se usó 4-(2-clorofenil)but-2-enoato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 326) en lugar de 4-fenilbut-2-enoato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 259), para obtener el compuesto del título (3,5g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,08~3,17 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 1,6, 5,2, 1H), 4,28~4,34 (m, 1H), 7,20~7,27 (m, 2H), 7,33~7,36 (m, 1H), 7,39~7,41 (m, 1H).

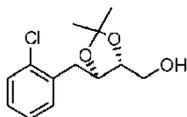
Ejemplo de preparación 337: 5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 328, excepto porque se usó 4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-4-metoxibutanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 336) en lugar de 4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-4-metoxibutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 327), para obtener el compuesto del título (3,4 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, J = 4,3, 1H), 2,83 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, J = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, J = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, J = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, J = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

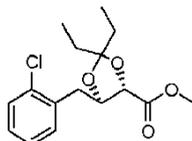
Ejemplo de preparación 338: ((4R,5R)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 335, excepto porque se usó 5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 337) en lugar de 3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 334), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, J = 4,3, 1H), 2,83 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, J = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, J = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, J = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, J = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

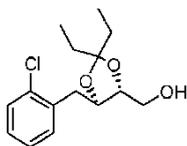
Ejemplo de preparación 339: 5-(2-Cloro)bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 330, excepto porque se usó 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 336) en lugar de 4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-4-metoxibutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 327), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~75 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, J = 7,4, 6H), 1,67~1,74 (m, 4H), 3,10 (dd, J = 8,0, 14,4, 1H), 3,35 (dd, J = 4,0, 14,4, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,27 (d, J = 8,4, 1H), 4,42~4,47 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,40 (m, 2H).

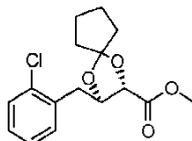
Ejemplo de preparación 340: ((4R,5R)-5-(2-Clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 338, excepto porque se usó 5-(2-cloro)bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 339) en lugar de 5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 337), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (dt, J = 2,1, 7,5, 6H), 1,62~1,70 (m, 4H), 1,83 (c, J = 4,3, 1H), 3,11 (ddd, J = 6,0, 14,2, 28,0, 2H), 3,44 (ddd, J = 4,8, 7,2, 12,0, 1H), 3,64~3,69 (m, 1H), 3,81 (ddd, J = 3,3, 4,9, 8,3, 1H), 4,18~4,24 (m, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,36~7,39 (m, 2H).

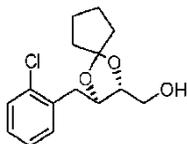
Ejemplo de preparación 341: 3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 339, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,5g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,65~1,80 (m, 5H), 1,89~2,00 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 7,8, 14,2, 1H), 3,32 (dd, J = 4,6, 14,2, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,28 (d, J = 7,2, 1H), 4,41~4,46 (m, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,35~7,40 (m, 2H).

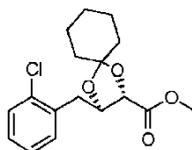
15 **Ejemplo de preparación 342: ((2R,3R)-3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol**



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 340, excepto porque se usó 3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 341) en lugar de 5-(2-cloro)bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metilo (Ejemplo de preparación 339), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,69~1,74 (m, 3H), 1,77~1,85 (m, 5H), 3,11 (ddd, J = 6,3, 14,1, 31,3, 2H), 3,42~3,48 (m, 1H), 3,61~3,66 (m, 1H), 3,87~3,91 (m, 1H), 4,19 (c, J = 6,8, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,34~7,40 (m, 2H).

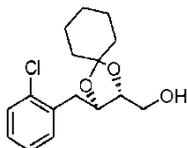
Ejemplo de preparación 343: 3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 341, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (0,9g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54~1,77 (m, 10H), 3,12 (dd, J = 7,6, 14,4, 1H), 3,32 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 4,46~4,51 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 344: ((2R,3R)-3-(2-Clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metanol

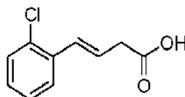


30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 342, excepto porque se usó 3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 343) en lugar de 3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo (Ejemplo de preparación 341), para

obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38~1,45 (m, 2H), 1,58~1,63 (m, 8H), 1,84 (c, J = 4,3, 1H), 3,11 (ddd, J = 7,9, 15,9, 22,1, 2H), 3,43 (ddd, J = 4,6, 7,6, 12,1, 1H), 3,66~3,71 (m, 1H), 3,88~3,92 (m, 1H), 4,21~4,26 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H).

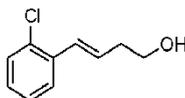
5 **Ejemplo de preparación 345: Ácido (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enoico**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 278, excepto porque se usó 2-(2-clorofenil)acetaldehído en lugar de fenilacetaldehído, para obtener el compuesto del título (4,0 g, 55~80 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,39 (d, J = 8,8, 2H), 6,31 (td, J = 7,9, 14,8, 1H), 6,94 (d, J = 16, 1H), 7,17~7,45 (m, 3H), 7,56~7,59 (m, 1H).

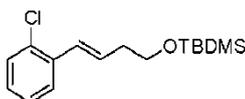
Ejemplo de preparación 346: (E)-4-(2-Clorofenil)but-3-en-1-ol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 279, excepto porque se usó ácido (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enoico (Ejemplo de preparación 345) en lugar de ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico (Ejemplo de preparación 278), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 55~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,55 (ddd, J = 4,1, 11,9, 21,5, 2H), 3,82 (t, J = 5,8, 2H), 6,24 (td, J = 7,2, 15,7, 1H), 6,87 (d, J = 14,8, 1H), 7,12~7,25 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 1,2, 8,0, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 9,2, 1H).

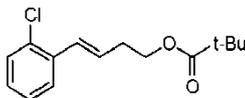
Ejemplo de preparación 347: (E)-terc-Butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 280, excepto porque se usó (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 346) en lugar de (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 279), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 80-98 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,07 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,4, 9H), 2,51 (c, J = 4,5, 2H), 3,78 (t, J = 6,6, 2H), 6,26 (td, J = 7,2, 15,7, 1H), 6,84 (d, J = 15,6, 1H), 7,13~7,24 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 5,6, 12,4, 1H), 7,53 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

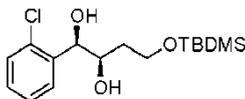
Ejemplo de preparación 348: Pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 281, excepto porque se usó (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 346) en lugar de (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 279), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 75~95 %).

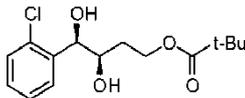
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 2,55~2,64 (m, 2H), 4,24 (t, J = 6,4, 2H), 6,18 (td, J = 7,9, 14,8, 1H), 6,86 (d, J = 16,0, 1H), 7,22~7,26 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 3,6, 10,8, 1H), 7,51 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 349: (1R,2R)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol

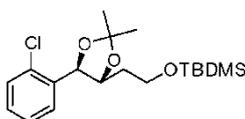


35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 282, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 347) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

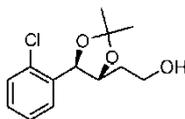
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,10 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,69~1,70 (m, 1H), 1,93~2,07 (m, 1H), 3,51 (d, J = 4,8, 1H), 3,86 (d, J = 3,2, 1H), 3,87 (dd, J = 3,2, 9,2, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 4,01~4,06 (m, 1H), 5,05 (t, J = 4,6, 1H), 7,22~7,26 (m, 1H), 7,31~7,37 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 350: Pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo

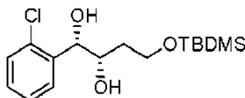
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 349, excepto porque se usó pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo (Ejemplo de preparación 348) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 347), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 9H), 1,76~1,84 (m, 1H), 1,90~1,98 (m, 1H), 2,70 (d, J = 4,4, 1H), 2,86 (d, J = 5,2, 1H), 3,84~3,90 (m, 1H), 4,14~4,21 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 5,05 (t, J = 5,0, 1H), 7,23~7,39 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 351:**terc-Butil(2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano**

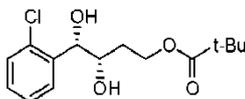
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 284, excepto porque se usó (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 349) en lugar de (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 282), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,82~1,99 (m, 2H), 3,68~3,78 (m, 2H), 3,95 (dt, J = 3,3, 8,7, 1H), 5,16 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,27 (m, 1H), 7,31~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 352: 2-((4R,5R)-5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 285, excepto porque se usó terc-butil(2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 351) en lugar de terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 284), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,92~2,04 (m, 2H), 2,26 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,90 (m, 2H), 3,94 (td, J = 3,9, 8,5, 1H), 5,23 (d, J = 15,6, 1H), 7,22~7,27 (m, 1H), 7,33~7,39 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 353: (1S,2S)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 286, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 347) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 9H), 1,76~1,84 (m, 1H), 1,90~1,98 (m, 1H), 2,70 (d, J = 4,4, 1H), 2,86 (d, J = 5,2, 1H), 3,84~3,90 (m, 1H), 4,14~4,21 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 5,05 (t, J = 5,0, 1H), 7,23~7,39 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

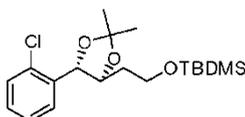
Ejemplo de preparación 354: Pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 353, excepto porque se usó pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo (Ejemplo de preparación 348) en lugar de ((E)-terc-butildimetil(4-(2-

clorofenil)but-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 347), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 9H), 1,76~1,84 (m, 1H), 1,90~1,98 (m, 1H), 2,70 (d, J = 4,4, 1H), 2,86 (d, J = 5,2, 1H), 3,84~3,90 (m, 1H), 4,14~4,21 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 5,05 (t, J = 5,0, 1H), 7,23~7,39 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

5 **Ejemplo de preparación 355:**

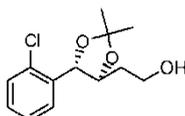
terc-Butil(2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 351, excepto porque se usó (1S,2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 353) en lugar de (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 349), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,82~1,99 (m, 2H), 3,68~3,78 (m, 2H), 3,95 (dt, J = 3,3, 8,7, 1H), 5,16 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,27 (m, 1H), 7,31~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

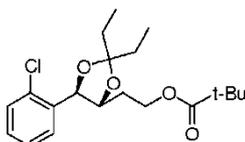
15 **Ejemplo de preparación 356: 2-((4S,5S)-5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 352, excepto porque se usó terc-butil(2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 355) en lugar de terc-butil(2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 351), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,92~2,04 (m, 2H), 2,26 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,90 (m, 2H), 3,94 (td, J = 3,9, 8,5, 1H), 5,23 (d, J = 15,6, 1H), 7,22~7,27 (m, 1H), 7,33~7,39 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

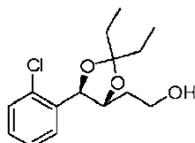
Ejemplo de preparación 357: Pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etil



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 290, excepto porque se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (Ejemplo de preparación 350) en lugar de pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (Ejemplo de preparación 283), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

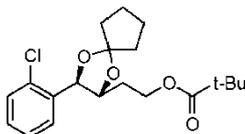
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 358: 2-((4R,5R)-2,2-Dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etanol



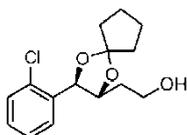
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 291, excepto porque se usó pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etil (Ejemplo de preparación 357) en lugar de pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etil (Ejemplo de preparación 290), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (t, J = 7,4, 3H), 1,08 (t, J = 7,4, 3H), 1,80 (c, J = 7,5, 2H), 1,86~1,91 (m, 2H), 1,96~2,00 (m, 2H), 2,37 (c, J = 3,7, 1H), 3,76~3,95 (m, 3H), 5,23 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,27 (m, 1H), 7,32~7,39 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 1,8, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 359: Pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo

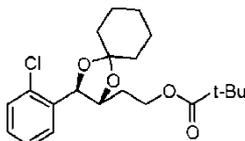
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 357, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8 g, 60~85 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s, 9H), 1,58~2,02 (m, 10H), 3,86 (ddd, J = 3,8, 8,2, 8,2, 1H), 4,11~4,28 (m, 2H), 5,13 (d, J = 8,0, 1H), 7,20~7,39 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,6, 8,0, 1H).

Ejemplo de preparación 360: 2-((2R,3R)-3-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol

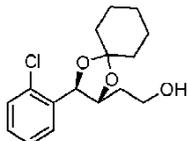
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 358, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 359) en lugar de pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 357), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 80~95 %).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,72~1,90 (m, 4H), 1,93~1,98 (m, 6H), 2,28 (c, J = 3,7, 1H), 3,76~3,93 (m, 3H), 5,18 (d, J = 8,0, 1H), 7,24~7,29 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,8, 7,8, 1H).

15 Ejemplo de preparación 361: Pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo

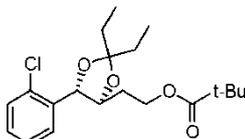
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 359, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,0 g, 60~85 %).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,70~1,94 (m, 10H), 2,06~2,09 (m, 2H), 3,86 (dt, J = 3,5, 8,5, 1H), 4,16~4,26 (m, 2H), 5,18 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 362: 2-((2R,3R)-3-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 360, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 361) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 359), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 80~95 %).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42-1,50 (m, 2H), 1,63~1,77 (m, 5H), 1,82~1,89 (m, 5H), 2,41 (c, J = 3,9, 1H), 3,78~3,96 (m, 3H), 5,25 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

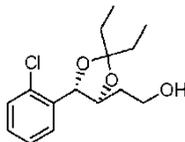
Ejemplo de preparación 363: Pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 357, excepto porque se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (Ejemplo de preparación 354) en lugar de pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (Ejemplo de preparación 350), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

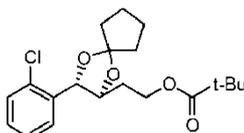
Ejemplo de preparación 364: Pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 358, excepto porque se usó pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 363) en lugar de pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 357), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 80~95 %).

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (t, J = 7,4, 3H), 1,08 (t, J = 7,4, 3H), 1,80 (c, J = 7,5, 2H), 1,86~1,91 (m, 2H), 1,96~2,00 (m, 2H), 2,37 (c, J = 3,7, 1H), 3,76~3,95 (m, 3H), 5,23 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,27 (m, 1H), 7,32~7,39 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 1,8, 7,8, 1H).

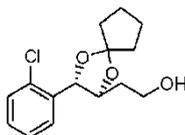
Ejemplo de preparación 365: Pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 363, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,6g, 60~85 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (s, 9H), 1,58~2,02 (m, 10H), 3,86 (ddd, J = 3,8, 8,2, 8,2, 1H), 4,11~4,28 (m, 2H), 5,13 (d, J = 8,0, 1H), 7,20~7,39 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,6, 8,0, 1H).

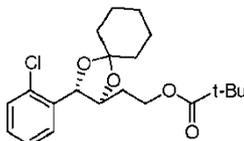
Ejemplo de preparación 366: 2-((2S,3S)-3-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 364, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 365) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 363), para obtener el compuesto del título (0,4g, 80~95 %).

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,72~1,90 (m, 4H), 1,93~1,98 (m, 6H), 2,28 (c, J = 3,7, 1H), 3,76~3,93 (m, 3H), 5,18 (d, J = 8,0, 1H), 7,24~7,29 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,8, 7,8, 1H).

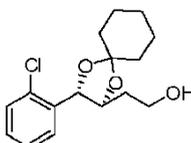
Ejemplo de preparación 367: Pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 366, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (0,7 g, 60~85 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (s, 9H), 1,70~1,94 (m, 10H), 2,06~2,09 (m, 2H), 3,86 (dt, J = 3,5, 8,5, 1H), 4,16~4,26 (m, 2H), 5,18 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

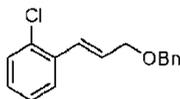
Ejemplo de preparación 368: 2-((2R,3R)-3-(2-Clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 366, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 367) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 365), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 80~95 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42-1,50 (m, 2H), 1,63~1,77 (m, 5H), 1,82~1,89 (m, 5H), 2,41 (c, J = 3,9, 1H), 3,78~3,96 (m, 3H), 5,25 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

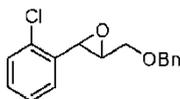
Ejemplo de preparación 367: (E)-1-(3(Benciloxi)prop-1-enil)2-clorobenceno



- 10 A una solución de (E)-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 1, 5,3 g, 31,6 mmol) en THF se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,91 g, 37,7 mmol) y después bromuro de bencilo (4,12 ml, 34,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC mostró el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (4,94 g, 70~90 %).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dd, J = 7,76, 2, 1H), 7,42-7,13 (m, 3H), 7,05 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,37-6,30 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 6, 1,6, 2H).

Ejemplo de preparación 368: (±)-2-(Benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano

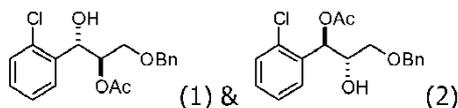


- 20 A una solución de (E)-1-(3-(benciloxi)prop-1-enil)-2-clorobenceno (Ejemplo de preparación 367, 4,94 g, 22 mmol) en CH₂Cl₂ (110 ml) se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (70~75 %, 8 g, 33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La TLC mostró el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat., H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (4,3 g, 60~80 %).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,24 (m, 9H), 4,68 (d, J = 14,8, 2H), 4,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,14 (tc, J = 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo de preparación 369: (±)-3-(Benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxi)propilo y acetato de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxi)propan-2-ilo

- 30

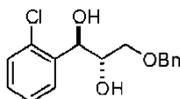


- 35 A una solución de (±)-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano (Ejemplo de preparación 368, 4,3 g, 15,6 mmol) en ácido acético (78 ml) se añadió nitrato amónico de cerio (1,71 g, 3,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La TLC mostró el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. a pH 7 a 0 °C y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1) (1,2 g, 23 %). (2) (1,8 g, 34 %).

- 40 (1) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55-7,22 (m, 9H), 5,41 (t, J = 5 Hz, 1H), 5,33-5,29 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H, -OH), 2,09 (s, 3H).

- (2) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,24 (m, 9H), 6,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,52 (d, J = 5,2 Hz, -OH), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 370: (±)-3-(Benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (mezcla anti)

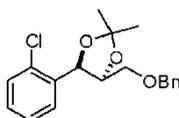


- 45 A una solución de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxi)propilo y acetato de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxi)propan-2-ilo (Ejemplo de preparación 369, 3 g, 8,9 mmol) en MeOH (36 ml) y H₂O (4 ml) se añadió K₂CO₃

(3,69 g, 26,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C. La TLC mostró el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2,4 g, 80~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 8H), 5,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 3H, -OH), 3,02 (d, J = 5,2 Hz, -OH).

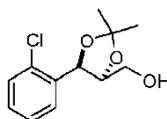
Ejemplo de preparación 371: (±)-4-(Benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



10 A una solución de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 370, 2,4 g, 8,2 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (15,2 g, 0,08 mmol) y posteriormente dimetoxipropano (8,4 ml, 9,84 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La TLC mostró el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2,2 g, 75~90 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 5,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,26 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

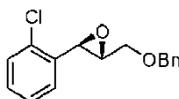
Ejemplo de preparación 372: 5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (mezcla de SR y RS)



20 A una solución de (±)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Ejemplo de preparación 371, 2,2 g, 6,6 mmol) en EtOAc (33 ml) se añadió Pd al 10 %/C sobre carbono (0,11 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (g). La TLC mostró el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y después se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,5 g, 80~95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 5,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,26 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

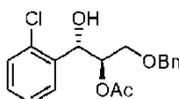
Ejemplo de preparación 373: (2R,3R)-2-(Benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano



30 A una solución de (E)-1-(3-(benciloxi)prop-1-enil)-2-clorobenceno (Ejemplo de preparación 367, 4,16 g, 18,58 mmol) y 1,2;4,5-di-O-isopropiliden-β-D-eritro-2,3-hexodiolo-2,6-piranosas (5,76 g, 22,30 mmol) en DME-DMM (3:1, v/v) (185 ml) se añadió tampón (K₂CO₃ 0,2 M-AcOH en 4 x 10⁻⁴ EDTA ac., pH de tampón = 8,0) (185 ml) y Bu₄NHSO₄ (0,26 g, 0,75 mmol). Después de enfriarse la mezcla a 0 °C, se añadieron por separado, gota a gota, una solución de oxona (15,76 g, 25,64 mmol) en 4 x 10⁻⁴ EDTA ac. (100 ml) y una solución de K₂CO₃ (13,6 g, 98,47 mmol) en 4 x 10⁻⁴ EDTA ac. (100 ml) durante un periodo de 3,5 h mediante una bomba de jeringa a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2,9 g, 56 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,14 (tc, J = 2,4 Hz, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 14,8, 2H), 7,42-7,24 (m, 9H).

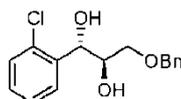
Ejemplo de preparación 374: Acetato de (1S,2R)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ilo



A una solución de (\pm)-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano (Ejemplo de preparación 373, 2,9 g, 10,55 mmol) en ácido acético (55 ml) se añadió nitrato amónico de cerio (1,15 g, 2,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La TLC mostró el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 sat. a pH 7 a 0 °C y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H_2O , después se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,2 g, 34 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,10 (s, 3H), 2,52 (d, $J = 5,2$ Hz, -OH), 3,67-3,55 (m, 2H), 4,24-4,22 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 6,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46-7,24 (m, 9H).

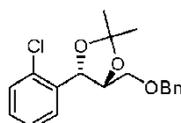
10 **Ejemplo de preparación 375: (1S,2R)-3-(Benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol**



A una solución de acetato de (1S,2R)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ilo (Ejemplo de preparación 374, 1,2 g, 3,58 mmol) en MeOH (16,2 ml) y H_2O (1,8 ml) se añadió K_2CO_3 (1,48 g, 10,74 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C. La TLC mostró el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O a 0 °C y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H_2O , después se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,0 g, 94 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,02 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,55-3,42 (m, 3H, -OH), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 8H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H).

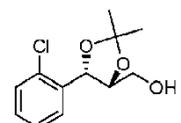
20 **Ejemplo de preparación 376: (4S,5R)-4-(Benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 371, excepto porque se usó (1S,2R)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 375) en lugar de (\pm)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 370), para obtener el compuesto del título (0,84 g, 85 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, $J = 6,8$, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H).

Ejemplo de preparación 377: ((4S,5R)-5-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 372, excepto porque se usó ((4S,5R)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Ejemplo de preparación 376) en lugar de (\pm)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Ejemplo de preparación 371), para obtener el compuesto del título (0,58 g, 95 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 12, 2\text{H}$), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, $J = 7,4, 1,6$, 1H).

35 **Tabla 1: Ejemplo de compuesto de sulfamato**

N.º	R ₃ -R ₇	n	m	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	Quiral-1	Quiral-2
1	2-Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
2	2-Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
3	2-Cl	0	0	Me	Me	H	H	Rac. (<i>syn</i>)	Rac. (<i>syn</i>)
4	2-Cl	0	0	Me	Me	H	H	Rac. (<i>anti</i>)	Rac. (<i>anti</i>)
5	2-Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R

(continuación)

N.º	R ₃ -R ₇	n	m	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	Quiral-1	Quiral-2
6	2-Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S
7	2-Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
8	2-Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
9	2-Cl	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
10	2-Cl	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
11	2-Cl	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
12	2-Cl	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
13	2-Cl	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
14	2-Cl	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
15	2-F	0	0	Me	Me	H	H	R	R
16	2-F	0	0	Me	Me	H	H	S	S
17	2-F	0	0	Me	H	H	H	R	R
18	2-F	0	0	Me	H	H	H	S	S
19	2-F	0	0	Et	Et	H	H	R	R
20	2-F	0	0	Et	Et	H	H	S	S
21	2-F	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
22	2-F	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
23	2-F	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
24	2-F	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
25	2-F	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
26	2-F	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
27	2-1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
28	2-1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
29	2-1	0	0	Me	H	H	H	R	R
30	2-1	0	0	Me	H	H	H	S	S
31	2-1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
32	2-1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
33	2-1	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
34	2-1	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
35	2-1	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
36	2-1	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
37	2-1	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R

(continuación)

N.º	R ₃ -R ₇	n	m	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	Quiral-1	Quiral-2
38	2-1	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
39	2,4-Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
40	2,4-Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
41	2,4-Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R
42	2,4-Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S
43	2,4-Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
44	2,4-Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
45	2,4-Cl	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
46	2,4-Cl	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
47	2,4-Cl	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
48	2,4-Cl	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
49	2,4-Cl	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
50	2,4-Cl	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
51	2,6-Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
52	2,6-Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
53	2,6-Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R
54	2,6-Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S
55	2,6-Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
56	2,6-Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
57	2,6-Cl	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
58	2,6-Cl	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
59	2,6-Cl	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
60	2,6-Cl	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
61	2,6-Cl	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
62	2,6-Cl	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
63	2-NH ₂	0	0	Me	Me	H	H	R	R
64	2-NH ₂	0	0	Me	Me	H	H	S	S
65*	2-NH ₂	0	0	Me	Me	H	H	R	R
66*	2-NH ₂	0	0	Me	Me	H	H	S	S
67	2-NH ₂	0	0	Me	H	H	H	R	R
68	2-NH ₂	0	0	Me	H	H	H	S	S
69	2-NH ₂	0	0	Et	Et	H	H	R	R
70	2-NH ₂	0	0	Et	Et	H	H	S	S

(continuación)

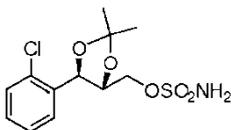
N.º	R ₃ -R ₇	n	m	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	Quiral-1	Quiral-2
71	2-NH ₂	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
72	2-NH ₂	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
73	2-NH ₂	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
74	2-NH ₂	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
75	2-NH ₂	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
76	2-NH ₂	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
77	2-NO ₂	0	0	Me	Me	H	H	R	R
78	2-NO ₂	0	0	Me	Me	H	H	S	S
79	2-NO ₂	0	0	Me	H	H	H	R	R
80	2-NO ₂	0	0	Me	H	H	H	S	S
81	2-NO ₂	0	0	Et	Et	H	H	R	R
82	2-NO ₂	0	0	Et	Et	H	H	S	S
83	2-NO ₂	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
84	2-NO ₂	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
85	2-NO ₂	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
86	2-NO ₂	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
87	2-NO ₂	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
88	2-NO ₂	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
89	2-NO ₂	0	0	Ciclocarbonilo		H	H	R	R
90	2-NO ₂	0	0	Ciclocarbonilo		H	H	S	S
91	2-Me	0	0	Me	Me	H	H	R	R
92	2-Me	0	0	Me	Me	H	H	S	S
93	2-Me	0	0	Me	H	H	H	R	R
94	2-Me	0	0	Me	H	H	H	S	S
95	2-Me	0	0	Et	Et	H	H	R	R
96	2-Me	0	0	Et	Et	H	H	S	S
97	2-Me	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
98	2-Me	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
99	2-Me	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
100	2-Me	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
101	2-Me	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
102	2-Me	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
103	2-MeNH	0	0	Me	Me	Me	H	R	R

(continuación)

N.º	R ₃ -R ₇	n	m	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	Quiral-1	Quiral-2
104	2-MeNH	0	0	Me	Me	Me	H	S	S
105	H	0	0	Me	Me	H	H	R	R
106	H	0	0	Me	Me	H	H	S	S
107	H	0	0	Et	Et	H	H	R	R
108	H	0	0	Et	Et	H	H	S	S
109	H	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
110	H	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
111	H	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
112	H	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
113	H	1	1	Me	Me	H	H	R	R
114	H	1	1	Me	Me	H	H	S	S
115	H	1	1	Et	Et	H	H	R	R
116	H	1	1	Et	Et	H	H	S	S
117	H	1	1	Ciclopentilo		H	H	R	R
118	H	1	1	Ciclopentilo		H	H	S	S
119	H	1	1	Ciclohexilo		H	H	R	R
120	H	1	1	Ciclohexilo		H	H	S	S
121	H	1	0	Me	Me	H	H	R	R
122	H	1	0	Me	Me	H	H	S	S
123	H	1	0	Et	Et	H	H	R	R
124	H	1	0	Et	Et	H	H	S	S
125	H	1	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
126	H	1	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
127	H	1	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
128	H	1	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
129	H	0	1	Me	Me	H	H	R	R
130	H	0	1	Me	Me	H	H	S	S
131	H	0	1	Et	Et	H	H	R	R
132	H	0	1	Et	Et	H	H	S	S
133	H	0	1	Ciclopentilo		H	H	R	R
134	H	0	1	Ciclopentilo		H	H	S	S
135	H	0	1	Ciclohexilo		H	H	R	R
136	H	0	1	Ciclohexilo		H	H	S	S

(continuación)

N.º	R ₃ -R ₇	n	m	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	Quiral-1	Quiral-2
137	Cl	1	1	Me	Me	H	H	R	R
138	Cl	1	1	Me	Me	H	H	S	S
139	Cl	1	1	Et	Et	H	H	R	R
140	Cl	1	1	Et	Et	H	H	S	S
141	Cl	1	1	Ciclopentilo		H	H	R	R
142	Cl	1	1	Ciclopentilo		H	H	S	S
143	Cl	1	1	Ciclohexilo		H	H	R	R
144	Cl	1	1	Ciclohexilo		H	H	S	S
145	Cl	1	0	Me	Me	H	H	R	R
146	Cl	1	0	Me	Me	H	H	S	S
147	Cl	1	0	Et	Et	H	H	R	R
148	Cl	1	0	Et	Et	H	H	S	S
149	Cl	1	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
150	Cl	1	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
151	Cl	1	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
152	Cl	1	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
153	Cl	0	1	Me	Me	H	H	R	R
154	Cl	0	1	Me	Me	H	H	S	S
155	Cl	0	1	Et	Et	H	H	R	R
156	Cl	0	1	Et	Et	H	H	S	S
157	Cl	0	1	Ciclopentilo		H	H	R	R
158	Cl	0	1	Ciclopentilo		H	H	S	S
159	Cl	0	1	Ciclohexilo		H	H	R	R
160	Cl	0	1	Ciclohexilo		H	H	S	S
161	Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	R
*: Sal de sodio									

Ejemplo 1-1: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

5 En un matraz de 100 ml, se añadió acetonitrilo (2,26 ml, 43,2 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron gota a gota isocianato de clorosulfonilo (1,5 ml, 17,3 mmol) y ácido fórmico (0,65 ml, 17,3 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió lentamente ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6, 1,05 g, 4,3 mmol) en N,N-dimetilacetamida (13,2 ml, 142,7 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con EtOAc y se lavó

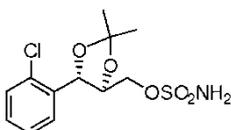
con H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,00g, 50~80 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,53~4,42 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,37 (d, J = 8,4, 1H), 7,28~7,56 (m, 4H).

Ejemplo 1-2: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

10 En un matraz de FR de 100 ml se añadieron 10,0 g (41,2 mmol) de alcohol acetónico, 3,50 ml de tolueno, 7,92 g (82,4 mmol) de sulfamida y 13,0 g (165 mmol) de piridina a TA. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 h (temperatura del baño 135 °C). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después la solución se extrajo con 27,5 ml (82,4 mmol) de una solución 3 N de NaOH. La capa acuosa se lavó con 50 ml de tolueno. A la mezcla se añadieron 50 ml de metanol y 35 ml de agua y después se acidificó a pH 6,0 mediante adición lenta de ácido acético, para dar el compuesto del título (9,9g 60~80 %).

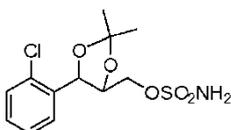
Ejemplo 2: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 7, 27) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,30 g, 50~80 %).

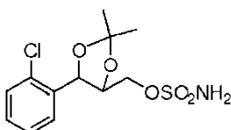
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,12~4,07 (m, 1H), 4,54~4,42 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,37 (d, J = 8,8, 1H), 7,29~7,65 (m, 4H).

Ejemplo 3: Sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla de SS y RR)



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 8) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,74 g, 50~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,53~4,42 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,37 (d, J = 8,4, 1H) 7,28~7,65 (m, 4H).

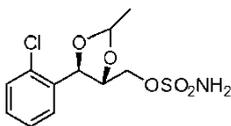
Ejemplo 4: Sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla de SR y RS)



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 372 (mezcla de SR y RS)) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 50~80 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,50~4,42 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,35 (d, J = 8,4, 1H) 7,28~7,65 (m, 4H).

Ejemplo 5: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

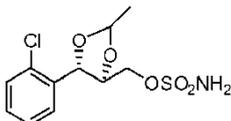


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 61) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,8 g,

55~75 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,22 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,08 (d, J = 7,0, 1H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).

Ejemplo 6: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

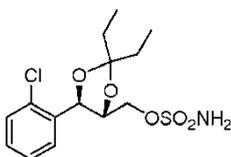


5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 63) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 55~75 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,22 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,08 (d, J = 7,0, 1H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).

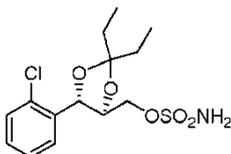
Ejemplo 7: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 65) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,4, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, J = 8,4, 1H), 6,68 (d, J = 8,4, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H).

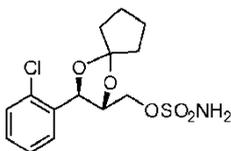
20 **Ejemplo 8: Sulfamato de ((4S,4S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 67) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,96 (d, J = 8,4, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, J = 8,4, 1H), 6,68 (d, J = 8,4, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H).

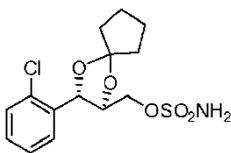
Ejemplo 9: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 69) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 50~80 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,85~19,8 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,17~4,25 (m, 1H), 5,20 (d, J = 7,2, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H).

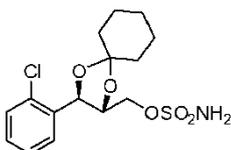
Ejemplo 10: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 71) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,64~1,75 (m, 4H), 1,85~19,9 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,17~4,25 (m, 1H), 5,20 (d, J = 7,2, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H).

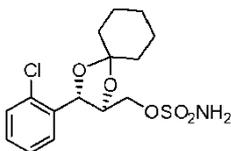
Ejemplo 11: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 73) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H).

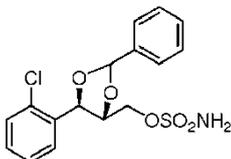
Ejemplo 12: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 75) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H).

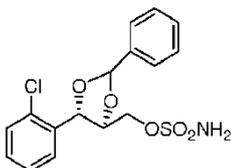
Ejemplo 13: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 77) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 4,25 (dt, J = 3,3, J = 5,7, 1H), 4,55 (d, J = 5,7, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,72~7,75 (m, 2H), 6,92~7,33 (m, 5H), 7,29 (m, 1H), 7,76 (m, 1H).

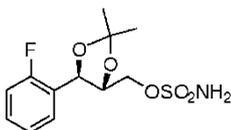
Ejemplo 14: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 79) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 50~80 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 4,28 (dt, J = 3,3, J = 5,7, 1H), 4,58 (d, J = 5,7, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 5,62 (m, 1H), 6,72~7,75 (m, 2H), 6,92~7,33 (m, 5H), 7,29 (m, 1H), 7,76 (m, 1H).

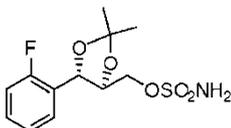
Ejemplo 15: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 13) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,47 (d, J = 11,6, 6H), 3,35~3,94 (m, 1H), 4,02~4,20 (m, 1H), 4,23 (d, J = 2,0 1H), 5,07 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,58 (m, 4H).

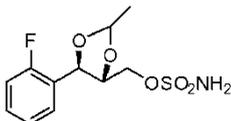
Ejemplo 16: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 15) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,47 (d, J = 11,6, 6H), 3,35~3,94 (m, 1H), 4,02~4,20 (m, 1H), 4,23 (d, J = 2,0 1H), 5,07 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,58 (m, 4H).

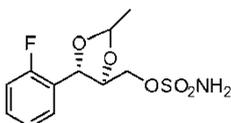
Ejemplo 17: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 84) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,5 g, 55~75 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 4,22 (dt, J = 3,3, J = 7,0, 1H), 5,08 (d, J = 7,0, 1H), 7,26~7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).

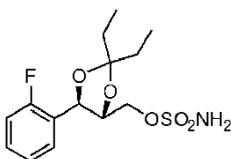
30 **Ejemplo 18: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 86) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 55~75 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 4,22 (dt, J = 3,3, J = 7,0, 1H), 5,18 (d, J = 7,0, 1H), 7,26~7,40 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).

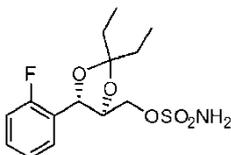
Ejemplo 19: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 88) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,4, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, J = 8,4, 1H), 6,68 (d, J = 8,4, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H).

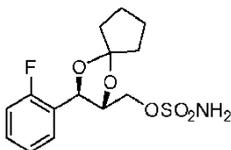
Ejemplo 20: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 90) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 10H), 4,14 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,4, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,59 (t, J = 8,4, 1H), 6,65 (d, J = 8,4, 1H), 7,04~7,60 (m, 4H).

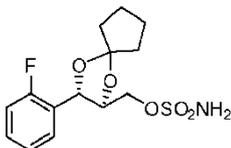
Ejemplo 21: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 92) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,84~19,8 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,19~4,25 (m, 1H), 5,25 (d, J = 7,2, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H).

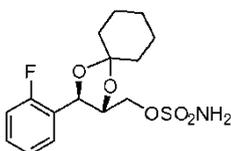
Ejemplo 22: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 94) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,85~19,8 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,17~4,25 (m, 1H), 5,20 (d, J = 7,2, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H).

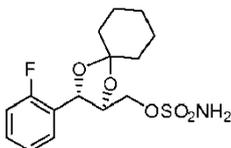
Ejemplo 23: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 96) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H).

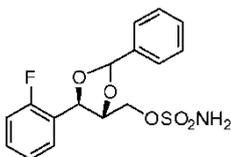
Ejemplo 24: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 98) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H).

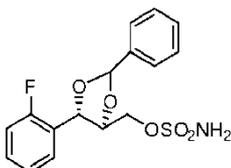
15 **Ejemplo 25: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 100) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 4,25 (dt, J = 5,7, J = 3,3, 1H), 4,59 (d, J = 5,7, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,72~7,75 (m, 2H), 6,92~7,33 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 7,76 (m, 1H).

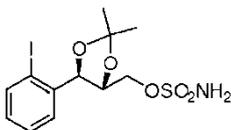
Ejemplo 26: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 102) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~80 %).

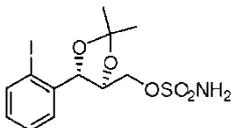
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H).

Ejemplo 27: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



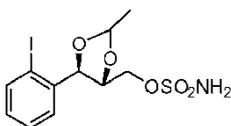
35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 21) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (3,23 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 4,21~4,11 (m, 3H), 5,10 (d, J = 7,6, 1H), 7,56~7,13 (m, 3H), 7,60 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,0, 1H).

Ejemplo 28: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

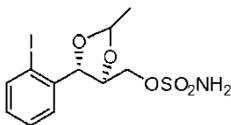
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 23) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,53 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 4,21~4,11 (m, 3H), 5,04 (d, J = 7,6, 1H), 7,56~7,13 (m, 3H), 7,59 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,0, 1H).

Ejemplo 29: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

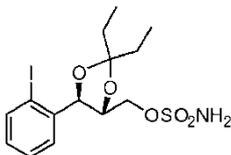
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 107) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 4,22 (dt, J = 3,3, J = 7,0, 1H), 5,10 (d, J = 7,0, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).

Ejemplo 30: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

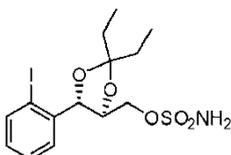
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 109) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 4,22 (dt, J = 3,3, J = 7,0, 1H), 5,08 (d, J = 7,0, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,65 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).

Ejemplo 31: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 111) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,6g, 50~80 %).

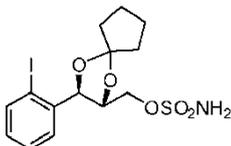
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0, 6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,13~7,56 (m, 4H).

Ejemplo 32: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 113) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,3g, 50~80 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0, 6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,12~7,57 (m, 4H).

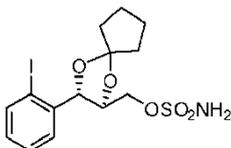
Ejemplo 33: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 115) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,90 (m, 8H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,13~7,56 (m, 4H).

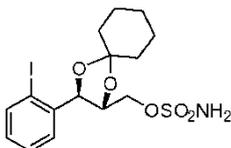
15 **Ejemplo 34: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo**



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 117) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,92 (m, 8H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,22 (d, J = 7,0, 1H), 7,13~7,59 (m, 4H).

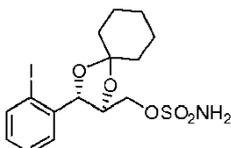
Ejemplo 35: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 119) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).

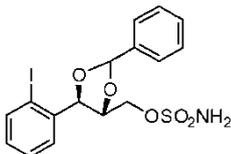
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 4,02-4,31 (m, 2H), 4,51 (c, J = 7,0, 1H), 4,97 (s, 2H), 5,25 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,65 (m, 4H).

Ejemplo 36: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo



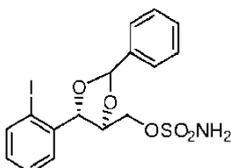
35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 121) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 4,02-4,31 (m, 2H), 4,51 (c, J = 7,0, 1H), 4,97 (s, 2H), 5,25 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,6m, 4H).

Ejemplo 37: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

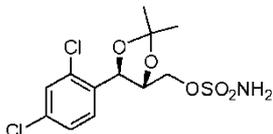
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 123) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,92 (s, 2H), 5,20 (d, J= 7,0 ,1H), 5,97 (s, 1H), 7,14~7,38 (m, 9H).

Ejemplo 38: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

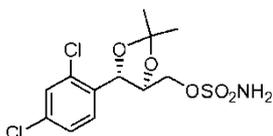
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 125) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,92 (s, 2H), 5,20 (d, J= 7,0 ,1H), 5,97 (s, 1H), 7,14~7,38 (m, 9H).

Ejemplo 39: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

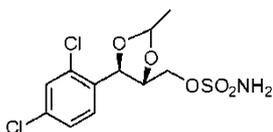
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 38) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,8 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 6H), 3,90-4,15 (m, 2H), 4,37 (c, J = 7,0, 1H), 4,79 (s, 2H), 5,12 (d, J = 7,0, 1H), 7,29~7,42 (m, 2H), 7,79 (s, 1H).

Ejemplo 40: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 31) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,5 g, 50~80 %).

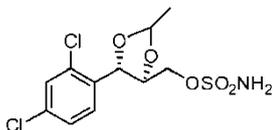
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 6H), 3,90-4,15 (m, 2H), 4,37 (c, J = 7,0 ,1H), 4,79 (s, 2H), 5,12 (d, J = 7,0 ,1H), 7,29~7,42 (m, 2H), 7,79 (s, 1H).

Ejemplo 41: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 127) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 50~80 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 3H), 3,81-4,08 (m, 2H), 4,25 (c, J = 7,0 ,1H), 4,81 (s, 2H), 5,03 (c, J = 6,8 , 1H), 5,12 (d, J = 7,0 ,1H), 7,21~7,27 (m, 2H), 7,70 (s, 1H).

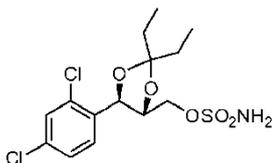
Ejemplo 42: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 129) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 3H), 3,81-4,08 (m, 2H), 4,25 (c, J = 7,0 ,1H), 4,81 (s, 2H), 5,03 (c, J = 6,8 , 1H), 5,12 (d, J = 7,0 ,1H), 7,21~7,27 (m, 2H), 7,70 (s, 1H).

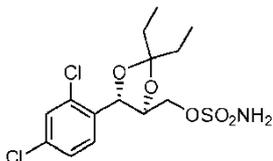
- 15 **Ejemplo 43: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 131) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0 ,6H), 1,59 (c, J = 8,0 ,4H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0 ,1H), 7,24~7,30 (m, 2H), 7,73 (s, 1H).

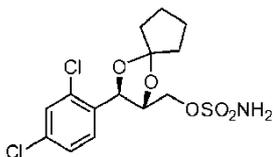
Ejemplo 44: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 133) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~80 %).

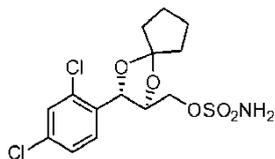
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0 ,6H), 1,59 (c, J = 8,0 ,4H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0 ,1H), 7,24~7,30 (m, 2H), 7,73 (s, 1H).

Ejemplo 45: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



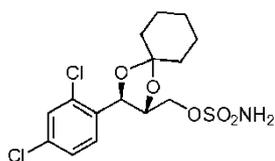
- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 135) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,90 (m, 8H), 3,79~4,05 (m, 2H), 4,25 (c, J = 7,0 ,1H), 4,80 (s, 2H), 5,11 (d, J = 7,0 ,1H), 7,28~7,34 (m, 2H), 7,76 (s, 1H).

Ejemplo 46: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo

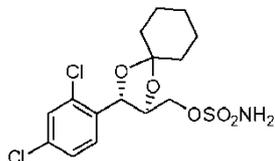
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 137) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,90 (m, 8H), 3,79~4,05 (m, 2H), 4,25 (c, J = 7,0 ,1H), 4,80 (s, 2H), 5,11 (d, J = 7,0 ,1H), 7,28~7,34 (m, 2H), 7,76 (s, 1H).

Ejemplo 47: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo

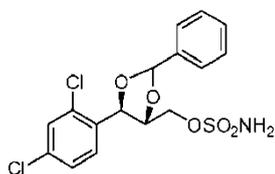
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 139) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 3,78~4,03 (m, 2H), 4,22 (c, J = 7,0 ,1H), 4,78 (s, 2H), 5,07 (d, J = 7,0 ,1H), 7,26~7,32 (m, 2H), 7,77 (s, 1H).

Ejemplo 48: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 141) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

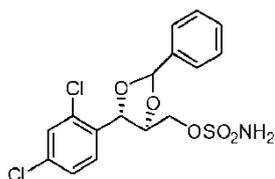
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 3,78~4,03 (m, 2H), 4,22 (c, J = 7,0 ,1H), 4,78 (s, 2H), 5,07 (d, J = 7,0 ,1H), 7,26~7,32 (m, 2H), 7,77 (s, 1H).

Ejemplo 49: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 143) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0 ,1H), 5,97 (s, 1H), 7,14~7,386 (m, 8H).

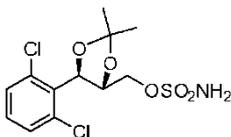
Ejemplo 50: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 145) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0 ,1H), 5,97 (s, 1H), 7,14~7,386 (m, 8H).

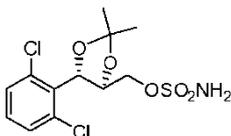
Ejemplo 51: Sulfamato ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 41) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,5 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 6H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0 ,1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

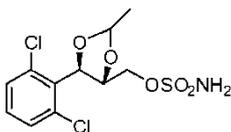
Ejemplo 52: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 35) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 6H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0 ,1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

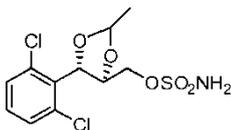
Ejemplo 53: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 147) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (s, 3H), 3,88~4,13 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,07 (c, J = 6,8 ,1H), 5,21 (d, J = 7,0 ,1H), 5,97 (s, 1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

Ejemplo 54: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

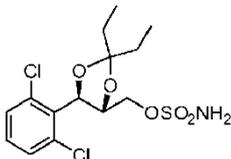


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-

5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 149) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (s, 3H), 3,88~4,13 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,07 (c, J = 6,8, 1H), 5,21 (d, J = 7,0 ,1H), 5,97 (s, 1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

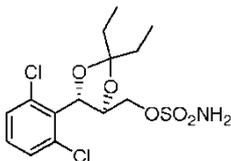
Ejemplo 55: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 151) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0 ,6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 3,86~4,11 (m, 2H), 4,49 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,15 (d, J = 7,0 ,1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

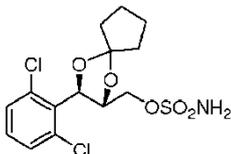
Ejemplo 56: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 153) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0 ,6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 3,86~4,11 (m, 2H), 4,49 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,15 (d, J = 7,0 ,1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

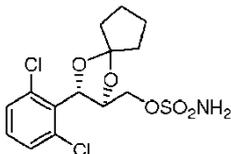
Ejemplo 57: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 155) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

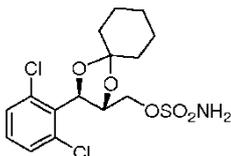
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,90 (m, 8H), 3,98~4,24 (m, 2H), 4,45 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,20 (d, J = 7,0 ,1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

Ejemplo 58: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



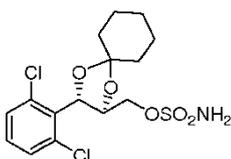
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 157) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,4g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,90 (m, 8H), 3,98~4,24 (m, 2H), 4,45 (c, J = 7,0 ,1H), 4,88 (s, 2H), 5,20 (d, J = 7,0 ,1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

Ejemplo 59: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo

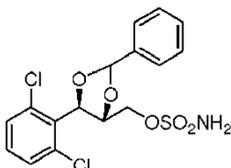
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 159) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

Ejemplo 60: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo

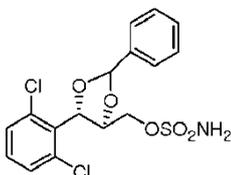
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 161) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,0, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,45~7,58 (m, 3H).

Ejemplo 61: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 163) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,3g, 50~80 %).

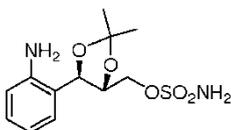
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 5,79 (s, 1H), 7,36~7,38 (m, 5H), 7,57~7,58 (m, 3H).

Ejemplo 62: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 165) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,0g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 5,79 (s, 1H), 7,36~7,38 (m, 5H), 7,57~7,58 (m, 3H).

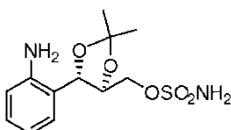
Ejemplo 63: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 47) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (5,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73~7,13 (m, 4H).

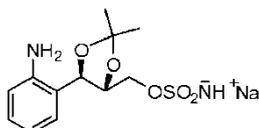
Ejemplo 64: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 51) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (8,2 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42(dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73~7,13 (m, 4H).

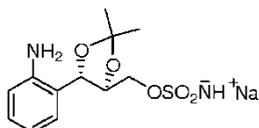
Ejemplo 65: Sal sódica de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metilo



20 A una solución agitada de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metilo (Ejemplo 63, 5,5 g) en agua destilada (55 ml) se añadió NaOH 1 N (23 ml) y después se calentó. Después de 30 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto en EA (acetato de etilo, 16,5 ml) se añadió lentamente a éter (200 ml) a baja temperatura. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (4,7 g, 65~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,42 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,79~3,81 (m, 2H), 3,99~4,00 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,59~7,16 (m, 4H).

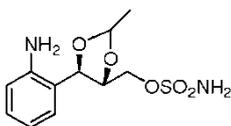
25 **Ejemplo 66: Sal sódica de sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metilo**



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque se usó sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metilo (Ejemplo 64) en lugar de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metilo (Ejemplo 63), para obtener el compuesto del título (4,23 g, 65~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,42 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,79~3,81 (m, 2H), 3,99~4,00 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,59~7,16 (m, 4H).

Ejemplo 67: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metilo

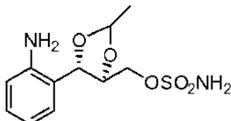


35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 206) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título

(1,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,40 (d, *J* = 6,8, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (c, *J* = 7,0, 1H), 5,07 (c, *J* = 7,0, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73~7,13 (m, 4H).

Ejemplo 68: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

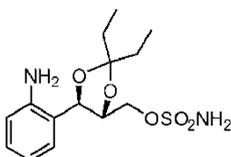


5

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 207) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,40 (d, *J* = 6,8, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (c, *J* = 7,0, 1H), 5,07 (c, *J* = 7,0, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73~7,13 (m, 4H).

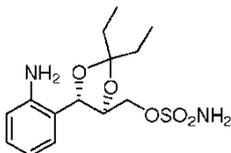
Ejemplo 69: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 208) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,71~7,14 (m, 4H).

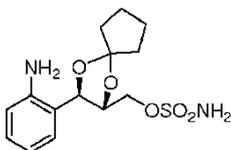
20 **Ejemplo 70: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 209) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,71~7,14 (m, 4H).

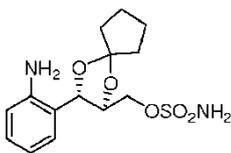
Ejemplo 71: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 210) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,70~7,11 (m, 4H).

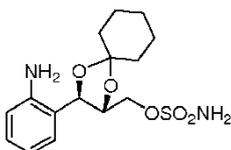
Ejemplo 72: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 211) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,0g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,70~7,11 (m, 4H).

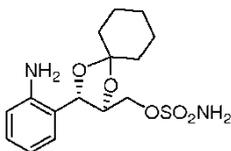
Ejemplo 73: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 212) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,43 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 6,25 (s, 2H), 6,71~7,12 (m, 4H).

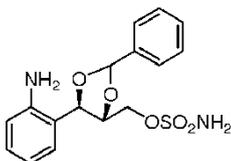
Ejemplo 74: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 213) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,43 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 6,25 (s, 2H), 6,71~7,12 (m, 4H).

Ejemplo 75: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 214) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73~6,74 (m, 2H), 7,11~7,13 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 5H).

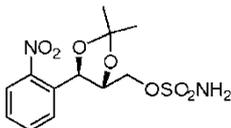
Ejemplo 76: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 215) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73~6,74 (m, 2H), 7,11~7,13 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 5H).

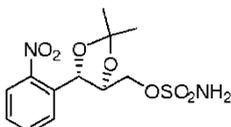
Ejemplo 77: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

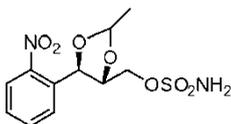
- 15 **Ejemplo 78: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 50) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

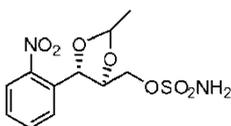
Ejemplo 79: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 167) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,40 (d, *J* = 6,8, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (c, *J* = 7,0, 1H), 5,07 (c, *J* = 7,0, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

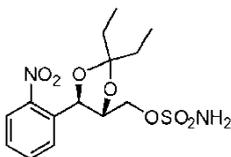
Ejemplo 80: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 169) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,40 (d, *J* = 6,8, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (c, *J* = 7,0, 1H), 5,07 (c, *J* = 7,0, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

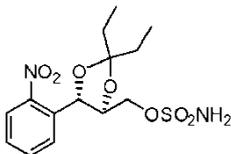
Ejemplo 81: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 171) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0, 6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

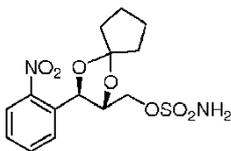
Ejemplo 82: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 173) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0, 6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

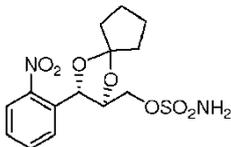
Ejemplo 83: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 175) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

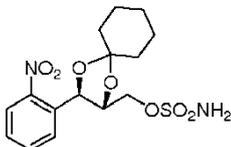
Ejemplo 84: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 177) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,5g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

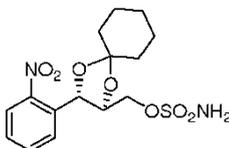
Ejemplo 85: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 179) en lugar de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 50~80 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

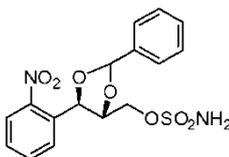
Ejemplo 86: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 181) en lugar de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,8g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

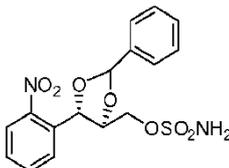
15 **Ejemplo 87: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 183) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,73~6,74 (m, 2H), 7,11~7,13 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 5H).

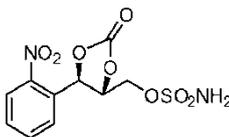
Ejemplo 88: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 185) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,73~6,74 (m, 2H), 7,11~7,13 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 5H).

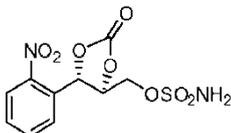
Ejemplo 89: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo



35 A una solución agitada de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 77, 5,2 g, 16 mmol) en EtOAc (50 ml) se añadió HCl 3 N (24,6 ml, 80,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se agitó en THF (35 ml), se añadió CDI (2,91 g, 17,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó

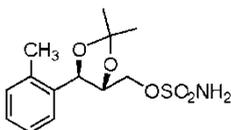
mediante cromatografía en columna de gel de SiO₂ para producir el compuesto del título (2,6 g, 60~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,0 (s, 2H), 4,08~4,33 (m, 2H), 4,72 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,47 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 90: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo



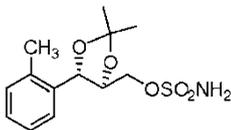
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 89, excepto porque se usó sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 78) en lugar de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 77), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,0 (s, 2H), 4,08~4,33 (m, 2H), 4,72 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,47 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 91: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



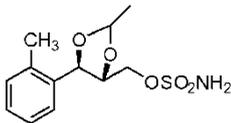
15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 56) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,29 (d, *J* = 3,3, 2H), 4,74 (dt, *J* = 7,0, *J* = 3,3, 1H), 5,06 (d, *J* = 7,0, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,13~7,29 (m, 4H).

20 **Ejemplo 92: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



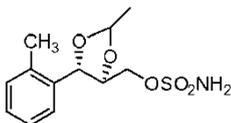
25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 59) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,29 (d, *J* = 3,3, 2H), 4,74 (dt, *J* = 7,0, *J* = 3,3, 1H), 5,06 (d, *J* = 7,0, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,13~7,29 (m, 4H).

Ejemplo 93: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 187) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~80 %).
 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (d, *J* = 6,4, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,27 (dt, *J* = 7,0, *J* = 3,3, 1H), 4,70 (d, *J* = 3,3, 2H), 5,13 (d, *J* = 7,0, 1H), 5,40 (c, *J* = 6,4, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,13~7,29 (m, 4H).

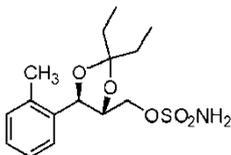
Ejemplo 94: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 189) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40(d, J = 6,4, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,27 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,70 (d, J = 3,3, 2H), 5,13 (d, J = 7,0, 1H), 5,40 (c, J = 6,4, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,13~7,29 (m, 4H).

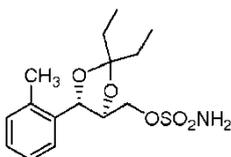
Ejemplo 95: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 191) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (t, J = 6,8, 3H), 1,15 (t, J = 6,8, 3H), 1,77~1,85 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,35 (d, J = 3,3, 2H), 4,75(dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 5,10 (d, J = 7,0, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,18~7,30 (m, 4H).

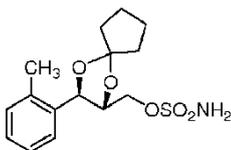
- 15 **Ejemplo 96: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 193) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (t, J = 6,8, 3H), 1,15 (t, J = 6,8, 3H), 1,77~1,85 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,35 (d, J = 3,3, 2H), 4,75 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 5,10 (d, J = 7,0, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,18~7,30 (m, 4H).

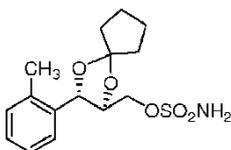
Ejemplo 97: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 195) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

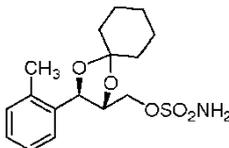
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,60~1,70 (m, 4H), 1,74~1,99 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,75 (d, J = 3,267, 2H), 4,36 (dt, J = 7,1, J = 3,3, 1H), 5,13 (d, J = 7,0, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,13~7,30 (m, 4H).

Ejemplo 98: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metilo



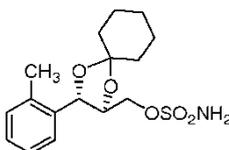
- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 197) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,4g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,60~1,70 (m, 4H), 1,74~1,99 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,75 (d, J = 3,267, 2H), 4,36 (dt, J = 7,1, J = 3,3, 1H), 5,13 (d, J = 7,0, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,13~7,30 (m, 4H).

Ejemplo 99: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo

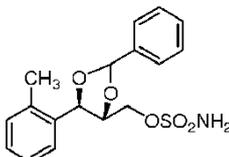
5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 199) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40~1,49 (m, 2H), 1,53~1,60 (m, 4H), 1,61~2,09 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,23 (d, J = 3,3, 2H), 4,75 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 5,10 (d, J = 7,0, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,13~7,30 (m, 4H).

Ejemplo 100: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo

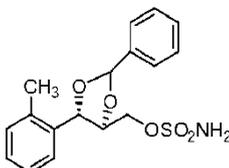
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 201) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,3g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40~1,49 (m, 2H), 1,53~1,60 (m, 4H), 1,61~2,09 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,23 (d, J = 3,3, 2H), 4,75 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 5,10 (d, J = 7,0, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,13~7,30 (m, 4H).

Ejemplo 101: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 203) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~80 %).

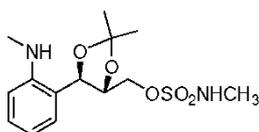
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 4,35 (d, J = 3,3, 2H), 4,64 (d, J = 5,7, 1H), 4,75 (dt, J = 5,7, J = 3,3, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 7,13~7,29 (m, 4H), 7,33 (ddt, J = 7,7, J = 7,5, J = 1,5, 1H), 7,40~7,75 (m, 4H).

Ejemplo 102: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 205) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).

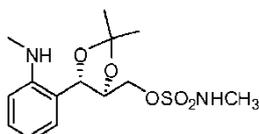
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 4,35 (d, J = 3,3, 2H), 4,64 (d, J = 5,7, 1H), 4,75 (dt, J = 5,7, J = 3,3, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 7,13~7,29 (m, 4H), 7,33 (ddt, J = 7,7, J = 7,5, J = 1,5, 1H), 7,40~7,75 (m, 4H).

Ejemplo 103: Metilsulfamato de ((4R,5R)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



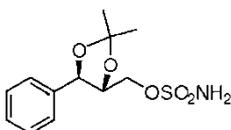
5 A una solución agitada de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 63, 0,68 g, 2,25 mmol) y benzotriazol (0,27 g, 2,25 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió lentamente formaldehído (10 % en peso en H₂O, 0,62 ml, 2,25 mmol) y NaBH₄ (0,085 g, 2,25 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de SiO₂ para obtener el compuesto del título (0,3 g, 30~50 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,25 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 4,84 (d, J = 7,0, 1H), 6,99~7,20 (m, 4H).

Ejemplo 104: Metilsulfamato de ((4S,5S)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



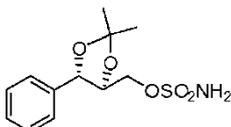
10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 103, excepto porque se usó sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 64) en lugar de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 63), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %).
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,25 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 4,84 (d, J = 7,0, 1H), 6,99~7,20 (m, 4H).

Ejemplo 105: Sulfamato de ((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



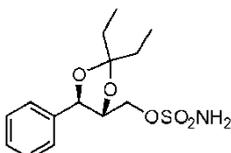
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 219) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 50~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 106: Sulfamato de ((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 222) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (4,7 g, 50~80 %).
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

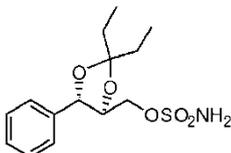
Ejemplo 107: Sulfamato de ((4R,5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 224) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~80 %).

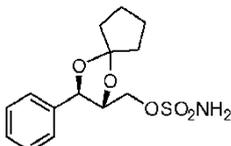
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 108: Sulfamato de ((4S,5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



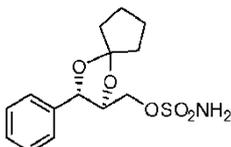
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque ((4S,5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 226) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (4,3 g, 50~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42(dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

10 **Ejemplo 109: Sulfamato de ((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo**



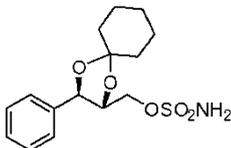
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 228) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 50~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 110: Sulfamato de ((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



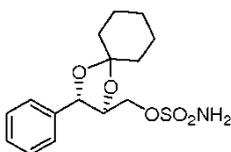
- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 230) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,2 g, 50~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 111: Sulfamato de ((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo



- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 232) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

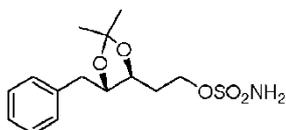
Ejemplo 112: Sulfamato de ((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-yl)metanol (Ejemplo de preparación 234) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

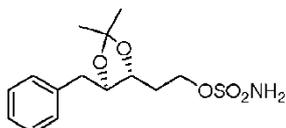
Ejemplo 113: Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 241) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (4,2 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

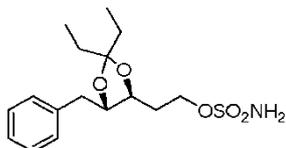
Ejemplo 114: Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 244) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (4,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

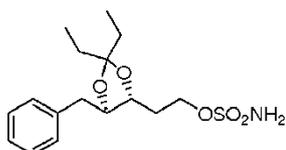
Ejemplo 115: Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 247) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 116: Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

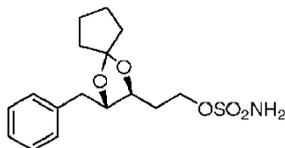


35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 250) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-

clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0, 6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

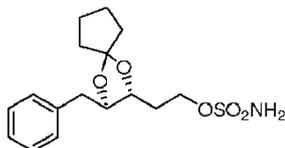
5 **Ejemplo 117: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo**



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 252) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

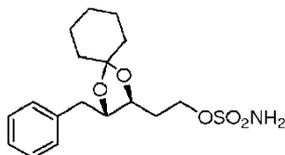
Ejemplo 118: Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 254) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6g, 50~80 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

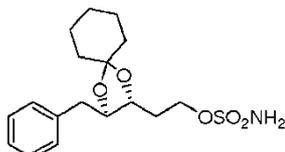
Ejemplo 119: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 256) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

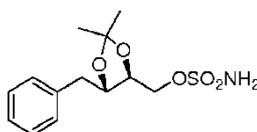
Ejemplo 120: Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 258) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2g, 50~80 %).

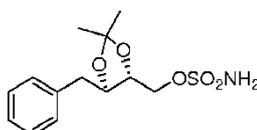
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 121: Sulfamato de ((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



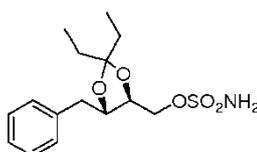
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 262) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 50~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 122: Sulfamato de ((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



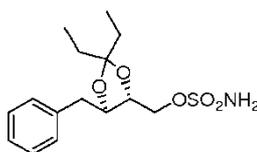
- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 271) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,0g, 50~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 123: Sulfamato de ((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



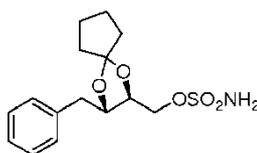
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 264) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0, 6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 124: Sulfamato de ((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 273) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5g, 50~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0, 6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

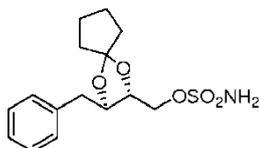
Ejemplo 125: Sulfamato de ((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 266) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J =

7,02, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

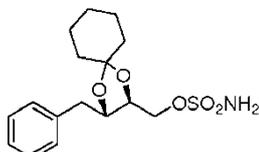
Ejemplo 126: Sulfamato de ((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 266) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,9g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

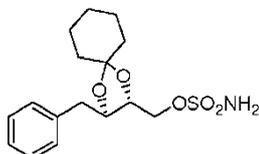
10 **Ejemplo 127: Sulfamato de ((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo**



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 268) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

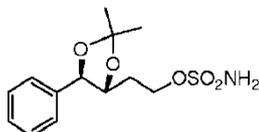
Ejemplo 128: Sulfamato de ((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 277) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2g, 50~80 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

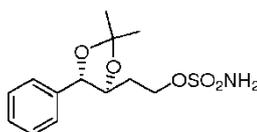
Ejemplo 129: Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 285) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

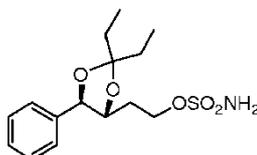
Ejemplo 130: Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 289) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

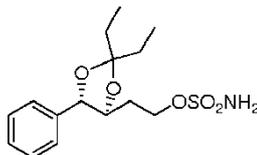
Ejemplo 131: Sulfamato de 2-(4R,5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 291) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

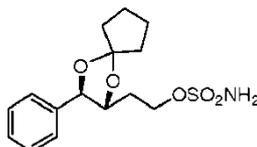
Ejemplo 132: Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 297) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

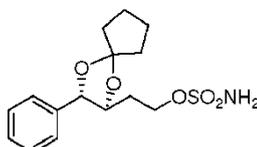
Ejemplo 133: Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 293) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

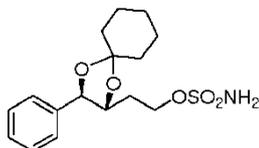
Ejemplo 134: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 299) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

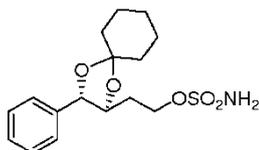
Ejemplo 135: Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 295) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

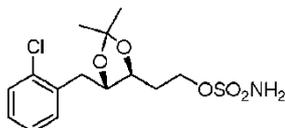
- 15 **Ejemplo 136: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 301) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 137: Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



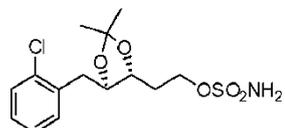
- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 308) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 50~80 %).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 308) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 50~80 %).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 138: Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

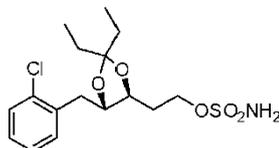


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-

((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 311) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (2,4g, 50~80 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

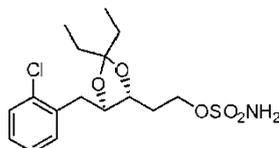
Ejemplo 139: Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 314) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

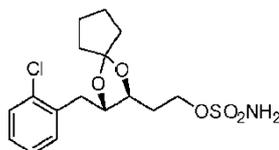
Ejemplo 140: Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 317) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5g, 50~80 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

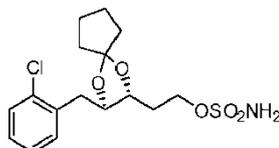
Ejemplo 141: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 319) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %).

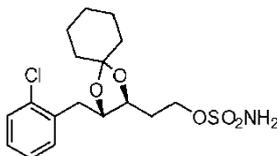
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

30 **Ejemplo 142: Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo**



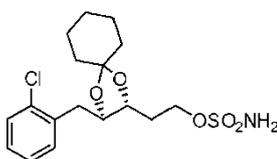
35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 321) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 143: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 323) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).

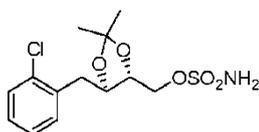
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 144: Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 325) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~80 %).

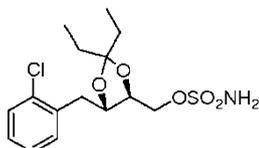
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), obtener el compuesto del título (0,4 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 146: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 338) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~80 %).

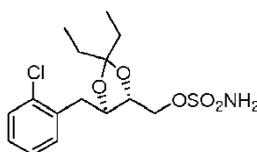
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 147: Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 331) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,2 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

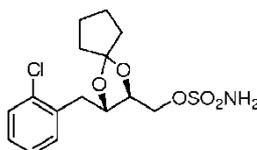
Ejemplo 148: Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 340) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8,0, 6H), 1,59 (c, J = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

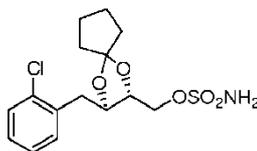
Ejemplo 149: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 333) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

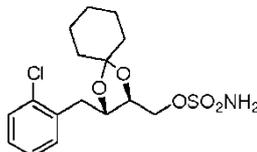
Ejemplo 150: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 342) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

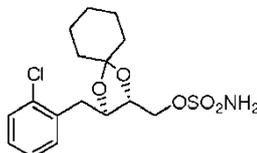
Ejemplo 151: Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 335) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

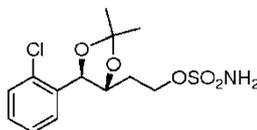
Ejemplo 152: Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 344) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 50~80 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

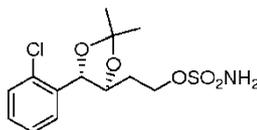
Ejemplo 153: Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



- 10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 352) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

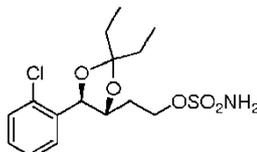
- 15 **Ejemplo 154: Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo**



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 356) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,2 g, 50~80 %).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

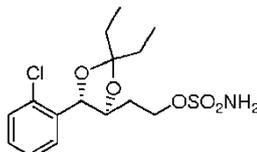
Ejemplo 155: Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 358) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

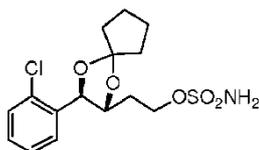
- 30 **Ejemplo 156: Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo**



- 35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Ejemplo de preparación 364) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 8,0, 6H), 1,59 (c, *J* = 8,0, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, *J* = 7,02, *J* = 3,27, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

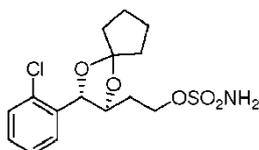
Ejemplo 157: Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 360) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

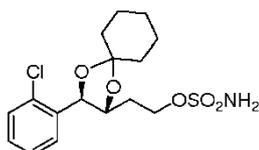
Ejemplo 158: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 366) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3g, 50~80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

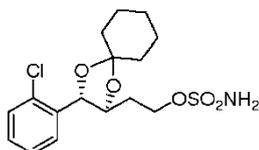
Ejemplo 159: Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 362) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

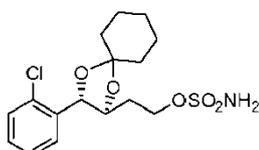
Ejemplo 160: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 368) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 50~80 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H),

Ejemplo 160: Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo

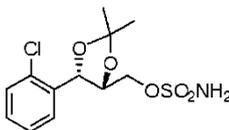


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-

((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Ejemplo de preparación 368) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 50~80 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

Ejemplo 161: Sulfamato de ((4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 1, excepto porque se usó ((4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 377) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6), para obtener el compuesto del título (0,58 g, 50~80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 4,26 (d, J = 12, 2H), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, J = 7,4, 1,6, 1H).

Ejemplos de pruebas en animales

15 Para las pruebas, se adquirieron ratones machos (ICR) de ORIENT BIO INC. (Corea), divididos en varios grupos con 6 ratones en cada grupo, y se adaptaron durante 4-5 días. Para la prueba se emplearon los ratones que tenían un peso que varía de 19 g a 26 g. Se evaluó el efecto farmacológico de los compuestos de prueba sobre la relajación muscular mediante prueba de Rotarod, prueba de fuerza de agarre y prueba de fuerza muscular (colgado de alambre). Todos los ratones se adaptaron al entorno de prueba una hora antes de iniciar las pruebas. Los efectos farmacológicos de todos los compuestos de prueba se evaluaron mediante la administración a través de la cavidad peritoneal de los ratones (10 ul/g, peso corporal).

Ejemplo experimental 1: Medición de la actividad de relajación muscular mediante fuerza de agarre

25 Se realizó una prueba de fuerza de agarre usando las extremidades anteriores de los animales de prueba usando un instrumento equipado con un anillo triangular y diseñado de manera que se agarra fácilmente con las extremidades anteriores de los animales experimentales, fabricado por Ugo Basile Inc. (Ugo Basile, Modelo 47106, Italia). La prueba se realizó antes y después de la administración de los compuestos para evaluar los efectos de los mismos. Todos los compuestos de prueba se administraron por vía intraperitoneal (10 ul/g, peso corporal) a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora y 2 horas antes de la prueba, y se determinó la concentración eficaz mediana (DE50) en el momento (generalmente 15 min, 30 min o 60 min) en el que los compuestos muestran sus efectos farmacológicos máximos. Se hizo que el ratón agarrara el vástago con sus extremidades anteriores y se tiró de su cola, donde se registró la fuerza a la cual el ratón se soltó del vástago. El instrumento indicó la fuerza en gramos. A todos los ratones se les dieron 3 oportunidades para la prueba, y se seleccionaron los 3 valores más altos entre las oportunidades de prueba y se usó el valor medio como el resultado de prueba. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3. Esta experimentación se realizó de acuerdo con el método descrito en la referencia, 'Nevins et al. (1993) Quantitative grip strength assessment as a means of evaluating muscle relaxation in mice. Psychopharmacol. 110: 92-96'.

Ejemplo experimental 2: Medición de la actividad de relajación muscular mediante colgado de alambre

40 Esta experimentación se realizó usando un alambre metálico de 30 cm de longitud, que se suspendió entre dos pilares a una altura de aproximadamente 40 cm desde el fondo cubierto con una almohadilla suave. Todos los compuestos de prueba se administraron a los ratones a través de la cavidad peritoneal (10 ul/g, peso corporal) a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora y 2 horas antes del ensayo, y se determinó la concentración eficaz mediana (DE50) en el momento en el que el compuesto muestra el efecto farmacológico máximo. Se hizo que cada ratón agarrara el cable usando sus dos extremidades anteriores y se registró en segundos el tiempo transcurrido antes de que el ratón cayera del alambre a la almohadilla del fondo. A cada ratón se les dieron 5 oportunidades para esta prueba a un intervalo de 2 minutos. Se seleccionaron los 3 registros más altos entre las oportunidades de prueba y se usó el valor medio como resultado de prueba. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3. Esta experimentación se realizó de acuerdo con el método descrito en la referencia, 'Jacqueline N. Crawley (1999) Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests. Brain Res. 835: 18-26'.

50 **Ejemplo experimental 3: Medición de la actividad de relajación muscular mediante tiempo de residencia en un rotarod girando a una velocidad fija**

Se entrenó a todos los ratones que iban a probarse durante 5 minutos en un rodillo girando a la velocidad de 15 revoluciones por minuto. Se excluyeron de este ensayo los ratones que no pudieron permanecer en el rodillo sin

caerse del mismo durante un mínimo de 2 minutos. Después del entrenamiento, se dejó que todos los ratones descansaran durante 45-60 minutos. Antes de la administración de los compuestos de prueba, los ratones se sometieron a un entrenamiento adicional durante un minuto sobre el rodillo girando en la misma condición, donde se excluyeron de esta experimentación los ratones que se cayeron del rodillo. Todos los compuestos de prueba se administraron por vía intraperitoneal (10 ul/g, peso corporal) a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora y 2 horas antes del ensayo, y se determinó la concentración eficaz mediana (DE50) en el momento (generalmente 15 min, 30 min o 60 min) en que los compuestos muestran su efecto farmacológico máximo. En caso de que un ratón permaneciera sobre el rodillo hasta que finalizara la prueba, el tiempo se registró como 10 minutos. Como tiempo de prueba para evaluación, se aplicó un máximo de 10 minutos. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 3. Esta experimentación se realizó de acuerdo con el método descrito en la referencia, 'Yasuda et al. (2005) Antipyretic, analgesic and muscle relaxant activities of Pueraria isoflavonoids and their metabolites from Pueraria lobata Ohwi - a traditional Chinese drug. Biol. Pharm. Bull. 28: 1224-1228'.

[Análisis estadístico]

Los resultados obtenidos se muestran como media \pm sem. La diferencia entre los grupos se analizó estadísticamente mediante un ANOVA, y después, se examinó adicionalmente mediante la prueba de Dunnett o la prueba de Bonferroni. Si p es inferior a 0,05, se determinó que la diferencia entre los grupos tenía una significación estadística.

[Resultados]

Los resultados de la actividad de relajación muscular de los compuestos de sulfamato de fenilalquilo medidos en los Ejemplos experimentales 1 a 43 anteriores se muestran en la siguiente Tabla 2. En la Tabla 2, la DE50 se representó mediante la concentración a la cual el compuesto muestra el 50 % de actividad de relajación muscular en comparación con únicamente el vehículo (100 %). [Tabla 2] Resultados de las mediciones de actividad de relajación muscular de los compuestos de sulfamato de fenilalquilo

N.º	Fuerza de agarre	Suspensión de alambre	Rotarod fijo
1	211,9 (0,5 h)	96,7 (0,5 h)	108,2 (0,5 h)
2	211,4 (0,5 h)	81,4 (0,5 h)	73,6 (0,5 h)
3	205,0 (0,25 h)	116,2 (1 h)	99,2 (0,5 h)
4	200 (56,5 %)	100 (41,3%)	100 (76,6%)
6	200 (44,8%)	100 (70,0%)	100 (50,4%)
8	200 (59,6%)		
10	200 (91,2%)		
12	200 (57,7%)		
15			140 (22,7 %)
16	161,1 (0,5 h)	99,1 (0,5 h)	
27	377,8 (0,5 h)		
28	261,1 (0,5 h)	100 (66,8%)	102,4 (0,5 h)
40	200 (79,3%)		
52	200 (28,2%)		
66	200 (69,5%)		
70	200 (78,6%)		
72	200 (87,0%)		
74	200 (88,1%)		
76	200 (78,5%)		
90	200 (43,8%)		

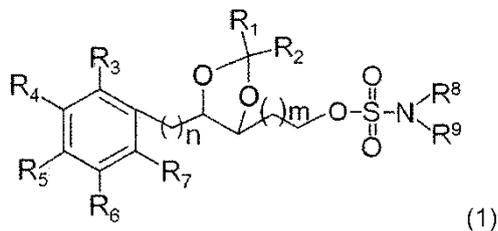
ES 2 635 067 T3

(continuación)

N.º	Fuerza de agarre	Suspensión de alambre	Rotarod fijo
92	200 (46,2%)		
104	200 (71,3%)		
106	200 (62,8%)		
108	200 (66,8%)		
110	200 (62,9%)		
112	200 (33,2%)		
114	200 (75,4%)		
116	200 (81,6%)		
118	200 (83,7%)		
120	200 (80,5%)		
122	200 (61,6%)		
124	200 (81,0%)		
126	200 (76,7%)		
128	200 (81,4%)		
130	200 (91,4%)		
132	200 (25,7%)		
134	200 (90,1%)		
136	200 (80,8%)		
138	200 (70,1%)		
140	200 (73,4%)		
142	200 (66,8%)		
144	200 (62,0%)		
146	200 (79,2%)		
148	200 (70,2%)		
150	200 (89,8%)		
152	200 (77,2%)		
154	200 (70,4%)		
156	200 (73,2%)		
158	200 (74,2%)		
160	200 (86,8%)		
% = el porcentaje de fuerza de agarre, suspensión del alambre y tiempo de residencia en un rotarod girando en comparación con únicamente el vehículo (100 %), respectivamente.			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 5 en la que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 y un grupo arilo C_6-C_{10} , o R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_5-C_6 ; cada uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 , un grupo nitro y un grupo amina no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_3 ; cada uno de R_8 y R_9 es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ; cada uno de n y m es independientemente un número entero de 0-2.
- 10 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 y un grupo fenilo o R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_5-C_6 y en el que R_1 y R_2 no son hidrógeno al mismo tiempo.
- 15 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, yodo, un grupo alquilo C_1-C_3 , un grupo nitro y un grupo amina no sustituido o sustituido con metilo.
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_8 y R_9 son hidrógeno.
- 20 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n y m son cada uno independientemente un número entero de 0-1.
6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 25 (2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (4) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (6) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 30 (7) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (8) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (9) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (10) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (11) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (12) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 35 (13) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (14) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (15) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (16) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (17) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- 40 (18) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (19) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (20) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (21) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (22) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- 45 (23) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (24) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (26) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (27) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 50 (28) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (29) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;

- (30) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (31) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (32) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (33) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 5 (34) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (35) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (36) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (37) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (38) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 10 (39) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (40) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (41) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (42) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 15 (44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (45) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (46) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (47) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (48) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 20 (49) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (50) sulfamato de (5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (51) sulfamato de (5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (52) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 25 (53) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (55) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (56) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (57) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 (58) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-il)etilo;
 30 (59) sulfamato de (5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (60) sulfamato de (5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (61) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (62) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (63) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 35 (64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (65) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 (66) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 (67) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (68) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 40 (69) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 (70) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 (71) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (72) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (73) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 45 (74) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (75) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (76) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (77) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo; y
 (78) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo.
- 50 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 55 (5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo; y
 60 (64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto está en forma de racemato, enantiómero, diastereómero, una mezcla de enantiómero o una mezcla de diastereómero.

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se produce haciendo reaccionar el compuesto con un ácido inorgánico, un ácido orgánico, un aminoácido, ácido sulfónico, un metal alcalino o un ion de amonio.

5 10. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en relajación muscular.

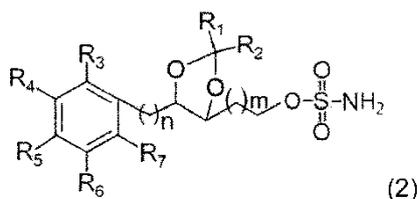
11. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el espasmo muscular.

10 12. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad asociada con el espasmo muscular se selecciona entre el grupo que consiste en hernia del disco intervertebral, trastornos vasculares de la médula espinal, parálisis espinal espástica, espondilosis cervical, parálisis cerebral, secuelas de lesiones en la médula espinal, secuelas de lesiones en la cabeza y degeneración espinocerebelar.

15 13. Una composición para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el espasmo muscular, que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 como ingrediente activo.

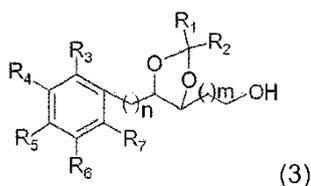
14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la enfermedad asociada con el espasmo muscular se selecciona entre el grupo que consiste en hernia del disco intervertebral, trastornos vasculares de la médula espinal, parálisis espinal espástica, espondilosis cervical, parálisis cerebral, secuelas de lesiones en la médula espinal, secuelas de lesiones en la cabeza y degeneración espinocerebelar.

20 15. Un método para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula 2:



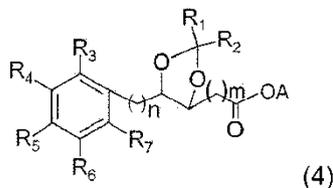
que comprende:

(a) realizar la sulfamación de un compuesto representado por la siguiente fórmula 3:



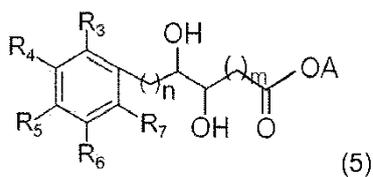
25 en la que R₁ a R₇, n y m son iguales a como se ha definido en la reivindicación 1.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el método comprende además hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula 4:

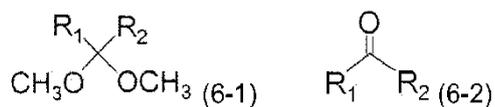


30 con un agente de reducción para formar el compuesto de fórmula 3 antes de la etapa (a), en la que R₁ a R₇, n y m son iguales a como se ha definido en la reivindicación 1 y, en la que A es alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el método comprende además hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula 5:

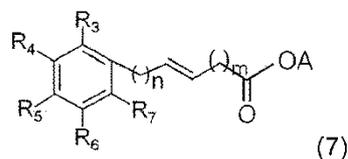


con un ácido y un compuesto representado por la siguiente fórmula 6-1 o fórmula 6-2 para formar el compuesto de fórmula 4:



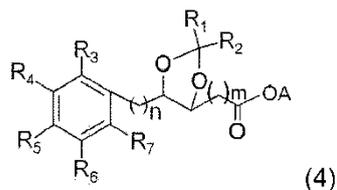
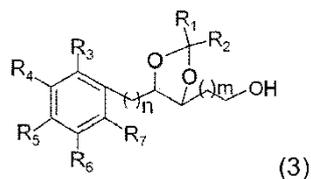
5 en la que R₁ a R₇, n, m y A son iguales a como se ha definido en la reivindicación 16.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el método comprende además realizar la dihidroxilación de un compuesto representado por la siguiente fórmula 7:



10 con un oxidante para formar el compuesto de fórmula 5, en la que R₃ a R₇, n, m y A son iguales a como se ha definido en la reivindicación 16.

19. Un compuesto representado por la siguiente fórmula 3 o 4:



en la que R₁ a R₇, n, m y A son iguales a como se ha definido en la reivindicación 16.