

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 804**

51 Int. Cl.:

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 319/08 (2006.01)

C07D 321/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014 PCT/KR2014/012260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15088272**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14869914 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3079687**

54 Título: **Compuestos derivados de sulfamato para su uso en el tratamiento o el alivio del dolor**

30 Prioridad:

12.12.2013 US 201361915042 P

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

17.04.2018

73 Titular/es:

**BIO-PHARM SOLUTIONS CO., LTD. (100.0%)
C-dong 145 Gwanggyo-ro Yeongtong-gu
Suwon-si, Gyeonggi-do 443-270, KR**

72 Inventor/es:

CHOI, YONG MOON

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 663 804 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados de sulfamato para su uso en el tratamiento o el alivio del dolor

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos derivados de sulfamato y a una composición para el tratamiento y/o el alivio del dolor que contiene los compuestos derivados de sulfamato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como principio activo. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o el alivio del dolor que contiene un compuesto derivado de sulfamato y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Además, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método para el tratamiento o el alivio del dolor que comprende la administración de un compuesto derivado de sulfamato en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que necesita tratamiento o alivio del dolor.

15 **Antecedentes de la técnica**

El dolor es una de las razones más comunes para que un paciente busque atención médica y, en consecuencia, el dolor da como resultado un número enorme de días de trabajo perdidos por año.

El dolor es una sensación desagradable provocada con frecuencia por estímulos intensos o perjudiciales, tales como pincharse un dedo del pie, quemarse un dedo, poner alcohol en un corte y golpearse el hueso de la risa. La definición, utilizada ampliamente, de la Asociación Internacional para el Estudio del dolor establece: "El dolor es una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial o que se describe en términos de dicho daño". El dolor motiva al individuo a retirarse de situaciones perjudiciales, a proteger una parte corporal dañada mientras se cura y a evitar experiencias similares en el futuro. La mayor parte del dolor se resuelve rápidamente una vez que el estímulo doloroso se retira y el cuerpo se ha curado, pero a veces el dolor persiste a pesar de la retirada del estímulo y de la curación aparente del cuerpo; y a veces el dolor surge en ausencia de cualquier estímulo, daño o enfermedad detectable.

El dolor es el motivo más común de consulta médica. Es un síntoma importante en muchas afecciones médicas y puede interferir significativamente con la calidad de vida y el funcionamiento general de una persona. Factores psicológicos tales como el apoyo social, la sugestión hipnótica, la excitación o la distracción pueden modular significativamente la intensidad o el desagrado del dolor.

En 1994, en respuesta a la necesidad de un sistema más útil para describir el dolor crónico, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) clasificó el dolor de acuerdo con características específicas: (1) la región del cuerpo que se trata (por ejemplo, el abdomen, las extremidades inferiores), (2) el sistema cuya disfunción puede estar provocando el dolor (por ejemplo, nervioso, gastrointestinal), (3) la duración y el patrón de aparición, (4) la intensidad y el tiempo desde el inicio y (5) la etiología.

Este sistema ha sido criticado por Clifford J. Woolf y otros como inadecuado para guiar la investigación y el tratamiento. De acuerdo con Woolf, existen tres clases de dolor: dolor nociceptivo (véase a continuación en el presente documento), dolor inflamatorio que se asocia al daño tisular y a la infiltración de células inmunitarias, y dolor patológico que es una patología provocada por un daño al sistema nervioso o por su función anormal (dolor disfuncional, síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza de tipo tensional, etc.).

En el dolor nociceptivo, la estimulación de las terminaciones nerviosas sensitivas denominadas nociceptores provoca la sensación de dolor. Dicho dolor con frecuencia se produce después de una lesión o una cirugía. Las señales de dolor se transmiten por los nociceptores al cerebro. Con frecuencia, el dolor está localizado, es constante y tiene una cualidad de sordo o pulsátil. Una vez que el daño del tejido se cura el dolor por lo general se resuelve. El tratamiento con opioides puede resolver el dolor nociceptivo. El dolor psicógeno es un trastorno doloroso que se asocia a factores psicológicos. Algunos tipos de problemas mentales o emocionales pueden provocar dolor. También pueden aumentar o prolongar el dolor. El dolor de estómago es uno de los tipos más comunes de dolor psicógeno. Las personas con este trastorno doloroso en realidad tienen un dolor real. El diagnóstico se realiza cuando se descartan todas las causas físicas de dolor.

El dolor neuropático es provocado por anomalías en los nervios, la médula espinal o el cerebro y es un tipo de dolor crónico no maligno con una prevalencia estimada de más del 1 % de la población. La optimización del alivio del dolor en estos pacientes es crucial para ayudar al paciente a recuperar el control de su vida. La causa más común de dolor neuropático es una lesión o disfunción de los nervios. La lesión o disfunción de los nervios periféricos o de los nervios que descienden desde la médula espinal da como resultado la desinhibición de los impulsos nerviosos en la médula espinal, lo que en consecuencia da como resultado dolor. El dolor neuropático también puede estar mediado centralmente, en lugar de periféricamente, en afecciones tales como una lesión de la médula espinal y la esclerosis múltiple.

El dolor neuropático, por tanto, puede dividirse en dos clases adicionales; dolor neuropático periférico y dolor neuropático central dependiendo de si se ve afectado el sistema nervioso periférico o el central.

5 El tratamiento inadecuado del dolor es generalizado en plantas de cirugía, unidades de cuidados intensivos, departamentos de accidentes y emergencias, en la práctica general, en el tratamiento de todas las formas de dolor crónico y en los cuidados terminales. Esta falta de atención se extiende a todas las edades, desde recién nacidos hasta ancianos frágiles. Los afroamericanos y los hispanoamericanos son más propensos que otros a sufrir innecesariamente en manos de un médico; y es más probable que se infratrate el dolor de las mujeres que el de los hombres.

10 Por tanto, es necesario desarrollar medidas terapéuticas para el tratamiento o el alivio del dolor.

El documento US2010/063138 desvela compuestos heterocíclicos para el tratamiento del dolor.

15 **Divulgación**

Problema técnico

20 El tratamiento inadecuado del dolor es generalizado en plantas de cirugía, unidades de cuidados intensivos, departamentos de accidentes y emergencias, en la práctica general, en el tratamiento de todas las formas de dolor crónico y en los cuidados terminales. Esta falta de atención se extiende a todas las edades, desde recién nacidos hasta ancianos frágiles. Los afroamericanos y los hispanoamericanos son más propensos que otros a sufrir innecesariamente en manos de un médico; y es más probable que se infratrate el dolor de las mujeres que el de los hombres.

25 **Solución técnica**

30 La presente invención se refiere a compuestos derivados de sulfamato y a una composición para el tratamiento y/o el alivio del dolor que contiene los compuestos derivado de sulfamato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como principio activo.

Efectos ventajosos

35 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o el alivio del dolor que contiene un compuesto derivado de sulfamato y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Además, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método para el tratamiento o el alivio del dolor que comprende la administración de un compuesto derivado de sulfamato en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que necesita tratamiento o alivio del dolor.

40 **Mejor modo**

45 El presente inventor ha hecho estudios exhaustivos para desarrollar un fármaco analgésico novedoso con excelente actividad y baja toxicidad que pueda ser un tratamiento o alivio eficaz para el dolor. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que los compuestos derivados de sulfamato representados por la fórmula 1 a continuación proporcionan una actividad analgésica altamente potenciada con efectos secundarios significativamente reducidos.

50 En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto derivado de sulfamato novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

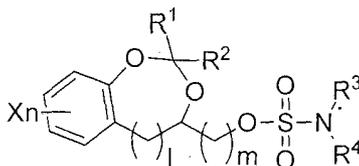
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento o el alivio del dolor que contenga el compuesto derivado de sulfamato y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

55 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos para su uso en un método para el tratamiento o el alivio del dolor que comprenda la administración de un compuesto derivado de sulfamato en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que necesita tratamiento o alivio del dolor.

Modo de la invención

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

[Fórmula química 1]



en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcoxicarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno; R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₅, grupo alqueno C₂-C₅ y arilo C₆-C₁₀, o R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂; R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y l, m y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 4.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, cuando X es H, OMe, Cl, F o I, n es un número entre 1-4.

De acuerdo con una realización concreta, l o m son cada uno independientemente un número entero 0 o 1.

En una realización preferida de acuerdo con la invención, R¹ y R² son cada uno independientemente metilo, etilo o isopropilo, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

De acuerdo con una realización concreta, R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

De acuerdo con una realización concreta, X es cloro, flúor, yodo, bromo o H; n es un número entero entre 1-4; R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo, o R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo; R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo; l y m son cada uno independientemente un número entero entre 0, 1 o 2.

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.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos O-alquilo en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos S-alquilo en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos -C(O)O-alquilo en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "acilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos -C(O)-alquilo en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "arilo" o "grupo arilo" como se usa en el presente documento, se refiere anillos de carbono monocíclicos o policíclicos, total o parcialmente insaturados, que tienen aromaticidad. El grupo arilo de la presente invención es preferentemente monoarilo o biarilo, tal como fenilo o naftilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo y alcoxicarbonilo, como se define en el presente documento.

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

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- Sulfamato de ((R)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((S)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 5 Sulfamato de (2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((R)-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((S)-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 10 Sulfamato de (2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((R)-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo;
- 15 Sulfamato de ((S)-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo;
- Sulfamato de (4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((R)-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- 20 Sulfamato de ((S)-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- Sulfamato de (4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- 25 Sulfamato de 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo;
- Sulfamato de 2-(2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo;
- Sulfamato de 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo;
- 30 Sulfamato de 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo;
- Sulfamato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo;
- 35 Sulfamato de (2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo;
- Sulfamato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo;
- Sulfamato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- 40 Sulfamato de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)etilo;
- Sulfamato de 2-(2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)etilo;
- 45 Sulfamato de 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo;
- Sulfamato de 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo;
- Sulfamato de ((R)-8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 50 Sulfamato de ((S)-8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de (8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 55 Sulfamato de ((R)-8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((S)-8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de (8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 60 Sulfamato de ((R)-8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((S)-8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo;
- 65 Sulfamato de (8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo;

- Sulfamato de ((R)-8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((S)-8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- 5 Sulfamato de (8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- Sulfamato de 2-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo;
- 10 Sulfamato de 2-(8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo;
- Sulfamato de 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo;
- 15 Sulfamato de 2-(9-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)etilo;
- Sulfamato de 2-(9-cloro-2,2-dietil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)etilo;
- 20 Sulfamato de 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo;
- Sulfamato de 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo;
- Sulfamato de (7-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 25 Sulfamato de ((R)-6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((S)-6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de (6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 30 Sulfamato de ((R)-6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de ((S)-6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 35 Sulfamato de (6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de (6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- 40 Sulfamato de (6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo;
- Sulfamato de (6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- Sulfamato de 2-(6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo;
- 45 Sulfamato de (7-fluoro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)metilo;
- Sulfamato de (6-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo;
- 50 Trihidrato de (R)-(((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;
- Trihidrato de (S)-(((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;
- Trihidrato de (((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;
- 55 (R)-(((6-Cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;
- (S)-(((6-Cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;
- ((6-Cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;
- 60 (R)-(((4H-Espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;
- (S)-(((4H-Espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;
- 65 (((4H-Espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;

((6-Cloro-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio;

((2-(2,2-Dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etoxi)sulfonil)amida de sodio;

5 ((2-(4H-Espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etoxi)sulfonil)amida de sodio;

(R)-(((2,2-Dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio;

10 (S)-(((2,2-Dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio;

(((2,2-Dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio; y

(S)-(((2,2-Dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de litio.

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

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

20 El término "enantiómero" como se usa en el presente documento, se refiere a uno de dos estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí 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 son diversos en su estereo-configuración.

25 El término "diastereómero" como se usa en el presente documento, se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros, lo que se produce cuando dos o más estereoisómeros de un compuesto tienen diferentes configuraciones en uno o más (pero no en todos) los centros quirales equivalentes y, por tanto, no son imágenes especulares entre sí.

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

35 Sería obvio para el experto en la materia a partir de los Ejemplos a continuación que los compuestos de la presente invención no se limitan a los que tienen estereoquímica específica.

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 ion amonio.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son aquellas que pueden fabricarse mediante el uso de un método conocido en la técnica, por ejemplo, pero no limitado a, sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromico, ácido sulfúrico, hidrógeno sulfato de sodio, 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 gentísico, 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 tal como sulfonato de metano, sulfonato de etano, sulfonato de benceno y sulfonato de tolueno; sales de metales por reacción con un metal alcalino tal como sodio, litio y potasio; o sales con iones amonio.

50 En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un método para el tratamiento o el alivio del dolor que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

55 La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente para mostrar y lograr eficacias y actividades para prevenir, aliviar o tratar una enfermedad asociada a dolor.

60 La composición farmacéutica de la presente invención incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable además del compuesto de principio activo. El vehículo farmacéuticamente aceptable contenido en la composición farmacéutica de la presente invención, que se usa habitualmente en formulaciones farmacéuticas, pero no se limita a las mismas, incluye lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, caucho cultivable, fosfato de potasio, arginato, gelatina, silicato de potasio, 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. Pueden encontrarse detalles de vehículos farmacéuticamente aceptables y formulaciones adecuados en *Remington Pharmaceutical Sciences* (19a ed., 1995).

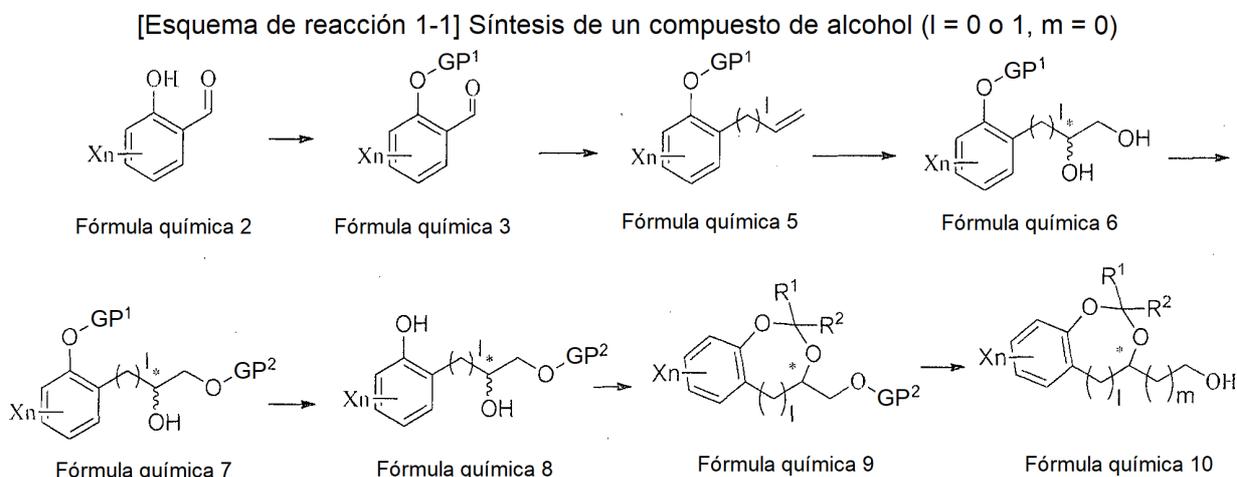
5 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede administrarse por vía oral o por vía parenteral y, concretamente, puede administrarse por vía parenteral. Para la administración parenteral, puede administrarse por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por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

10 El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el dolor es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en dolor nociceptivo, dolor psicógeno, dolor inflamatorio y dolor patológico. Más concretamente, el dolor es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en dolor neuropático, dolor por cáncer, dolor postoperatorio, dolor por neuralgia del trigémino, dolor idiopático, dolor neuropático diabético y migraña.

15 Una cantidad de dosificación adecuada de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dependiendo de los métodos farmacéuticos de formulación, de los métodos de administración, de la edad del paciente, del peso corporal, del sexo, del estado patógeno, de la dieta, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la tasa de excreción y de la sensibilidad para una composición farmacéutica utilizada. Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse con una dosificación diaria de 0,001 a 10000 mg/kg (peso corporal).

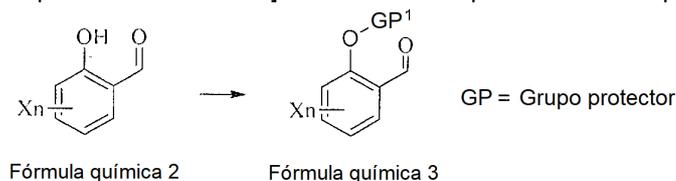
20 De acuerdo con las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede formularse con un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente, proporcionando finalmente varias formas,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

30 El compuesto derivado de sulfamato de la presente invención puede prepararse por el siguiente esquema de reacción.



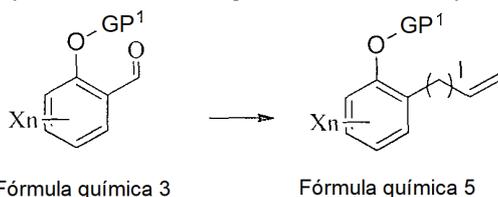
35

[Esquema de reacción 2] Síntesis de compuesto aldehído protegido.



40 El OH de un compuesto de fenol de fórmula 2 se protege mediante un grupo protector, incluyendo, pero no limitado a, Bn (bencilo), Tilito (trifenilmetilo), acetilo, benzoílo, Piv (pivaloílo), MOM (metoximetilo), TMS (trimetil sililo), TES (trietyl sililo), TIPS (triisopropil sililo), TBDMS (terc-butildimetil sililo), TBDPS (terc-butildifenil sililo), etcétera.

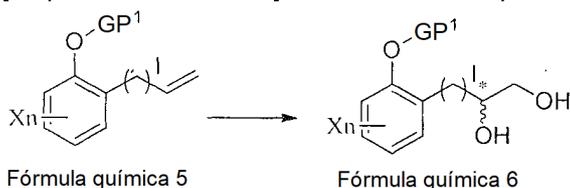
[Esquema de reacción 3] Síntesis de un compuesto de vinilo protegido



Un compuesto de vinilo protegido de fórmula 5 se sintetiza mediante la reacción de Wittig usando un compuesto de aldehído protegido de fórmula 3 con una sal de Wittig, incluyendo, pero no limitada a, bromuro de etiltrifenil fosfonio.

5

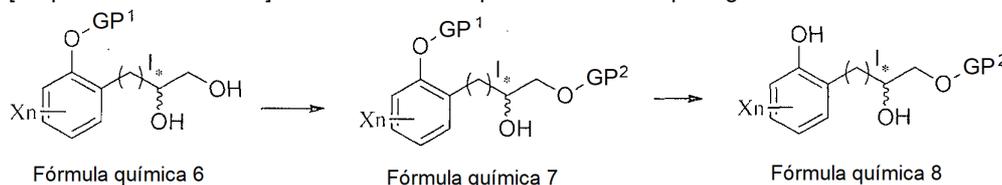
[Esquema de reacción 4] Síntesis de un compuesto de diol protegido



El catalizador de dihidroxilación asimétrica puede ser uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en un ligando quiral (por ejemplo, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PHAL, etc.), un catalizador de osmio (por ejemplo, OsO₄, K₂OsO₂(OH)₄, etc.), K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, óxido de N-metilmorfolina (NMO), metano sulfona amida (CH₃SO₂NH₂) y similares. Por ejemplo, el catalizador de dihidroxilación asimétrica puede incluir, pero no se limita a, AD-mix-a (K₂OsO₂(OH)₄ (cat), K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, (DHQ)₂PHAL (cat)) y metano sulfona amida (CH₃SO₂NH₂) o OsO₄ y óxido de N-metilmorfolina (NMO).

10

[Esquema de reacción 5] Síntesis de un compuesto de alcohol protegido

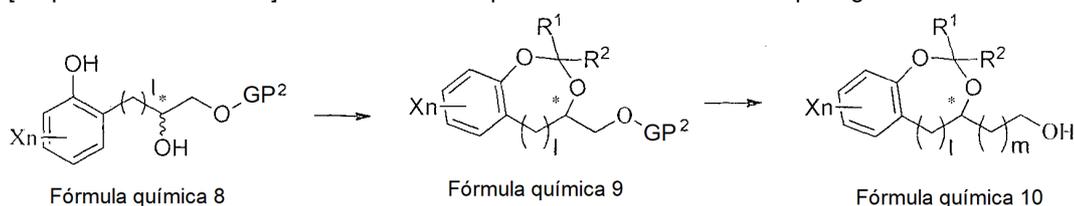


15

Un grupo alcohol primario de los dos grupos OH de un compuesto de diol de fórmula 6 está protegido por un grupo protector, incluyendo, pero no limitado a, Piv (pivaloilo), TBDMS (terc-butildimetil sililo), TBDPS (terc-butildifenil sililo), Bn (bencilo), Titilo (trifenilmetilo), acetilo, benzoilo, Piv (pivaloilo) y MOM (metoximetilo) para producir el compuesto de fórmula 7, seguido de la retirada del GP¹ usando hidrogenación para proporcionar el compuesto de fórmula 8.

20

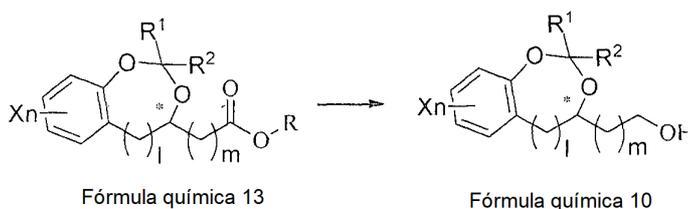
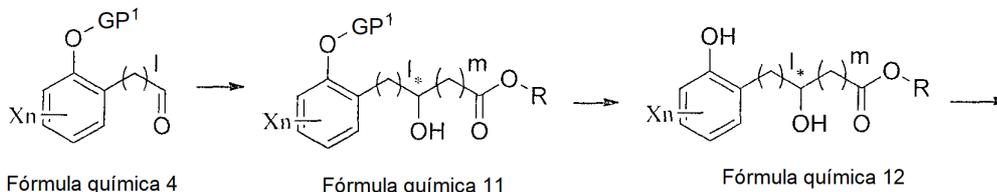
[Esquema de reacción 6] Síntesis de un compuesto de dioxolano alcohol protegido



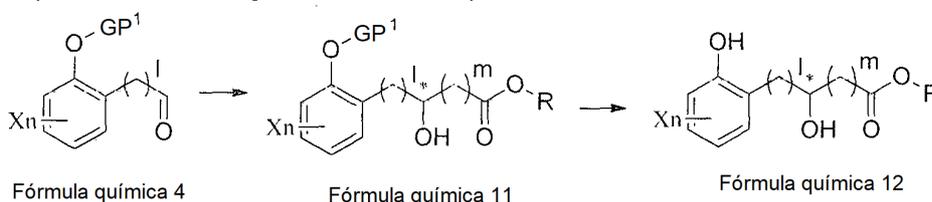
Un compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar con un compuesto de cetona (tal como acetona, 3-pentanona, ciclopentanona o ciclohexanona), un compuesto de alcoxi (tal como dimetoximetano, dimetoxipropano, dietoxietano o metoxi propeno, (E)-3-metoxipent-2-eno, 1-metoxiciclopent-1-eno, 1-metoxiciclohex-1-eno) o un compuesto de aldehído (tal como benzaldehído, ciclopentanocarboxaldehído o ciclohexanocarboxaldehído) en una condición ácida, por ejemplo, una solución disuelta con un ácido tal como p-TsOH (ácido p-toluenosulfónico), H₂SO₄ (ácido sulfúrico), HNO₃ (ácido nítrico), seguido de la retirada de un grupo protector GP² para proporcionar el compuesto de dioxolano alcohol de fórmula 10. Sin embargo, aunque se han descrito varios ejemplos del compuesto de cetona, del compuesto de alcoxi, del compuesto de aldehído y del ácido para la reacción anterior, éstos no se limitan a los mismos y pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del fin deseado.

30

[Esquema de reacción 1-2] Síntesis de un compuesto de alcohol (l = 0 o 1, m = 1)

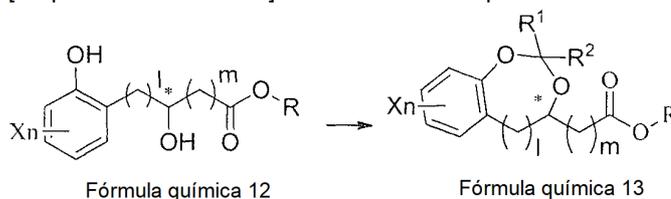


[Esquema de reacción 7] Síntesis de un compuesto de éster de alcohol



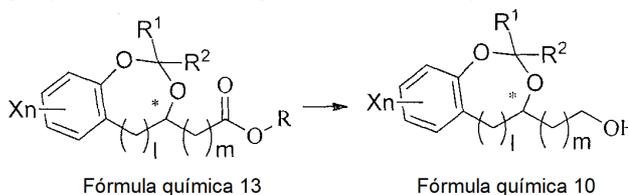
- 5 Un compuesto de éster de alquilo, tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo o acetato de bencilo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 4 en una condición básica usando una base tal como LDA (diisopropil amida de litio), n-BuLi (n-butil-litio) o t-BuOK (terc-butóxido de potasio), seguido de la retirada de un grupo protector GP¹ para proporcionar el compuesto de fórmula 12. Sin embargo, aunque se han descrito varios ejemplos de la base y del compuesto de éster de alquilo para la reacción anterior, éstos no se limitan a los mismos y pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del fin deseado.
- 10

[Esquema de reacción 8] Síntesis de un compuesto de éster de dioxolano



- 15 Un compuesto de fórmula 12 se hace reaccionar con un compuesto de cetona (tal como acetona, 3-pentanona, ciclopentanona o ciclohexanona) o un compuesto de alcoxi (como dimetoximetano, dimetoxipropano, dietoxietano o metoxi propeno, (E)-3-metoxipent-2-eno, 1-metoxiciclopent-1-eno, 1-metoxiciclohex-1-eno) en una condición ácida usando un ácido tal como p-TsOH (ácido p-toluenosulfónico), H₂SO₄ (ácido sulfúrico), HNO₃ (ácido nítrico), para producir el compuesto de éster de dioxolano de fórmula 13. Sin embargo, aunque se han descrito varios ejemplos del compuesto de cetona, del compuesto alcoxi, del compuesto aldehído y del ácido para la reacción anterior, éstos no se limitan a los mismos y pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del fin deseado.
- 20

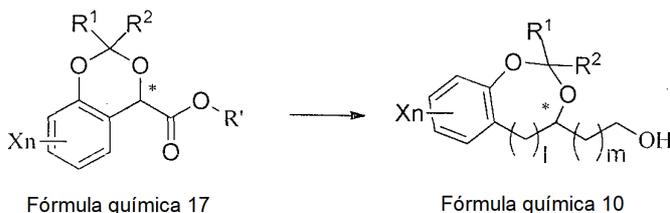
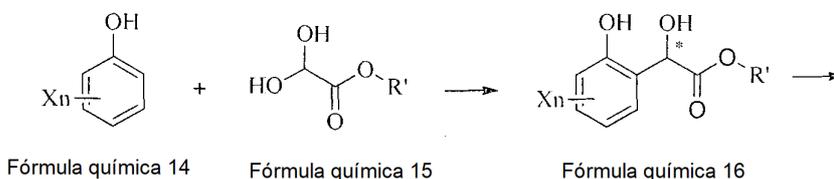
[Esquema de reacción 9] Síntesis de un compuesto de dioxolano alcohol



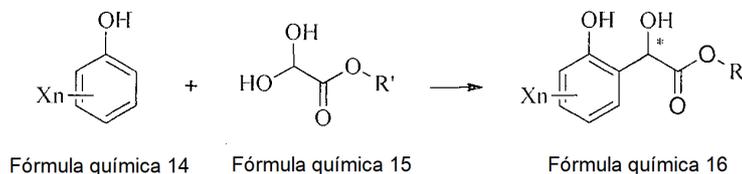
- 25 Un compuesto de dioxolano alcohol de fórmula 10 se sintetiza mediante una reacción de reducción a partir de un compuesto de fórmula 13 en una condición básica usando una base, incluyendo, pero no limitada a, LiAlH₄ (hidruro de litio y aluminio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), Zn(BH₄)₂ (borohidruro de cinc), NaH (hidruro de sodio), KH

(hidruro de potasio), AlH_3 (hidruro de aluminio) o NaOMe (metóxido de sodio).

[Esquema de reacción 1-3] Síntesis de un compuesto de alcohol ($l = 0, m = 0$)



[Esquema de reacción 10] Síntesis de un compuesto de éster de alcohol

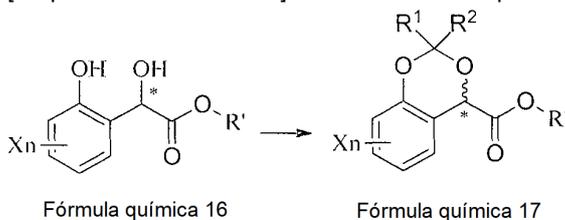


5

10

Un compuesto de éster de alcohol de fórmula 16 se sintetiza mediante una reacción usando un fenol de fórmula 14 con un compuesto de dihidroacetato de alquilo (gloxilato de alquilo, tal como (1R)-(-)-gloxilato de mentilo, (1S)-(+)-gloxilato de mentilo, gloxilato de etilo) de fórmula 15 en una condición ácida usando un ácido de Lewis, tal como TiCl_4 , SnCl_4 , ZnCl_4 , AlCl_3 o BF_3 eterato de dietilo. Sin embargo, aunque se han descrito varios ejemplos del ácido de Lewis y del compuesto de dihidroacetato de alquilo (gloxilato de alquilo) para la reacción anterior, éstos no se limitan a los mismos y pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del fin deseado.

[Esquema de reacción 11] Síntesis de un compuesto de éster de dioxolano

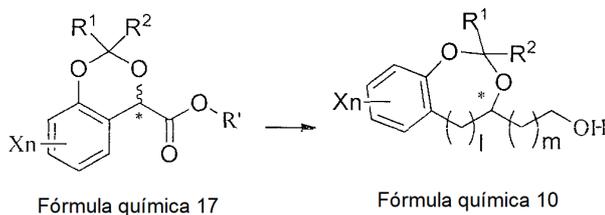


15

20

Un compuesto de fórmula 16 se hace reaccionar con un compuesto de cetona (tal como acetona, 3-pentanona, ciclopentanona o ciclohexanona) o un compuesto de alcoxi (tal como dimetoximetano, dimetoxipropano, dietoxietano o metoxipropano, (E)-3-metoxipent-2-eno, 1-metoxiciclopent-1-eno, 1-metoxiciclohex-1-eno) en una condición ácida usando un ácido tal como $p\text{-TsOH}$ (ácido p -toluenosulfónico), H_2SO_4 (ácido sulfúrico), HNO_3 (ácido nítrico), para producir el compuesto de éster de dioxolano de fórmula 17. Sin embargo, aunque se han descrito varios ejemplos del compuesto de cetona, del compuesto de alcoxi, del compuesto de aldehído y del ácido para la reacción anterior, éstos no se limitan a los mismos y pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del fin deseado.

[Esquema de reacción 12] Síntesis de un compuesto de dioxolano alcohol

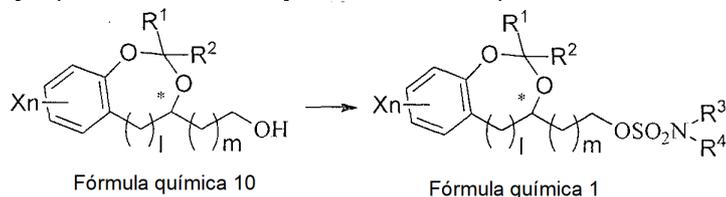


25

Un compuesto de dioxolano alcohol de fórmula 10 se sintetiza mediante una reacción de reducción de un compuesto

de fórmula 17 en una condición básica usando un agente reductor, incluyendo, pero no limitado a, LiAlH_4 (hidruro de litio y aluminio), NaBH_4 (borohidruro de sodio), $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (borohidruro de cinc), NaH (hidruro de sodio), KH (hidruro de potasio), AlH_3 (hidruro de aluminio), NaOMe (metóxido de sodio).

[Esquema de reacción 13] Síntesis de un compuesto de sulfamato

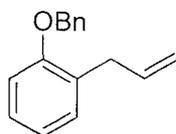


5

Un compuesto sulfamato de fórmula 1 se sintetiza mediante una reacción de un compuesto de fórmula 10 usando un reactivo de sulfamación, incluyendo, pero no limitado a, cloruro de sulfamoilo sintetizado a partir de CSI (isocianato de clorosulfonilo) y ácido fórmico, y cloruro de Boc-sulfonilo sintetizado a partir de CSI y t-BuOH (alcohol terc-butílico).

10

Ejemplo de preparación 1: 1-alil-2-(benciloxi)benceno



15

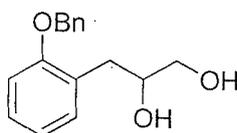
A una solución agitada de 2-alilfenol (15 g, 111,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (14,6 ml, 122,9 mmol) y K_2CO_3 (30,9 g, 223,6 mmol) a temperatura ambiente secuencialmente. La mezcla se calentó a reflujo y después se agitó durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite 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 (34,7 g, 85-90 %).

20

RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,50 (s, 2H), 5,10 (s, 4H), 6,02~6,09 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,37~7,48 (m, 5H)

Ejemplo de preparación 2: 3-(2-(benciloxi)fenil)propano-1,2-diol

25



Un matraz de fondo de 1000 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 250 ml de alcohol terc-butílico, 250 ml de agua, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (88 g, 267,49 mmol), K_2CO_3 (36,9 g, 267,49 mmol), $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ (0,70 g, 0,89 mmol), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (66mg, 0,18 mmol) y metanosulfonamida (8,5 g, 89,17 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió 1-alil-2-(benciloxi)benceno (Ejemplo de preparación 1, 20 g, 89,17 mmol) de una sola vez y la suspensión heterogénea se agitó a 0 °C durante la noche. La reacción se interrumpió mediante Na_2SO_3 sólido (56 g, 445,8 mmol). 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 acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KOH 2 N y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,3 g, 75~90 %).

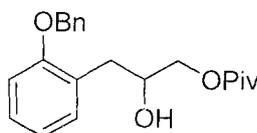
30

35

RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,07~2,12 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,77~2,97 (m, 2H), 3,50~3,61 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,22~7,27 (m, 2H), 7,38~7,44 (m, 5H)

Ejemplo de preparación 3: pivalato de 3-(2-(benciloxi)fenil)-2-hidroxi-propilo

40



A una solución agitada de 3-(2-(benciloxi)fenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 2, 10,8 g, 41,81 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió cloruro de trimetilacetilo (6,1 ml, 35,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el

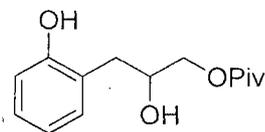
45

compuesto del título (11,9 g, 75~90 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 9H), 2,38 (d, J = 4,0, 1H), 2,86~2,97 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 4,08~4,15 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,91~6,95 (m, 2H), 7,18~7,23 (m, 2H), 7,31~7,43 (m, 5H)

5

Ejemplo de preparación 4: pivalato de 2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propilo



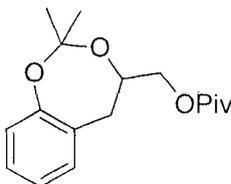
10 A una solución agitada de pivalato de 3-(2-(benciloxi)fenil)-2-hidroxipropilo (Ejemplo de preparación 3, 11,9 g, 34,75 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se le añadió Pd(OH)₂ (2,97 g, 0,25 p/p) a temperatura ambiente y después se instaló hidrógeno gaseoso. La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de celite 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 (8,7, 80~99 %)

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (s, 9H), 2,85~2,95 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 4,2 a 4,7 (m, 1H), 4,31~4,40 (m, 2H), 6,86 (t, J = 8,0, 1H), 7,05 (d, J = 8,0, 1H), 7,18 (t, J = 8,0, 1H), 7,94 (d, J = 8,0, 1H), 7,95 (s, 1H)

20 Ejemplo de preparación 5: pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo

20

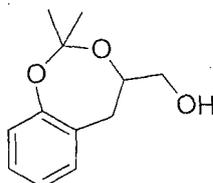


25 A una solución agitada de pivalato de 2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propilo (Ejemplo de preparación 4, 5,0 g, 19,89 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadieron 2-metoxipropeno (3,79 ml, 39,79 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,56 g, 1,98 mmol) a temperatura ambiente y después se agitaron durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, 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 (5,7 g, 75~99 %)

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 9H), 1,47 (s, 6H), 2,81~2,92 (m, 1H), 3,00~3,09 (m, 1H), 4,06~4,20 (m, 2H), 4,42~4,68 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,11 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,0, 1H)

Ejemplo de preparación 6: (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metanol

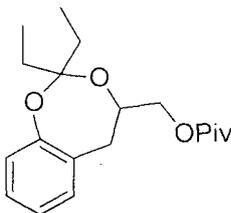
35



40 A una solución agitada de pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 5, 5,75 g, 19,66 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió metóxido de sodio (3,52 g, 59,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 30~40 °C, después se agitó durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, 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 (3,9 g, 75~99 %)

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,02~2,06 (m, 1H), 2,84~2,91 (m, 2H), 3,58~3,70 (m, 2H), 4,07~4,31 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,0, 1H), 7,03~7,11 (m, 2H), 7,17 (dt, J = 8,0, 4,0, 1H)

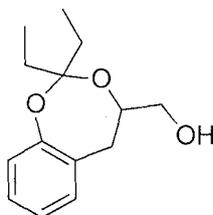
Ejemplo de preparación 7: pivalato de (2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo



- 5 A una solución agitada de pivalato de 2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propilo (Ejemplo de preparación 4, 1,7 g, 6,7 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió (*E*)-3-metoxipent-2-eno (6,0 g, 61,1 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,19 g, 0,67 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, 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 (1,4 g, 60–80 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 9H), 1,58~1,91 (m, 9H), 2,85~3,17 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,0, 2H), 6,92~6,94 (m, 1H), 7,00~7,06 (m, 1H), 7,08~7,11 (m, 2H), 7,14~7,19 (m, 1H)

- 15 Ejemplo de preparación 8: (2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metanol

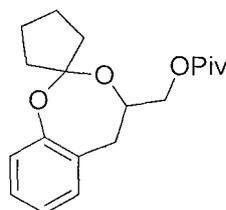


- 20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó el pivalato de (2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo obtenido en el Ejemplo de preparación 7 en lugar de pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 5), para obtener el compuesto del título (0,99 g, 39 %)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08~1,92 (m, 6H) 1,93~1,65 (m, 4H) 2,19~2,03 (m, 1H) 2,79~2,64 (m, 1H) 2,93~2,82 (m, 1H) 3,63~3,41 (m, 2H) 4,18~4,12 (m, 1H) 6,94~6,92 (m, 1H) 7,05~7,01 (m, 1H) 7,10~7,08 (m, 1H) 7,16 (t, *J* = 6,0, 1H)

Ejemplo de preparación 9: pivalato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentano]-4-il)metilo

30

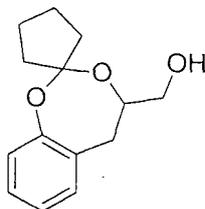


Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 7, excepto porque se usó 1-metoxiciclopent-1-eno en lugar de (*E*)-3-metoxipent-2-eno, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %)

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,89~1,68 (s, 9H), 2,12~2,03 (m, 8H) 2,89~2,84 (m, 1H) 3,02~2,98 (m, 1H) 4,15~4,10 (m, 2H) 4,23~4,18 (m, 1H) 6,94~6,92 (m, 1H) 7,06~7,02 (m, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,19~7,15 (m, 1H)

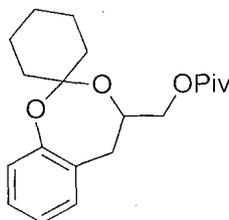
Ejemplo de preparación 10: (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentano]-4-il)metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó el pivalato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentano]-4-il)metilo obtenido en el Ejemplo de preparación 9 en lugar de pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 5), para obtener el compuesto del título (0,68 g, 47 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,95~1,66 (m, 7H) 2,13~2,04 (m, 1H) 2,74 (d, J = 2, 1H) 3,53~3,24 (m, 1H) 3,88~3,85 (m, 2H) 4,06~4,00 (m, 1H) 6,94 (dd, J = 8,0, 1H) 7,05 (dt, J = 7, 3, 1H) 7,15~7,10 (m, 1H) 7,21 (dt, J = 12, 3, 1H)

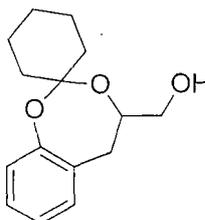
Ejemplo de preparación 11: pivalato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexano]-4-il)metilo



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 7, excepto porque se usó 1-metoxiciclohex-1-eno en lugar de (E)-3-metoxipent-2-eno, para obtener el compuesto del título (2,3 g, 50~70 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (s, 9H) 1,78~1,40 (m, 10H) 3,14~2,88 (m, 2H) 4,17~4,08 (m, 1H) 4,38~4,32 (m, 1H) 6,96~6,91 (m, 1H) 7,04~7,01 (m, 1H) 7,08 (s, 1H) 7,17~7,15 (m, 1H)

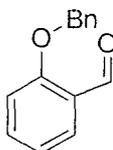
Ejemplo de preparación 12: (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexano]-4-il)metanol



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó el pivalato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexano]-4-il)metilo obtenido en el Ejemplo de preparación 11 en lugar de pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 5), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~70 %)

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,85~1,42 (m, 10H) 2,93~2,69 (m, 1H) 3,11~2,95 (m, 1H) 3,99~3,68 (m, 2H) 4,33~4,18 (m, 1H) 6,94~6,82 (m, 1H) 6,97 (d, J = 8,0, 1H) 7,03 (t, J = 6,0, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,17 (t, J = 8,0, 1H)

35 Ejemplo de preparación 13: 2-(Benciloxi)benzaldehído



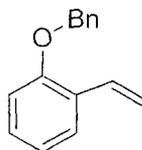
40 A una solución agitada de salicaldehído (8,7 ml, 81,8 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (13,2 ml, 90,07 mmol) y K₂CO₃ (13,6 g, 98,3 mmol) a temperatura ambiente secuencialmente. La mezcla se

calentó a reflujo y después se agitó durante 5 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. (17,4 g, 80~100 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,20 (s, 2H), 7,03~7,06 (m, 2H), 7,33~7,46 (m, 5H), 7,52~7,56 (m, 1H), 7,85~7,88 (m, 1H), 10,5 (d, J = 0,40, 1H).

Ejemplo de preparación 14: 1-(Benciloxi)-2-vinilbenceno

10



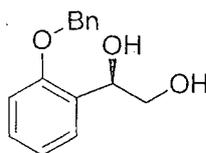
A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (38 g, 106,4 mmol) en THF (150 ml) se le añadió amida de sodio (6,4 g, 163,7 mmol) a temperatura ambiente y después se agitaron durante 1 hora. Se añadió 2-(benciloxi) benzaldehído (Ejemplo de preparación 13, 17,39 g, 81,8 mmol) en THF (70 ml) y después la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se filtró a través de celite, se diluyó con n-hexanos, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. (16,9 g, 80~100 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,11 (s, 2H), 5,24~5,27 (m, 1H), 5,73~5,78 (m, 1H), 6,91~6,97 (m, 2H), 7,09~7,17 (m, 1H), 7,19~7,23 (m, 1H), 7,31~7,34 (m, 1H), 7,37~7,40 (m, 2H), 7,43~7,45 (m, 2H), 7,45~7,52 (m, 1H).

20

Ejemplo de preparación 15: (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2-diol



25

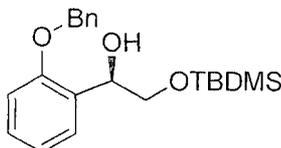
Un matraz de fondo redondo de 1000 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 250 ml de alcohol terc-butílico, 250 ml de agua, K₃Fe(CN)₆ (56,3 g, 171,0 mmol), K₂CO₃ (23,7 g, 171,0 mmol), (DHQD)₂-PHAL (0,45 g, 0,57 mmol), K₂OsO₂(OH)₄ (42 mg, 0,12 mmol) y metanosulfonamida (5,42 g, 57 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió 1-(benciloxi)-2-vinilbenceno (Ejemplo de preparación 14, 12,0 g, 57,0 mmol) de una sola vez y la suspensión heterogénea se agitó a 0 °C durante la noche. La reacción se interrumpió mediante Na₂SO₃ sólido (69,0 g, 570,0 mmol). 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 acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KOH 2 N y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (11,7 g, 75~90 %).

30

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,05~2,09 (m, 1H), 2,84 (d, J = 5,6, 1H), 3,68~3,74 (m, 1H), 3,81~3,86 (m, 1H), 5,07~5,13 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,0, 1H), 7,00 (t, J = 7,4, 1H), 7,24~7,28 (m, 1H), 7,33~7,42 (m, 6H).

Ejemplo de preparación 16: (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililo)etanol

40



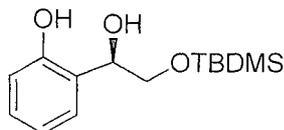
A una solución agitada de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 15, 11,6 g, 47,5 mmol) en diclorometano (116 ml) se le añadieron imidazol (3,9 g, 57,0 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (7,9 g, 52,3 mmol) a temperatura ambiente y después se agitaron durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. (17,8 g, 80~100 %).

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,10~0,12 (m, 6H), 0,90~0,95 (m, 9H), 2,06 (c, J = 4,1, 1H), 2,84 (d, J = 5,6, 1H), 3,68~3,74 (m, 1H), 3,81~3,86 (m, 1H), 5,07~5,14 (m, 3H), 6,94~6,96 (m, 1H), 6,98~7,02 (m, 1H), 7,24~7,28 (m, 1H), 7,32~7,43 (m, 5H).

50

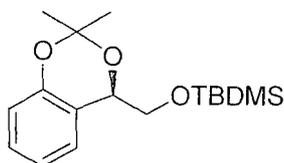
Ejemplo de preparación 17: (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-hidroxi)etilfenol



5 A una solución agitada de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililo)etanol (Ejemplo de preparación 16, 17,8 g, 47,5 mmol) en EtOH (178 ml) se le añadieron Pd/C (10 %, 0,89 g) y formiato de amonio (9,0 g, 142,5 mmol) a 35 °C y después se agitaron durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, 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. (10,2 g, 65~85 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,10~0,12 (m, 6H), 0,90~0,95 (m, 9H), 3,45 (d, J = 1,2, 1H), 3,71~3,77 (m, 2H), 4,86~4,89 (m, 1H), 6,85~6,89 (m, 2H), 6,96~6,99 (m, 1H), 7,17~7,21 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

15 Ejemplo de preparación 18: (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano

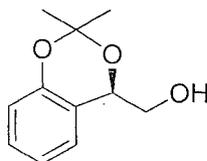


20 A una solución agitada de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-hidroxi)etilfenol (Ejemplo de preparación 17, 10,2 g, 37,8 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron 2,2-dimetoxipropano (9,3 ml, 75,6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (71 mg, 0,4 mmol) a 0 °C secuencialmente y después se agitaron durante 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con H₂O, 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 (9,9 g, 70~90 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, J = 11,2, 1H), 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27d, J = 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 19: (R)-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol

30



35 A una solución agitada de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18, 6,6 g, 21,3 mmol) en THF (70 ml) se le añadió hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 25,6 ml, 25,6 mmol) a 0 °C y después se agitaron durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, 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 para producir el compuesto del título. (3,7 g, 70~90 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,12 (t, J = 5,8, 1H), 3,78~3,85 (m, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,98~5,01 (m, 1H), 6,82~6,84 (m, 1H), 6,90~6,94 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,6, 1H), 7,16~7,21 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 20: (S)-1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2-diol

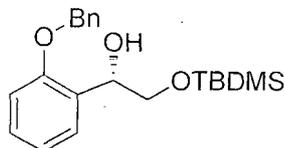


45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 15, excepto porque se usó (DHQ)2PHAL en lugar de (DHQD)2PHAL, para obtener el compuesto del título (21,0 g, 50~70 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 3,29 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,74 (t, J = 6,0, 1H), 5,00 (m; 1H), 5,17 (m, 3H), 6,92~7,02 (m, 2H), 7,17~7,21 (m, 1H), 7,32~7,42 (m, 6H).

Ejemplo de preparación 21: (S)-1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililo)etanol

5

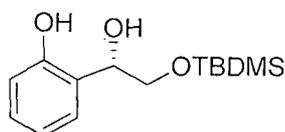


Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó el (S)-1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2-diol obtenido en el Ejemplo de preparación 20 en lugar de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 15), para obtener el compuesto del título (30 g, 75~99 %)

10

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 3,46 (c, J = 6,0, 1H), 3,69 (dd, J = 3,4, J = 10,2, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 6,97~6,93 (m, 1H), 7,4~7,2 (m, 1H), 7,23~7,19 (m, 1H), 7,48~7,32 (m, 6H).

15 Ejemplo de preparación 22: (S)-2-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-hidroxi)etilfenol



Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 17, excepto porque se usó el (S)-1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililo)etanol obtenido en el Ejemplo de preparación 21 en lugar de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililo)etanol (Ejemplo de preparación 16), para obtener el compuesto del título (19,9 g, 75~95 %)

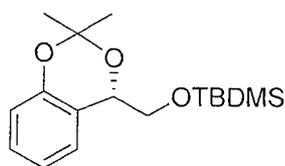
20

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 3,48~3,38 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 3,2, J = 10,4, 1H), 4,87 (c, J = 3,33, 1H), 5,03 (dd, J = 2,8, J = 7,6, 1H), 6,70~6,79 (m, 2H), 6,96~7,06 (m, 1H), 7,27~7,31 (m, 1H), 9,37 (s, 1H).

25

Ejemplo de preparación 23: (S)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano

30



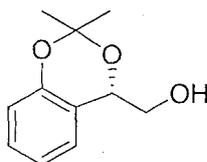
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 18, excepto porque se usó el (S)-2-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-hidroxi)etilfenol obtenido en el Ejemplo de preparación 22 en lugar de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-hidroxi)etilfenol (Ejemplo de preparación 17), para obtener el compuesto del título (18,0 g, 80 %)

35

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, 11,2, 1H), 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

40

Ejemplo de preparación 24: (S)-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el (S)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de Preparación 23 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (11,0 g, 80~98 %)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 1,41 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,67~3,61 (m, 1H), 3,85~3,80 (m, 1H), 4,87~4,85 (m, 1H), 4,94 (t, J = 7,0, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 25: 1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2-diol

5



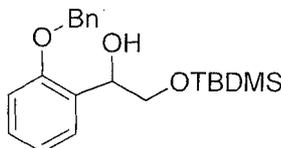
A una solución agitada de 1-(benciloxi)-2-vinilbenceno (Ejemplo de preparación 14, 9,0 g) en una mezcla 5:1:1 de acetona/alcohol terc-butílico/agua se le añadieron N-metilmorfolina-N-óxido (7,5 g) y OsO_4 (0,54 g) a 0 °C y después se agitaron durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O , se secó sobre 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 para producir el compuesto del título (8,3 g, 70~90 %).

10

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 3,29 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,74 (t, J = 6,0, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,17 (m, 3H), 6,92~7,02 (m, 2H), 7,17~7,21 (m, 1H), 7,32~7,42 (m, 6H).

15

Ejemplo de preparación 26: 1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etanol



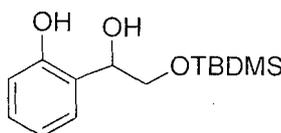
20

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 16, excepto porque se usó el 1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2-diol obtenido en el Ejemplo de preparación 25 en lugar de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 15), para obtener el compuesto del título (5,3 g, 75~99 %)

25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 3,46 (c, J = 6,0, 1H), 3,69 (dd, J = 3,4, 10,2, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 6,97~6,93 (m, 1H), 7,04~7,02 (m, 1H), 7,23~7,19 (m, 1H), 7,48~7,32 (m, 6H).

Ejemplo de preparación 27: 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol



30

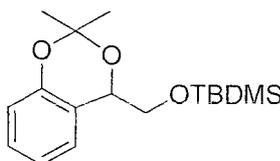
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 17, excepto porque se usó el 1-(2-(benciloxi)fenil)etano-1,2 diol obtenido en el Ejemplo de preparación 26 en lugar de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etanol (Ejemplo de preparación 16), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 75~95 %)

35

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 3,48~3,38 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 3,2, 10,4, 1H), 4,87 (c, J = 3,33, 1H), 5,03 (dd, J = 2,8, J = 7,6, 1H), 6,70~6,79 (m, 2H), 6,96~7,06 (m, 1H), 7,27~7,31 (m, 1H), 9,37 (s, 1H).

40

Ejemplo de preparación 28: terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano

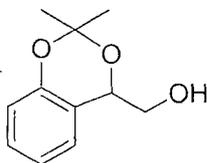


45

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 18, excepto porque se usó el 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol obtenido en el Ejemplo de preparación 27 en lugar de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol (Ejemplo de preparación 17), para obtener el compuesto del título (4,3 g, 70~90 %)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, 11,2, 1H), 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27d, J = 7,6, 1H).

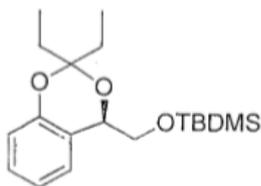
5 Ejemplo de preparación 29: (2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



10 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de preparación 28 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (3,6 g, 80~98 %)

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 1,41 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,67~3,61 (m, 1H), 3,85~3,80 (m, 1H), 4,87~4,85 (m, 1H), 4,94 (t, J = 7,0, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27d, J = 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 30: (R)-terc-butil((2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano

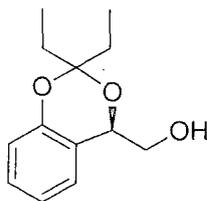


20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 18, excepto porque se usó 3-metoxipent-2-eno en lugar de dimetoximetano, para obtener el compuesto del título (3,6 g, 50~70 %)

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 0,90 (s, 6H), 1,84 (m, 4H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, 11,2, 1H), 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 31: (R)-(2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol

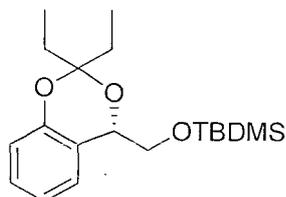
30



35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el (R)-terc-butil((2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de preparación 30 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (1,87 g, 80~98 %)

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,80~1,92 (m, 4H), 2,11 (dd, J = 5,2, 8,0, 1H), 3,80~3,86 (m, 1H), 3,98~4,06 (m, 1H), 4,97 (dd, J = 2,8, 6,4, 1H), 6,87 (dd, J = 1,0, 8,2, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,19 (m, 1H).

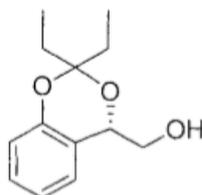
Ejemplo de preparación 32: (S)-terc-butil((2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 30, excepto porque se usó el (S)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol obtenido en el Ejemplo de preparación 22 en lugar de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol (Ejemplo de preparación 17), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~70 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 0,90 (s, 6H), 1,84 (m, 4H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, J = 11,2, 1H). 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 33: (S)-2-(2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol

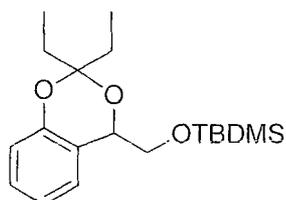
15



- 20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el (S)-terc-butil((2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de preparación 32 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 80~98 %)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,80~1,92 (m, 4H), 2,11 (dd, J = 5,2, 8,0 OH), 3,80~3,86 (m, 1H), 3,98~4,06 (m, 1H). 4,97 (dd, J = 2,8, 6,4 1H), 6,87 (dd, J = 1,0, 8,2, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,19 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 34: terc-butil((2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano



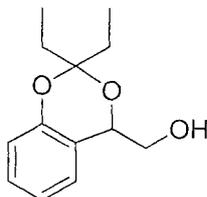
30

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 30, excepto porque se usó el 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol obtenido en el Ejemplo de preparación 27 en lugar de (S)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol (Ejemplo de preparación 22), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 50~70 %)

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 0,90 (s, 6H), 1,84 (m, 4H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, 11,2, 1H), 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

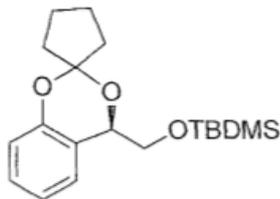
Ejemplo de preparación 35: (2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el terc-butil((2,2-dietil-4H-benzo [d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de preparación 34 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 80-98 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,80~1,92 (m, 4H), 2,11 (dd, J = 5.2,8.0 1H), 3,80~3,86 (m, 1H), 3,98~4,06 (m, 1H), 4,97 (dd, J = 2.8,6.4 1H), 6,87 (dd, J = 1,0, 8,2, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,19 (m, 1H).

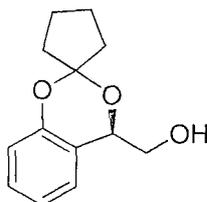
15 Ejemplo de preparación 36: (R)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano



20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 30, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de pentanona, para obtener el compuesto del título (2,7 g, 50-70 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,46~1,56 (m, 4H), 1,90~2,15 (m, 4H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, 11,2, 1H), 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

25 Ejemplo de preparación 37: (R)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metanol



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el (R)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de preparación 36 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 80~98 %)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,46~1,56 (m, 4H), 1,90~2,15 (m 4H), 3,65 (s a, 1H), 3,82~3,88 (m, 1H), 3,95~4,17 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 3,0, 6,6, 1H), 6,86 (d, J = 0,8 1H), 6,97 (dt, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,01 (d, J = 6, 1H), 7,18~7,26 (m, 1H)

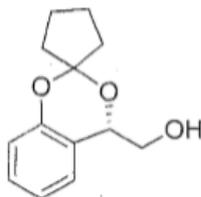
Ejemplo de preparación 38: (S)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano



Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 36, excepto porque se usó el (S)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol obtenido en el Ejemplo de preparación 22 en lugar de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol (Ejemplo de preparación 17), para obtener el compuesto del título (2,9 g, 50~70 %)

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,46~1,56 (m, 4H), 1,90~2,15 (m, 4H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, 11,2, 1H), 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

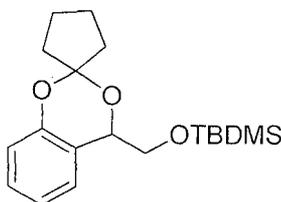
10 Ejemplo de preparación 39: (S)-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metanol



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el (S)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de preparación 38 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 80~98 %)

20 ¹H NMP (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,46~1,56 (m, 4H), 1,90~2,15 (m, 4H), 3,65 (s a, 1H), 3,82~3,88 (m, 1H), 3,95~4,17 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 3,0, 6,6, 1H), 6,86 (d, J = 0,8 1H), 6,97 (dt, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,01 (d, J = 6,0, 1H), 7,18~7,26 (m, 1H)

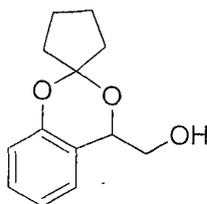
Ejemplo de preparación 40: ((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 39, excepto porque se usó 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol obtenido en el Ejemplo de preparación 27 en lugar de (S)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etilfenol (Ejemplo de preparación 22), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 50~70 %)

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,46~1,56 (m, 4H), 1,90~2,15 (m, 4H), 3,82 (c, J = 5,7, 1H), 4,01 (dd, J = 3,6, 11,2, 1H), 4,89 (t, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

35 Ejemplo de preparación 41: (4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metanol



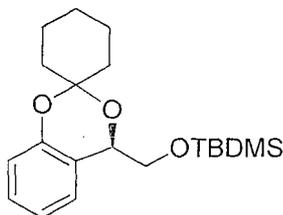
40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el ((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de preparación 40 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 80~98 %)

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,46~1,56 (m, 4H), 1,90~2,15 (m, 4H), 3,65 (s a, 1H), 3,82~3,88 (m, 1H), 3,95~4,17 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 3,0, 6,6, 1H), 6,86 (d, J = 0,8 1H), 6,97 (dt, J = 1,2, 7,6 1H), 7,01 (d, J = 6, 1H), 7,18~7,26 (m,

1H)

Ejemplo de preparación 42: (R)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano

5

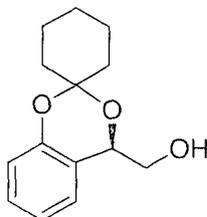


Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 30, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de pentanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 50~70 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,47~1,49 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,62~1,72 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 4,21 (t, J = 4,4, 1H), 4,26 (dd, J = 3,6, 11,2, 2H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 43: (R)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metanol)

15

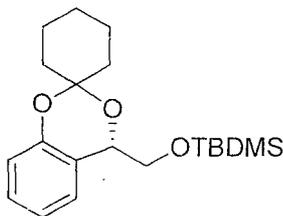


20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el (R)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano obtenido en el Ejemplo de preparación 42 en lugar de (R)-terc-butil((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 80~98 %)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,49~10,50 (m, 4H), 1,67~1,890 (m, 6H), 2,14 (s, 1H), 3,79~3,84 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,98 (dd, J = 2,8, 6,4 1H), 6,85 (dd, J = 0,8, 8,0 1H), 6,915 (dt, J = 1,0,7,4, 1H), 7,02 (d, J = 7,2, 1H), 7,16~7,20 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 44: (S)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano

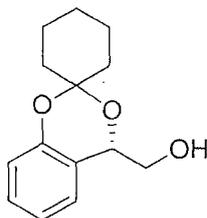
30



35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 42, excepto porque se usó el (S)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)fenol obtenido en el Ejemplo de preparación 22 en lugar de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)fenol (Ejemplo de preparación 17), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 50~70 %)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,47~1,49 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,62~1,72 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 4,21 (t, J = 4,4, 1H), 4,26 (dd, J = 3,6, J = 11,2, 2H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 45: (S)-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metanol

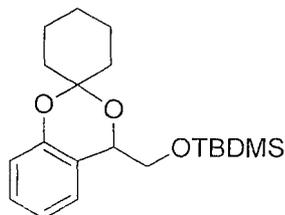


5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el (S)-((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)(terc-butildimetilsilano) obtenido en el Ejemplo de preparación 44 en lugar de (R)-terc-butildimetilsilano((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 80~98 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,49~1,50 (m, 4H), 1,67~1,890 (m, 6H), 2,14 (s a, 1H), 3,79~3,84 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,98 (dd, J = 2,8, 6,4 1H), 6,85 (dd, J = 0,8, 8,0 1H), 6,915 (dt, J = 1,0, 7,4, 1H), 7,02 (d, J = 7,2, 1H), 7,16~7,20 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 46: ((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)(terc-butildimetilsilano)

15



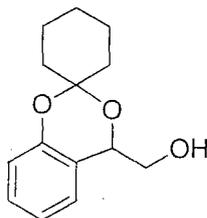
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 42, excepto porque se usó el 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)fenol obtenido en el Ejemplo de preparación 27 en lugar de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)fenol (Ejemplo de preparación 17), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %)

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = -0,01 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,47~1,49 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,62~1,72 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 4,21(t, J = 4,4, 1H), 4,26(dd, J = 3,6, 11,2, 2H), 6,77(d, J = 8,0, 1H), 6,89(d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27(d, J = 7,6, 1H).

25

Ejemplo de preparación 47: (4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metanol



30

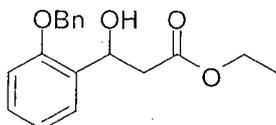
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 19, excepto porque se usó el ((4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metoxi)(terc-butildimetilsilano) obtenido en el Ejemplo de preparación 46 en lugar de (R)-terc-butildimetilsilano((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 18), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 80~98 %)

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,49~10,50 (m, 4H), 1,67~1,89 (m, 6H), 2,14 (s a, 1H), 3,79~3,84 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,98 (dd, J = 2,8, 6,4 1H), 6,85 (dd, J = 0,8, 8,0 1H), 6,92 (dt, J = 1,0, 7,4, 1H), 7,02 (d, J = 7,2, 1H), 7,16~7,20 (m, 1H)

40

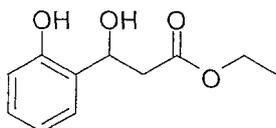
Ejemplo de preparación 48: 3-(2-(benciloxi)fenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo



Una solución de LDA (solución 1,5 M, 93,3 ml, 139,9 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78 °C y se introdujo lentamente una solución de acetato de etilo (12,3 g, 139,9 mmol) en THF (11 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. Se añadió una solución de 2-(benciloxi)benzaldehído (Ejemplo de preparación 13, 14,8 g, 69,9 mmol) en THF (20 ml) gota a gota y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla se calentó lentamente a *ta* y se agitó durante 2 h adicionales. Después de un tratamiento acuoso (interrumpido mediante HCl 0,5 M). La capa orgánica se concentró a aceite en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. (19,5 g, 80~99 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,239 (t, *J* = 7,0, 3H), 2,65~2,75 (m, 1H), 2,85~2,91 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 5,20, 1H), 4,09~4,22 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,41~5,49 (m, 1H), 6,91~6,94 (m, 1H), 6,97~7,02 (m, 1H), 7,21~7,26 (m, 1H), 7,31~7,44 (m, 5H), 7,45~7,49 (m, 1H)

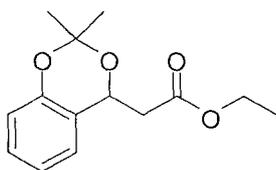
Ejemplo de preparación 49: 3-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 17, excepto porque se usó el 3-(benciloxi)fenil-3-hidroxiopropanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 48 en lugar de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil-2-(terc-butildimetilsililoxi)etanol (Ejemplo de preparación 16), para obtener el compuesto del título. (15,3 g, 80~99 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,68~2,77 (m, 1H), 2,92~3,02 (m, 1H), 4,19~4,27 (m, 1H), 1,453 (d, *J* = 2,0, 1H), 5,25~5,31 (m, 1H), 6,82~6,92 (m, 2H), 6,95~7,02 (m, 1H), 7,15~7,24 (m, 1H), 8,171 (s, 1H)

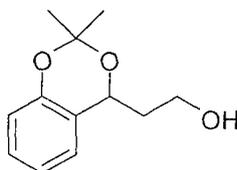
Ejemplo de preparación 50: 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 18, excepto porque se usó el 3-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 49 en lugar de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi)etil)fenol (Ejemplo de preparación 17), para obtener el compuesto del título. (4,6 g, 55~85 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,71 (c, *J* = 8,1, 1H), 2,92 (c, *J* = 6,4, 1H), 4,15~4,28 (m, 2H), 5,39 (c, *J* = 4,3, 1H), 6,79~6,84 (m, 1H), 6,87~6,93 (m, 1H), 6,97~7,03 (m, 1H), 7,14~7,21 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 51: 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etanol



A una solución agitada de 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 50, 3,6 g, 14,5 mmol) en THF (72 ml) se le añadió LAH (1,1 g, 29,1 mmol) a 0 °C y después se agitaron durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con una solución sat. de Na₂SO₄, se filtró a través de celite y se retiró el THF. El residuo 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. (2,9 g, 75~99 %)

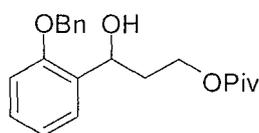
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,99~2,09 (m, 1H), 2,27~2,35 (m, 1H), 2,36 (t, *J* = 5,0, 1H), 3,75~3,86 (m, 2H), 5,16 (c, *J* = 3,7, 1H), 6,80~6,85 (m, 1H), 6,89~6,95 (m, 1H), 6,99~7,03 (m, 1H), 7,14~7,21 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 52: 1-(2-(benciloxi)fenil)propano-1,3-diol



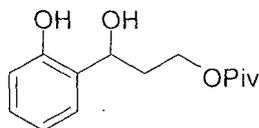
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 51, excepto porque se usó el 3-(2-(benciloxi)fenil)-3-hidroxiopropanoato obtenido en el Ejemplo de preparación 48 en lugar de 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 50), para obtener el compuesto del título. (15,1 g, 60~85 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,95~2,13 (m, 2H), 2,48 (t, *J* = 5,2, 1H), 3,04 (d, *J* = 4,8, 1H), 3,82 (c, *J* = 5,3, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,23~5,29 (m, 1H), 6,93~6,98 (m, 1H), 6,98~7,03 (m, 1H), 7,22~7,27 (m, 1H), 7,30~7,46 (m, 6H)

Ejemplo de preparación 53: pivalato de 3-(2-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipropilo



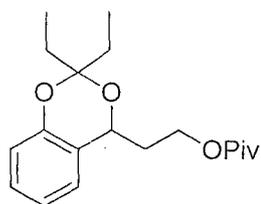
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó el 1-(2-(benciloxi)fenil)propano-1,3-diol obtenido en el Ejemplo de preparación 52 en lugar de 3-(2-(benciloxi)fenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título. (6,4 g, 60~85 %)
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (s, 9H), 1,23 (s, 1H), 2,01~2,21 (m, 2H), 4,08~4,15 (m, 1H), 4,29~4,37 (m, 1H), 5,04 (c, *J* = 4,4, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,93~7,02 (m, 2H), 7,21~7,27 (m, 1H), 7,31~7,43 (m, 6H)

Ejemplo de preparación 54: pivalato de 3-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propilo



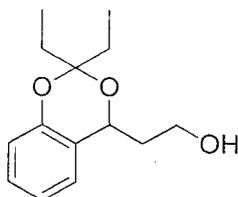
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 17, excepto porque se usó el pivalato de 3-(2-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipropilo obtenido en el Ejemplo de preparación 53 en lugar de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etanol (Ejemplo de preparación 16), para obtener el compuesto del título. (4,6 g, 80~98 %)
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 9H), 2,04~2,25 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 4,05~4,13 (m, 1H), 4,41~4,49 (m, 1H), 4,87 (c, *J* = 4,13, 1H), 6,79~6,90 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,60, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,98 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 55: pivalato de 2-(2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo



- 40 A una solución agitada de pivalato de 3-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propilo (Ejemplo de preparación 54, 2,0 g, 7,63 mmol) en 3-pentanona (16 ml) se le añadió H₂SO₄ (0,76 mmol) a temperatura ambiente y después se agitaron 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, 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. (1,9 g, 70~90 %)
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, *J* = 6,2, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,4, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,70~1,90 (m, 4H), 1,97~2,08 (m, 1H), 2,30~2,41 (m, 1H), 4,18~4,35 (m, 2H), 4,93~5,01 (m, 1H), 6,83~6,89 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,14~7,18 (m, 1H)-4H), 1,97~2,08 (m, 1H), 2,30~2,41 (m, 1H), 4,18~4,35 (m, 2H), 4,93~5,01 (m, 1H),

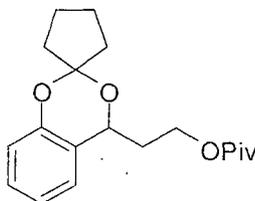
Ejemplo de preparación 56: 2-(2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó el pivalato de 2-(2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 7 en lugar de pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenczo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 5), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~98 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (t, J = 7,60, 3H), 1,01 (t, J = 7,40, 3H), 1,75~1,91 (m, 4H), 1,98~2,09 (m, 1H), 2,26~2,35 (m, 1H), 2,387 (t, J = 5,40, 1H), 3,76~3,88 (m, 2H), 5,09~5,15 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,40, 1H), 6,89 (t, J = 7,40, 1H), 6,99 (d, J = 7,60, 1H)

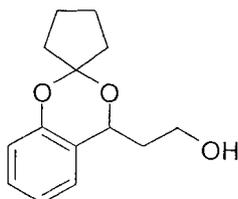
15 Ejemplo de preparación 57: pivalato de 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-il)etilo



20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 55, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título. (2,9 g, 60~85 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 9H), 1,68~1,92 (m, 7H), 1,96~2,13 (m, 3H), 2,31~2,40 (m, 1H), 4,17~4,33 (m, 2H), 5,00~5,05 (m, 1H), 6,79~6,83 (m, 1H), 6,88~6,94 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6, 1H), 7,12~7,17 (m, 1H)

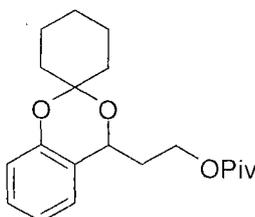
25 Ejemplo de preparación 58: 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-il)etanol



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó el pivalato de 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-il)etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 57 en lugar de pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenczo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 5), para obtener el compuesto del título. (2,3 g, 75~99 %)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17~1,90 (m, 6H), 1,95~2,17 (m, 4H), 2,26~2,35 (m, 2H), 3,77~3,87 (m, 2H), 5,15~5,22 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0, 1H), 6,92 (t, J = 7,6, 1H)

Ejemplo de preparación 59: pivalato de 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-il)etilo

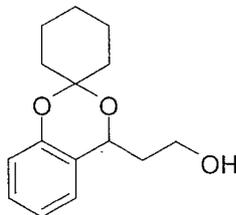


40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 55, excepto porque se

usó ciclohexanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título. (3,7 g, 70–95 %)

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 9H), 1,37~2,55 (m, 4H), 1,62~1,95 (m, 6H), 1,96~2,08 (m, 1H), 2,32~2,42 (m, 1H), 4,21~4,37 (m, 2H), 4,95~5,02 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,4, 1H), 7,025 (d, *J* = 7,60, 1H), 7,12~7,18 (m, 1H)

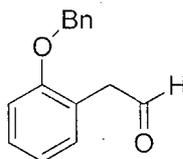
Ejemplo de preparación 60: 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-il)etanol



10 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó el pivalato de 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-il)etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 59 en lugar de pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 5), para obtener el compuesto del título. (2,8 g, 75–99 %)

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41-1,94 (m, 10H), 1,98~2,08 (m, 1H), 2,27~2,36 (m, 1H), 2,45 (t, *J* = 5,4, 1H), 3,84 (c, *J* = 5,4, 2H), 5,12~5,17 (m, 1H), 6,82~6,86 (m, 1H), 6,87~6,93 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,13~7,20 (m, 1H)

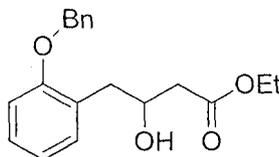
20 Ejemplo de preparación 61: 2-(2-(benciloxi)fenil)acetaldehído



25 A una solución agitada de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (36,34 g, 106 mmol) en THF se le añadió t-BuOK (12,69 g, 113 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, a la mezcla se le añadió 2-(benciloxi)benzaldehído (Ejemplo de preparación 13, 15 g, 70,67 mmol). Cuando se completó la reacción, la mezcla resultante se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con Et₂O, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en THF (150 ml) y después se añadió una solución de HCl 3 N. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con Et₂O, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (9,9 g, 55–70 %)

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,95~7,04 (m, 2H) 7,19~7,21 (m, 1H), 7,25~7,39 (m, 2H), 7,41~7,47 (m, 4H), 9,86 (s, 1H)

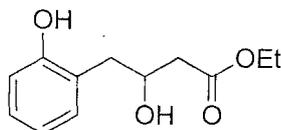
35 Ejemplo de preparación 62: 4-(2-(benciloxi)fenil)-3-hidroxi-butanoato de etilo



40 A una solución agitada de diisopropilamida de litio (57,7 ml, 86,6 mmol) en THF se le añadió lentamente acetato de etilo (8,5 ml, 86,6 mmol) a -78 °C en atmósfera de N₂. Después de 10 min, a la mezcla se le añadió 2-(2-(benciloxi)fenil)acetaldehído (Ejemplo de preparación 61, 9,8 g, 43,31 mmol). Cuando se completó la reacción, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite, se extrajo 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 una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (11,5 g, 7,090 %)

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,42~2,55 (m, 1H), 2,91~3,00 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 4,0, 1H), 4,14 (c, *J* = 7,2, 2H), 4,36~4,42 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,93~6,97 (m, 2H), 7,21~7,25 (m, 2H), 7,33~7,46 (m, 5H)

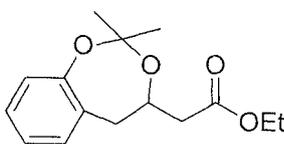
Ejemplo de preparación 63: 3-hidroxi-4-(2-(benciloxi)fenil)butanoato de etilo



- 5 A una solución agitada de 4-(2-(benciloxi)fenil)-3-hidroxi-4-(2-(benciloxi)fenil)butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 62, 1 g, 3,18 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió Pd(OH)₂ (0,2 g, 0,2 p/p) y después se instaló hidrógeno gaseoso. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida (0,68 g, 80~95 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, *J* = 7,0, 3H), 2,40~2,50 (m, 2H), 2,81~3,00 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 4,04 (c, *J* = 7,2, 2H), 4,24 (c, *J* = 7,2, 1H), 5,11 (s, 1H), 6,93~6,97 (m, 2H), 7,21~7,25 (m, 1H), 7,28 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 64: 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo

15

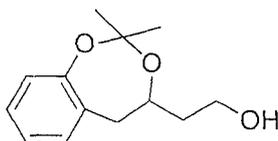


- A una solución agitada de 3-hidroxi-4-(2-hidroxifenil)butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 63, 0,68 g, 3 mmol) en diclorometano se le añadieron 2-metoxipropeno (0,86 ml, 9 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,084 g, 0,3 mmol) y después se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,65 g, 70~90 %)

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,52 (dd, *J* = 5,2, 15,2, 1H), 2,63 (dd, *J* = 8,3, 15,2, 1H), 2,90~2,92 (m, 2H), 4,20 (c, *J* = 6,0, 2H), 4,59~4,65 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 65: 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)etanol

30

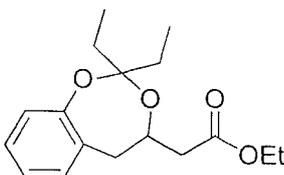


- A una solución agitada de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64, 0,65 g, 2,46 mmol) en THF se le añadió solución de LAH (2,4 M en THF, 0,7 ml, 1,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se inactivó con una solución sat. de Na₂SO₄, se filtró a través de un lecho de celite y después se retiró el THF. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (0,48 g, 80~100 %)

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,79~1,92 (m, 2H), 2,32~2,34 (m, 1H), 2,89 (dd, *J* = 3,0, 15,4, 1H), 3,01 (dd, *J* = 9,6, 15,2, 1H), 3,81~3,85 (m, 2H), 4,34~4,40 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,03~7,10 (m, 2H), 7,14~7,19 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 66: 2-(2,2-diethyl-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo

45

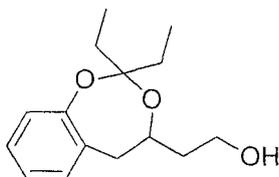


A una solución agitada de 3-hidroxi-4-(2-benciloxi)fenil)butanoato (Ejemplo de preparación 63, 2,0 g, 8,9 mmol) en 3-pentanona (4,7 ml, 44,5 mmol) se le añadió una cantidad catalítica de H₂SO₄ (0,05 ml, 0,9 mmol) a temperatura

ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, 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 (1,9 g, 60~80 %)

- 5 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91~0,95 (m, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$, 3H), 1,67~1,74 (m, 4H), 2,49 (dd, $J = 5,2$, 15,2, 1H), 2,60 (dd, $J = 8,3$, 15,2, 1H), 2,96~2,99 (m, 2H), 4,20 (c, $J = 6,0$, 2H), 4,58~4,64 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H).

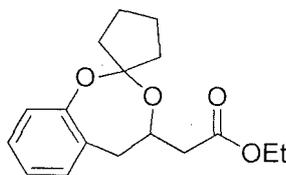
10 Ejemplo de preparación 67: 2-(2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)etanol



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 66) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (1,6 g, 80~100 %)

- 20 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90~0,95 (m, 6H), 1,62~1,70 (m, 4H), 1,81~1,90 (m, 2H), 2,33~2,34 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 3,0$, 15,4, 1H), 3,06 (dd, $J = 9,6$, 15,2, 1H), 3,78~3,83 (m, 2H), 4,37~4,42 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H).

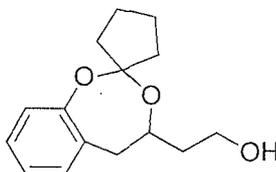
Ejemplo de preparación 68: 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)acetato de etilo



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 66, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título. (1,7 g, 60~80 %)

- 30 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (t, $J = 7,0$, 3H), 1,64~1,80 (m, 5H), 1,88~2,00 (m, 3H), 2,52 (dd, $J = 5,2$, 15,2, 1H), 2,63 (dd, $J = 8,3$, 15,2, 1H), 2,89~2,92 (m, 2H), 4,20 (c, $J = 6,0$, 2H), 4,59~4,66 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 69: 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etanol

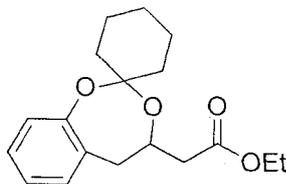


35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 68) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (1,4 g, 80~100 %)

- 40 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,68~1,74 (m, 3H), 1,80~1,87 (m, 5H), 1,78~1,93 (m, 2H), 2,32~2,35 (m, 1H), 2,89 (dd, $J = 3,0$, 15,4, 1H), 3,01 (dd, $J = 9,6$, 15,2, 1H), 3,81~3,85 (m, 2H), 4,34~4,40 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H).

45

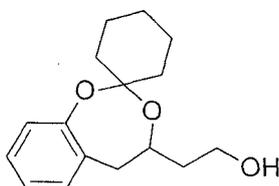
Ejemplo de preparación 70: 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)acetato de etilo



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 66, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título. (1,7 g, 60~80 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,55~1,66 (m, 10H), 2,48 (dd, *J* = 5,2, 15,2, 1H), 2,58 (dd, *J* = 8,3, 15,2, 1H), 2,96~2,98 (m, 2H), 4,20 (c, *J* = 6, 2H), 4,59~4,65 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H).

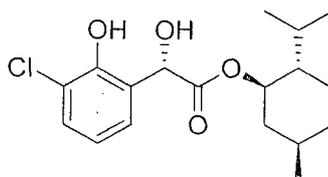
Ejemplo de preparación 71: 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etanol



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 70) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobencodioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (1,0 g, 80~100 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55~1,66 (m, 10H), 1,82~1,90 (m, 2H), 2,32~2,34 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 3,0, 15,4, 1H), 3,08 (dd, *J* = 9,6, 15,2, 1H), 3,78~3,82 (m, 2H), 4,38~4,42 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H).

25 Ejemplo de preparación 72: 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)

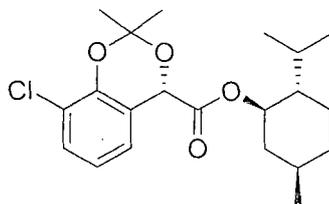


30 A una solución agitada de TiCl₄ (solución 1 M, 140 ml, 140 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió 2-clorofenol (15 g, 116,68 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a -30 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y después se añadió hidrato de (1R)-(-)-gloxilato de mentilo (26,87 g, 116,68 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se inactivó con H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se disolvió en hexano

35 y se calentó a 40 °C. La mezcla se enfrió lentamente a 0 °C y después se convirtió un precipitado de color blanco, se agitó durante 1 h y se filtró. (26,7 g, 45-70 %, ee del 96 %)

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,75~1,90 (m, 18H), 3,63 (d, *J* = 5,20, 1H) 4,75~4,84 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 5,5, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,0, 1H) 7,13~7,18 (m, 1H), 7,28~7,34 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 73: 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



5

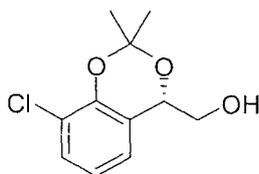
A una solución agitada de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72, 1,0 g, 2,95mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 2-metoxipropeno (1,06 g, 14,75 mmol) y una cantidad catalítica de H₂SO₄ a 35 °C y después se agitaron durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, 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 (0,98 g, 80–95 %).

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,68–2,05 (m, 24H), 4,76–4,86 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,0, 1H), 7,19–7,24 (m, 1H), 7,27–7,32 (m, 1H)

15

Ejemplo de preparación 74: (S)-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



20

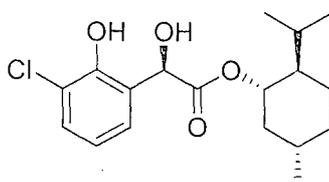
A una solución agitada de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73, 1,7 g, 4,46 mmol) en THF (17 ml) se le añadió solución de LAH (2,4 M en THF, 1,2 ml, 2,95 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con una solución sat. de Na₂SO₄, se filtró a través de celite y después se retiró el THF. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (0,8 g, 70–90 %).

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,09 (t, J = 6,6, 1H), 3,78–3,86 (m, 1H), 4,01–4,09 (m, 1H), 4,95–5,02 (m, 1H), 6,86 (t, J = 7,8, 1H), 6,90 (d, J = 7,6, 1H), 7,25–7,29 (m, 1H).

30

Ejemplo de preparación 75: 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



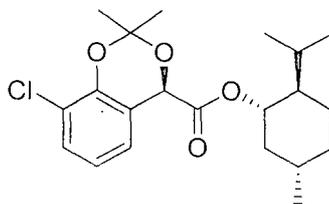
35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 72, excepto porque se usó monohidrato de (1S)-(+)-glioxilato de mentilo (Alfa Aesar, L19785) en lugar de hidrato de glioxilato de (1R)-(-)-mentilo, para obtener el compuesto del título (6,1 g, 45–70 %, ee del 96 %)

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,75–1,90 (m, 18H), 3,63 (d, J = 5,20, 1H) 4,75–4,84 (m, 1H), 5,34 (d, J = 5,5, 1H), 6,87 (t, J = 8,0, 1H) 7,13–7,18 (m, 1H), 7,28–7,34 (m, 1H)

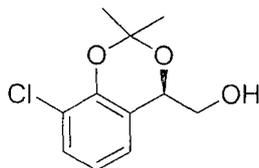
Ejemplo de preparación 76: 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 73, excepto porque se usó 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 75) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72, para obtener el compuesto del título. (1,8 g, 80~95 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,7~2,05 (m, 24H), 4,76~4,86 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 6,86(t, J = 8,0, 1H), 7,19~7,24 (m, 1H), 7,27~7,32 (m, 1H)

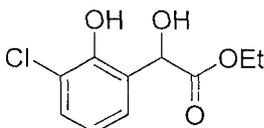
15 Ejemplo de preparación 77: (R)-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 76) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (0,6 g, 70~90 %)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,09 (t, J = 6,6, 1H), 3,78~3,86 (m, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,95~5,02 (m, 1H), 6,86(t, J = 7,8, 1H), 6,97 (d, J = 7,6, 1H), 7,25~7,29 (m, 1H)

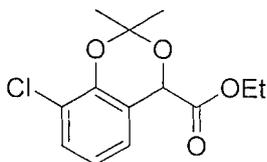
Ejemplo de preparación 78: 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo



30 A una solución agitada de 2-clorofenol (0,63 g, 4,9 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió solución de glicoxalato de etilo (1,0 ml, 5,39 mmol) a temperatura ambiente. Y después a la mezcla de reacción se le añadió TiCl₄ en CH₂Cl₂ (1,47 ml, 1,47 mmol) a -30 °C. La mezcla se agitó durante 20 h y después la mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,53 g, 45~70 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (t, J = 6,4, 3H), 4,05 (s, 1H), 4,06~4,31 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 6,88 (t, J = 8,0, 1H), 7,04~7,10 (m, 1H), 7,21~7,25 (m, 1H).

40 Ejemplo de preparación 79: 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo



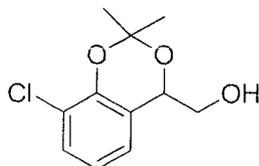
45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 73, excepto porque se usó 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 78) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72), para

obtener el compuesto del título. (1,2 g, 80~95 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,40 (t, *J* = 6,4, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,06~4,31 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,0, 1H), 7,13~7,18 (m, 1H), 7,28~7,34 (m, 1H).

5

Ejemplo de preparación 80: (8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol

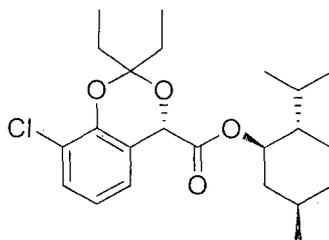


10 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 79) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,5 g, 70~90 %)

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 6,6, 1H), 3,78~3,86 (m, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,95~5,02 (m, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,8, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,25~7,29 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 81: 8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)

20

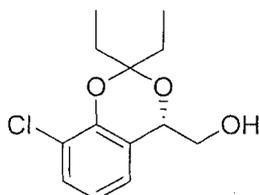


25 A una solución agitada de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72, 3,0 g, 8,80mmol) en benceno (30 ml) se le añadieron 3-pentanona (1,52 g, 17,6 mmol), P₂O₅ (6,25 g, 44,03 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,17 g, 0,87 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, 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 sílice para producir el compuesto del título (3,6 g, 80~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,64~2,10 (m, 28H), 4,70~4,85 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0, 1H).

Ejemplo de preparación 82: (S)-(8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol

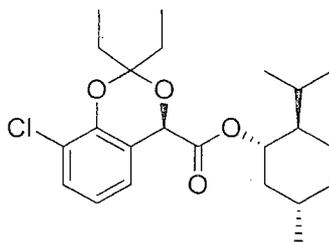
35



40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 81) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,8 g, 70~90 %)

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, *J* = 7,6, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,4, 3H), 1,71~1,86 (m, 2H), 1,86~1,97 (m, 2H), 2,13 (c, *J* = 4,4, 1H), 3,77~3,86 (m, 1H), 4,00~4,08 (m, 1H), 4,91~4,97 (m, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,8, 1H), 6,92~6,97 (m, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H).

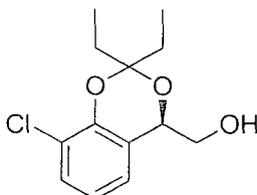
Ejemplo de preparación 83: 8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 81, excepto porque se usó 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 75) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (1,9 g, 80~95 %)

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,64~2,10 (m, 28H), 4,70~4,85 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,83 (t, $J = 7,8$, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$, 1H).

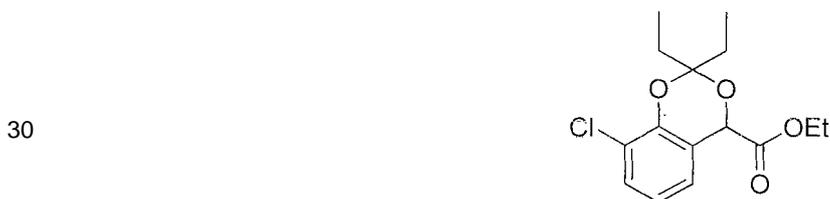
15 Ejemplo de preparación 84: (R)-(8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 83) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,2 g, 70~90 %)

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, $J = 7,6$, 3H), 1,06 (t, $J = 7,4$, 3H), 1,71~1,86 (m, 2H), 1,86~1,97 (m, 2H), 2,13 (c, $J = 4,4$, 1H), 3,77~3,86 (m, 1H), 4,00~4,08 (m, 1H), 4,91~4,97 (m, 1H), 6,84 (t, $J = 7,8$, 1H), 6,92~6,97 (m, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H).

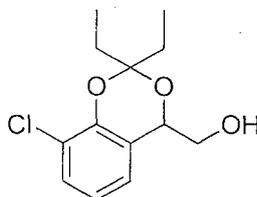
Ejemplo de preparación 85: 8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo



35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 81, excepto porque se usó 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 78) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (1,1 g, 80~95 %)

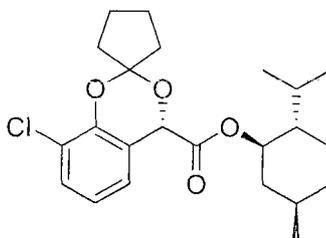
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, $J = 7,6$, 3H), 1,06 (t, $J = 7,4$, 3H), 1,42 (t, $J = 6,4$, 3H), 1,71~1,86 (m, 2H), 1,86~1,97 (m, 2H), 4,06~4,31 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 6,84 (t, $J = 7,8$, 1H), 6,92~6,97 (m, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 86: (8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 85) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,2 g, 70~90 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J = 7,6, 3H), 1,06 (t, J = 7,4, 3H), 1,71~1,86 (m, 2H), 1,86~1,97 (m, 2H), 2,13 (c, J = 4,4, 1H), 3,77~3,86 (m, 1H), 4,00~4,08 (m, 1H), 4,91~4,97 (m, 1H), 6,84 (t, J = 7,80, 1H), 6,92~6,97 (m, 1H), 7,22~7,28 (m 1H).

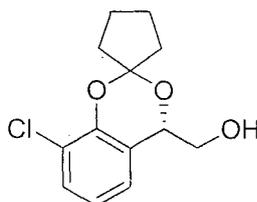
15 Ejemplo de preparación 87: 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 81, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título. (3,7 g, 80~95 %)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,71 (d, J = 6,8, 3H), 0,84 (d, J = 7,2, 3H), 0,90 (d, J = 6,4, 3H), 0,99~1,15 (m, 2H), 1,41~2,33 (m, 15H), 2,80 (t, J = 7,4, 1H), 4,77~4,87 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,85 (t, J = 8,0, 1H), 7,18~7,23 (m, 1H), 7,26~7,31 (m, 1H).

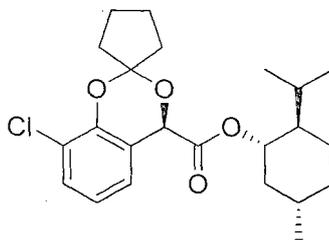
Ejemplo de preparación 88: (S)-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metanol



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 87) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,9 g, 70~90 %)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72~1,98 (m, 2H), 2,02~2,17 (m, 2H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,78~3,88 (m, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,96~5,06 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (d, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)

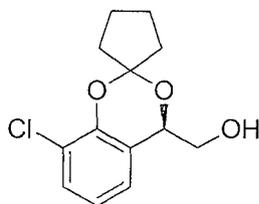
Ejemplo de preparación 89: 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 83, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título. (2,5 g, 80~95 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,72 (d, J = 6,8, 3H), 0,84 (d, J = 7,2, 3H), 0,91 (d, J = 6,4, 2H), 0,99~1,15 (m, 2H), 1,41~2,33 (m, 15H), 2,8 (t, J = 7,4, 1H). 4,77~4,87 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,0, 1H), 7,18~7,23 (m, 1H), 7,26~7,31 (m, 1H).

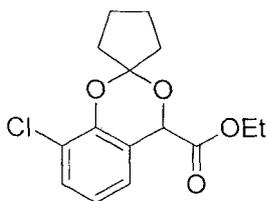
Ejemplo de preparación 90: (R)-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metanol



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 89) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,9 g, 70~90 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72~1,98 (m, 4H), 2,02~2,17 (m, 4H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,78~3,88 (s, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,96~5,06 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (d, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)

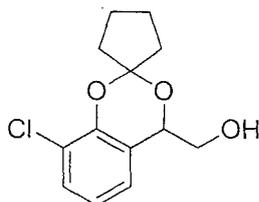
25 Ejemplo de preparación 91: 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-carboxilato de etilo



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 87, excepto porque se usó 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 78) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 75), para obtener el compuesto del título. (2,5 g, 80~95 %)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (t, J = 7,1, 3H), 1,67~1,69 (m, 2H), 1,71~1,72 (m, 2H), 1,91~1,97 (m, 4H), 4,17 (c, J = 7,1, 2H), 5,25~5,30 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 7,9, 1,3, 1H), 7,34 (dd, J = 7,9, 7,5, 1H), 7,55 (dd, J = 7,5, 1,3, 1H)

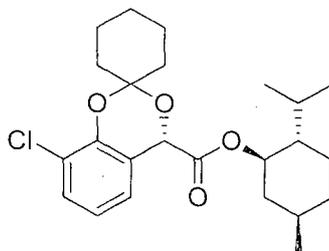
Ejemplo de preparación 92: (8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metanol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 91) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,1 g, 70~90 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72~1,98 (m, 4H), 2,02~2,17 (m, 4H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,78~3,88 (s, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,96~5,06 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (d, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)

Ejemplo de preparación 93: 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)

15

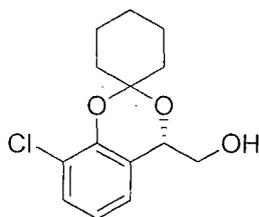


Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 87, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título. (2,8 g, 80~95 %)

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (d, J = 6,8, 3H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H), 0,92 (d, J = 6,9, 3H), 1,34~1,36 (m, 2H), 1,46~5,0 (m, 5H), 1,52~1,59 (m, 4H), 1,67~1,79 (m, 6H), 1,85~1,97 (m, 2H), 5,09 (c, J = 2,8, 1H), 5,55~5,59 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 7,9, J = 1,3, 1H), 7,34 (dd, J = 7,9, 7,5, 1H), 7,54 (dd J = 7,5, 1,3, 1H).

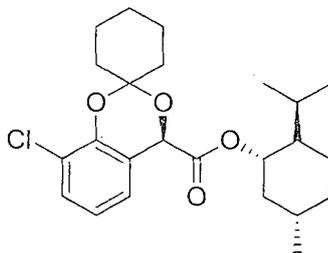
25 Ejemplo de preparación 94: (S)-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-il)metanol



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 93) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (2,3 g, 70~90 %)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52~1,58 (m, 3H), 1,74~1,92 (m, 6H), 1,98~2,06 (m, 1H), 2,12~2,15 (m, 1H), 3,81~3,86 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,99~5,01 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,6, 1H), 6,95~6,98 (m, 1H), 7,27~7,29 (m, 1H)

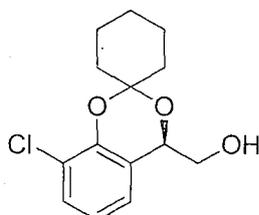
Ejemplo de preparación 95: 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 89, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título. (2,4 g, 80~95 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (d, J = 6,8, 3H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H), 0,92 (d, J = 6,9, 3H), 1,34~1,36 (m, 2H), 1,46~1,50 (m, 5H), 1,52~1,59 (m, 4H), 1,67~1,79 (m, 6H), 1,85~1,97 (m, 2H), 5,09 (c, J = 2,8, 1H), 5,55~5,59 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 7,9, J = 1,3, 1H), 7,34 (dd, J = 7,9, 7,5, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 1,3, 1H)

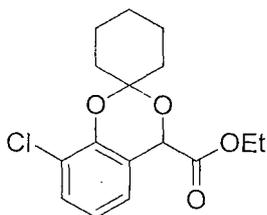
Ejemplo de preparación 96: (R)-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-il)metanol



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 95) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (2,1 g, 70~90 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52~1,58 (m, 3H), 1,74~1,92 (m, 6H), 1,98~2,06 (m, 1H), 2,12~2,15 (m, 1H), 3,81~3,86 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,99~5,01 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,6, 1H), 6,95~6,98 (m, 1H), 7,27~7,29 (m, 1H)

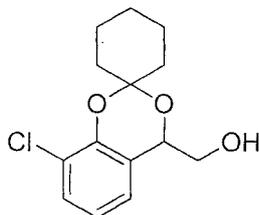
25 Ejemplo de preparación 97: 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-carboxilato de etilo



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 95, excepto porque se usó 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 78) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 75), para obtener el compuesto del título, 80~95 %)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (t, J = 7,1, 3H), 1,47~1,49 (m, 3H), 1,52~1,59 (m, 3H), 1,75~1,79 (m, 2H), 1,84~1,89 (m, 1H), 1,96~2,05 (m, 1H), 4,17 (c, J = 7,1, 2H), 5,46~5,54 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 7,9, 1,3, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8, 7,5, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 1,3, 1H)

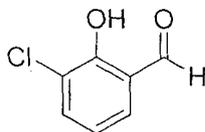
Ejemplo de preparación 98: (8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metanol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 97) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,6 g, 70~90 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52~1,58 (m, 3H), 1,74~1,92 (m, 6H), 1,98~2,06 (m, 1H), 2,12~2,15 (m, 1H), 3,81~3,86 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,99~5,01 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,6, 1H), 6,95~6,98 (m, 1H), 7,27~7,29 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 99: 3-cloro-2-hidroxibenzaldehído

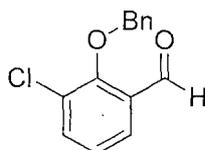
15



- A una solución agitada de 2-clorofenol (20,0 g, 155,60 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se le añadieron MgCl₂ (22,2 g, 233,35 mmol) y trietilamina (59,03 g, 583,39 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió paraformaldehído (31,52 g, 1,05 mol) y después se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 2 N, se extrajo con éter, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. (16,7 g, 60~80 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (t, J = 7,8, 1H), 7,49~7,56 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,0, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 100: 2-(benciloxi)-3-clorobenzaldehído



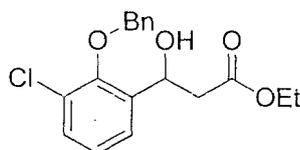
30

- A una solución agitada de 3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (Ejemplo de preparación 99, 16,5 g, 106,98 mmol) en acetonitrilo (165 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (19,21 g, 112,33 mmol) y K₂CO₃ (17,74 g, 128,38 mmol) a temperatura ambiente secuencialmente. La mezcla se calentó a reflujo y después se agitó durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite 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. (22,4 g, 80~95 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,16 (s, 2H), 7,18~7,23 (m, 1H), 7,35~7,45 (m, 5H), 7,66~7,71 (m, 2H), 7,71~7,76 (m, 1H), 10,12 (d, J = 0,8, 1H).

40

Ejemplo de preparación 101: 3-(2-(benciloxi)-3-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo



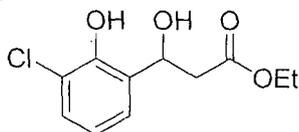
- 45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 62, excepto porque se usó 2-(benciloxi)-3-clorobenzaldehído (Ejemplo de preparación 100) en lugar de 2-(2-(benciloxi)fenil)acetaldehído

(Ejemplo de preparación 61), para obtener el compuesto del título. (1,9 g, 70~90 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (t, $J = 7,2$, 1H), 2,55~2,80 (m, 2H), 3,30 (d, $J = 3,6$, 1H), 4,15 (c, $J = 7,2$, 2H), 4,98 (d, $J = 10,8$, 1H), 5,16 (d, $J = 10,8$, 1H), 5,29~5,34 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 8,0$, 1H), 7,34~7,55 (m, 8H).

5

Ejemplo de preparación 102: 3-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo

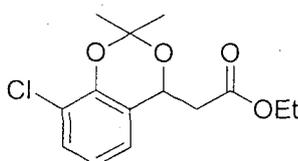


10 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 63, excepto porque se usó 3-(2-(benciloxi)-3-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 101) en lugar de 4-(2-(benciloxi)fenil)-3-hidroxi-butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 62), para obtener el compuesto del título. (3,6 g, 80~95 %)

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (t, $J = 7,2$, 1H), 2,70~2,90 (m, 2H), 4,20 (c, $J = 7,2$, 2H), 4,33 (d, $J = 4,0$, 1H), 5,30~5,40 (m, 1H), 6,83 (t, $J = 7,8$, 1H), 7,06~7,12 (m, 1H), 7,23~7,31 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 103: 2-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo

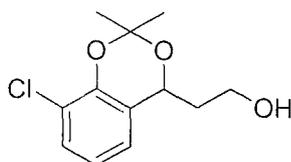
20



25 A una solución agitada de 3-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 102, 2 g, 8,17 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metoxipropeno (1,6 ml, 16,34 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,16 g, 0,82 mmol) y después se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, 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 sílice para producir el compuesto del título. (2,0 g, 70~90 %)

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (t, $J = 6,8$, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,71~2,77 (m, 1H), 2,89~2,94 (m, 1H), 4,23 (c, $J = 6,8$, 2H), 5,38~5,41 (m, 1H), 6,85 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,93 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,26~7,29 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 104: 2-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etanol



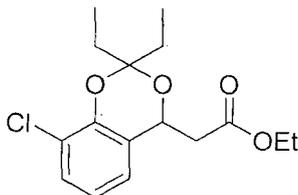
35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 103) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 80~100 %).

40

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,0~2,08 (m, 1H), 2,28~2,36 (m, 1H), 3,80~3,85 (m, 2H), 5,16~5,18 (m, 1H), 6,87 (t, $J = 7,6$, 1H), 6,95 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,26~7,28 (m, 1H).

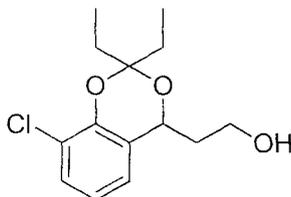
Ejemplo de preparación 105: 2-(8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 81, excepto porque se usó 3-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 102) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 80~100 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,6, 3H), 1,06 (t, J = 7,6, 3H), 1,77~1,85 (m, 2H), 1,87~1,94 (m, 2H), 2,01~2,08 (m, 1H), 2,30~2,36 (m, 1H), 3,8~3,88 (m, 2H), 5,11~5,14 (m, 1H), 6,85 (t, J = 8,0, 1H), 6,93 (d, J = 7,6, 1H), 7,25~7,28 (m, 1H).

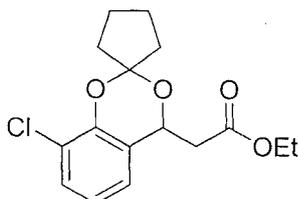
Ejemplo de preparación 106: 2-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etanol

15



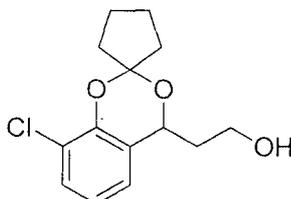
- 20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 105) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 80~100 %).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t, J = 7,6, 3H), 1,0 (t, J = 7,6, 3H), 1,29 (t, J = 8,0, 3H), 1,78~1,9 (m, 4H), 2,68~2,74 (m, 1H), 2,91~2,95 (m, 1H), 4,22 (c, J = 7,2, 2H), 5,33~5,36 (m, 1H), 6,82 (t, J = 8,0, 1H), 6,91 (d, J = 8,0, 1H), 7,25~7,27 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 107: 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-il)acetato de etilo



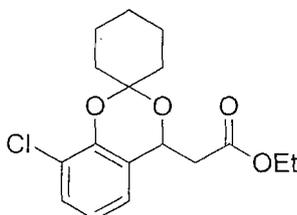
- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 87, excepto porque se usó 3-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 102) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 40~60 %)
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 7,0, 3H), 1,67~1,96 (m, 6H), 1,98~2,07 (m, 1H), 2,14~2,25 (m, 1H), 2,69~2,77 (m, 1H), 2,85~2,94 (m, 1H), 4,21 (c, J = 7,2, 2H), 5,37~5,42 (m, 1H), 6,84 (t, J = 7,8, 1H), 6,90 (d, J = 7,6, 1H), 7,25 (d, J = 7,6, 1H)

Ejemplo de preparación 108: 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etanol



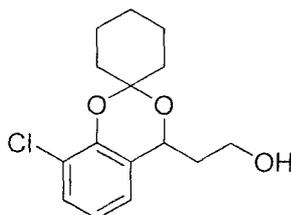
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentano]-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 107) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (2,2 g, 80~100 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21~1,36 (m, 1H), 1,72~1,95 (m, 6H), 1,98~2,07 (m, 2H), 2,18~2,35 (m, 2H), 3,75~3,88 (m, 2H), 5,14~5,19 (m, 1H), 6,85 (t, J = 7,8, 1H) 6,92 (d, J = 7,6, 1H), 7,23~7,26 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 109: 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-il)acetato de etilo



- 15
- Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 93, excepto porque se usó 3-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 102) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (3,6 g, 45~70 %)
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 7,2, 3H), 1,43~1,95 (m, 12H), 2,65~2,75 (m, 1H), 2,85~2,95 (m, 1H), 4,21 (c, J = 7,2, 2H), 5,35~5,40 (m, 1H), 6,81 (t, J = 7,8, 1H), 6,86~6,92 (m, 1H), 7,23~2,27 (m, 1H).

25 Ejemplo de preparación 110: 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etanol



- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó el 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 109) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (2,6 g, 80~100 %)
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42~1,63 (m, 4H), 1,64~1,75 (m, 1H), 1,75~1,91 (m, 4H), 2,92~2,08 (m, 2H), 2,25~2,50 (m, 2H), 3,78~3,92 (m, 2H), 5,12~5,19 (m, 1H), 6,85 (t, J = 7,8, 1H), 6,92 (d, J = 7,6, 1H), 7,23~7,28 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 111: 2-(2-(benciloxi)-3-clorofenil)acetaldehído



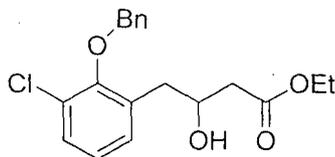
40

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 61, excepto porque se usó 3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (Ejemplo de preparación 99) en lugar de 2-(benciloxi)benzaldehído (Ejemplo de preparación 13), para obtener el compuesto del título. (2,1 g, 55~70 %)

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,72 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,92~7,03 (m, 1H) 7,19~7,21 (m, 1H), 7,25~7,39 (m, 2H), 7,40~7,47 (m, 4H), 9,87 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 112: 4-(2-(benciloxi)-3-clorofenil)-3-hidroxi-2-butanoato de etilo

10



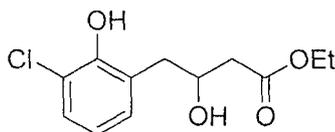
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 62, excepto porque se usó 2-(2-(benciloxi)-3-clorofenil)acetaldehído (Ejemplo de preparación 111) en lugar de 2-(2-(benciloxi)fenil)acetaldehído (Ejemplo de preparación 61), para obtener el compuesto del título. (1,4 g, 70~90 %)

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,42~2,56 (m, 1H), 2,91~3,01 (m, 2H), 3,07 (d, *J* = 4,0, 1H), 4,14 (c, *J* = 7,2, 2H), 4,35~4,42 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,93~6,97 (m, 2H), 7,21~7,25 (m, 2H), 7,32~7,47 (m, 5H)

Ejemplo de preparación 113: 4-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butanoato de etilo

20



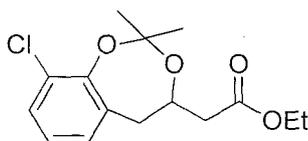
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 63, excepto porque se usó 4-(2-(benciloxi)-3-clorofenil)-3-hidroxi-2-butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 112) en lugar de 4-(2-(benciloxi)fenil)-3-hidroxi-2-butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 62), para obtener el compuesto del título. (1,1 g, 80~95 %)

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, *J* = 7,0, 3H), 2,41~2,52 (m, 2H), 2,81~3,01 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 4,03 (c, *J* = 7,2, 2H), 4,26 (c, *J* = 7,2, 1H), 5,11 (s, 1H), 6,93~6,97 (m, 1H), 7,21~7,25 (m, 1H), 7,29 (s, 1H)

30

Ejemplo de preparación 114: 2-(9-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo

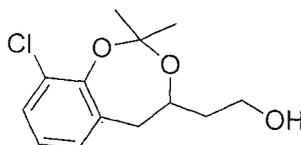


35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 64, excepto porque se usó 4-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 113) en lugar de 3-hidroxi-4-(2-hidroxifenil)butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 63), para obtener el compuesto del título. (0,7 g, 70~90 %)

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,53 (dd, *J* = 5,2, 15,2, 1H), 2,62 (dd, *J* = 8,3, 15,2, 1H), 2,91~2,94 (m, 2H), 4,19 (c, *J* = 6,0, 2H), 4,59~4,65 (m, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 115: 2-(9-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)etanol

45

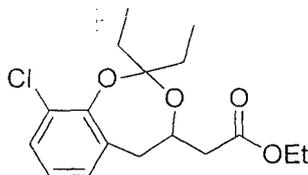


Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(9-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 114) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (0,4 g, 80~100 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,79~1,91 (m, 2H), 2,32~2,35 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 3,0, 15,4, 1H), 3,00 (dd, J = 9,6, 15,2, 1H), 3,80~3,83 (m, 2H), 4,34~4,45 (m, 1H), 7,03~7,10 (m, 2H), 7,14~7,19 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 116: 2-(9-cloro-2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo

5



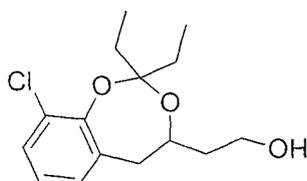
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 81, excepto porque se usó 4-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 113) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (1,5 g, 60~80 %)

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92~0,97 (m, 6H), 1,29 (t, J = 7,0, 3H), 1,65~1,73 (m, 4H), 2,50 (dd, J = 5,2, 15,2, 1H), 2,59 (dd, J = 8,3, 15,2, 1H), 2,93~2,99 (m, 2H), 4,21 (c, J = 6,0, 2H), 4,58~4,64 (m, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)

15

Ejemplo de preparación 117: (9-cloro-2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)etanol



20

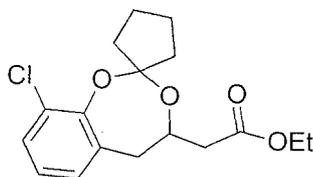
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(9-cloro-2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 116) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (1,1 g, 80~100 %)

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90~0,96 (m, 6H), 1,61~1,70 (m, 4H), 1,80~1,89 (m, 2H), 2,33~2,35 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 3,0, 15,4, 1H), 3,06 (dd, J = 9,6, 15,2, 1H), 3,78~3,83 (m, 2H), 4,37~4,43 (m, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)

30

Ejemplo de preparación 118: 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentano]4-il)acetato de etilo



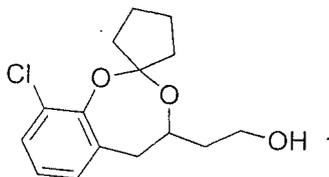
35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 87, excepto porque se usó 4-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-butanoato de etilo (Ejemplo de preparación 113) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (1,2 g, 60~80 %)

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,0, 3H), 1,63~1,80 (m, 5H), 1,89~1,99 (m, 3H), 2,52 (dd, J = 5,2, 15,2, 1H), 2,65 (dd, J = 8,3, 15,2, 1H), 2,88~2,92 (m, 2H), 4,20 (c, J = 6,0, 2H), 4,60~4,66 (m, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)

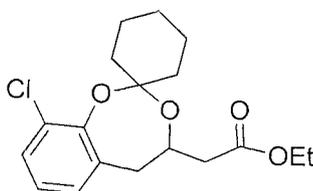
Ejemplo de preparación 119: (9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentano]4-il)etanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentano]4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 118) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (0,7 g, 80~100 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67~1,74 (m, 3H), 1,80~1,87 (m, 5H), 1,80~1,93 (m, 2H), 2,31~2,35 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 3,0, 15,4, 1H), 3,00 (dd, J = 9,6, 15,2, 1H), 3,80~3,86 (m, 2H), 4,33~4,40 (m, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)

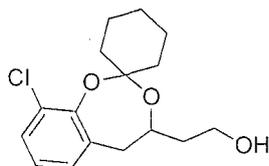
15 Ejemplo de preparación 120: 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexano]4-il)acetato de etilo



20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 93, excepto porque se usó 4-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 113) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (1,0 g, 60~80 %)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,0, 3H), 1,53~1,65 (m, 10H), 2,49 (dd, J = 5,2, 15,2, 1H), 2,58 (dd, J = 8,3, 15,2, 1H), 2,93~2,99 (m, 2H), 4,21 (c, J = 6,2H), 4,58~4,63 (m, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H).

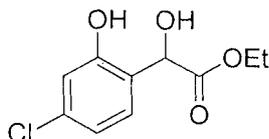
Ejemplo de preparación 121: (9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexano]4-il)etanol



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentano]4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 120) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título. (0,6 g, 80~100 %)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54~1,66 (m, 10H), 1,81~1,90 (m, 2H), 2,31~2,35 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 3,0, 15,4, 1H), 3,08 (dd, J = 9,6, 15,2, 1H), 3,78~3,82 (m, 2H), 4,36~4,43 (m, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 122: 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo

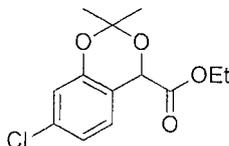


40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 78, excepto porque se usó 3-clorofenol en lugar de 2-clorofenol, para obtener el compuesto del título. (0,6 g, 45~70 %)

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (t, J = 6,4, 3H), 4,05 (s, 1H), 4,06~4,31 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,74~6,88 (m, 2H),

6,94~7,27 (m, 1H), 7,68 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 123: 7-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo



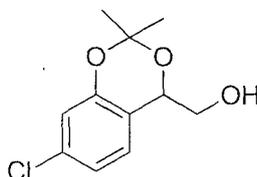
5

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 79, excepto porque se usó 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 122) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 78), para obtener el compuesto del título. (0,6 g, 80~95 %)

10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (t, $J = 6,4$, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,6 a 4,31 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 6,91~6,96 (m, 1H), 7,4~7,6 (m, 1H), 7,17~7,22 (m, 1H).

15 Ejemplo de preparación 124: (7-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



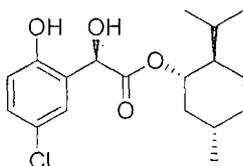
20

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 80, excepto porque se usó 7-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 123) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 79), para obtener el compuesto del título. (0,4 g, 70~90 %)

25

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,52 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,19 (c, $J = 4,4$, 1H), 3,80~3,86 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 5,00 (c, $J = 3,2$, 1H), 6,85 (dd, $J = 1,0, 8,2$, 1H), 7,4~7,6 (m, 1H), 7,17~7,22 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 125: 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



30

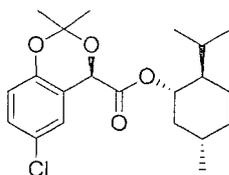
Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 75, excepto porque se usó 4-clorofenol en lugar de 2-clorofenol, para obtener el compuesto del título (5,2 g, 45~70 %)

35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,76~0,73 (m, 2H), 0,93~0,85 (m, 5H), 1,48~1,44 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,06~1,71 (m, 3H), 4,86~4,78 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 8,0$, 1H), 7,2 (d, $J = 9,2$, 1H), 7,29 (d, $J = 5,6$, 1H).

Ejemplo de preparación 126: 6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)

40



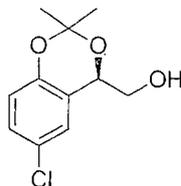
45

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 76, excepto porque se usó 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 125) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-

metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (1,7 g, 80~95 %)

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,73~0,76 (m, 2H), 0,85~0,93 (m, 8H), 1,02~1,14 (m, 2H), 1,44~1,48 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,71~1,94 (m, 2H), 1,71~2,06 (m, 4H), 4,86~4,80 (m, 1H), 5,36 (d, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,8, 1H), 7,17 (dd, J = 8,8, 2, 1H), 7,34 (dd, J = 10,8, 1,6, 1H).

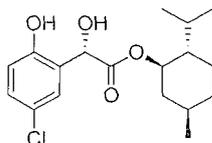
Ejemplo de preparación 127: (R)-(6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



10 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 126) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (2,1 g, 70~90 %)

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,62 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,86~3,77 (m, 1H), 4,19~4,12 (m, 1H), 4,95 (tc, J = 3,2, 1H), 6,08 (d, J = 5,6, 1H), 7,06 (d, J = 2,4, 1H), 7,16 (dd, J = 9,6, 8,4, 1H).

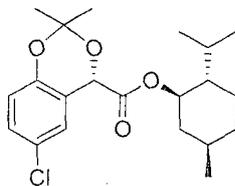
20 Ejemplo de preparación 128: 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 72, excepto porque se usó 4-clorofenol en lugar de 2-clorofenol, para obtener el compuesto del título (4,8 g, 45~70 %)

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,73~0,76 (m, 2H), 0,85~0,93 (m, 5H), 1,44~1,48 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,71~2,06 (m, 3H), 4,78~4,86 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,0, 1H), 7,20 (d, J = 9,2, 1H), 7,29 (d, J = 5,6, 1H).

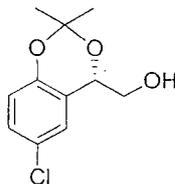
Ejemplo de preparación 129: 6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 76, excepto porque se usó 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de ((S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 128) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título (4,9 g, 80~95 %)

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,73~0,76 (m, 2H), 0,85~0,93 (m, 8H), 1,02~1,14 (m, 2H), 1,44~1,48 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,71~1,94 (m, 2H), 1,71~2,06 (m, 4H), 4,86~4,80 (m, 1H), 5,36 (d, J = 4,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,8, 1H), 7,17 (dd, J = 8,8, 2, 1H), 7,34 (dd, J = 10,8, 1,6, 1H)

Ejemplo de preparación 130: (S)-(6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-il)metanol

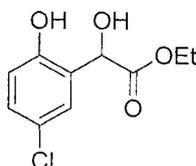


5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 129) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (2,4 g, 70~90 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,62 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,86~3,77 (m, 1H), 4,19~4,12 (m, 1H), 4,95 (ct, J = 3,2, 1H), 6,08 (d, J = 5,6, 1H), 7,06 (d, J = 2,4, 1H), 7,16 (dd, J = 9,6, 8,4, 1H).

Ejemplo de preparación 131: 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo

15

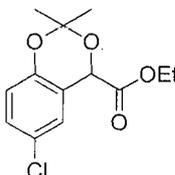


Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 78, excepto porque se usó 4-clorofenol en lugar de 2-clorofenol, para obtener el compuesto del título. (6,3 g, 45~70 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,42 (t, J = 6,4, 3H), 4,05 (s, 1H), 4,06~4,31 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,74~6,88 (m, 2H), 7,20~7,27 (m, 1H), 7,39 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 132: 6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo

25

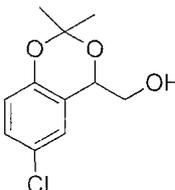


Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 79, excepto porque se usó 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 131) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 78), para obtener el compuesto del título. (5,69 g, 80~95 %)

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,42 (t, J = 6,4, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,06~4,31 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 6,82~6,90 (m, 1H), 7,28~7,26 (m, 1H), 7,45 (m, 1H).

35

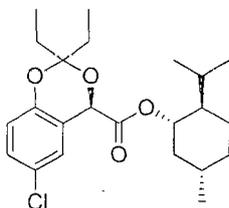
Ejemplo de preparación 133: (6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 80, excepto porque se usó 6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 132) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 79), para obtener el compuesto del título. (3,0 g, 70~90 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,62 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,86~3,77 (m, 1H), 4,19~4,12 (m, 1H), 4,95 (ct, J = 3,2, 1H), 6,08 (d, J = 5,6, 1H), 7,06 (d, J = 2,4, 1H), 7,46 (s, 1H).

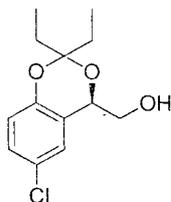
5 Ejemplo de preparación 134: 6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



10 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 81, excepto porque se usó 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 125) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (2,3 g, 80~95 %)

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,64~2,10 (m, 28H), 4,70~4,85 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,83 (t, J = 7,8, 1H), 6,82~6,90 (m, 1H), 7,28~7,31 (m, 1H), 7,45 (s, 1H).

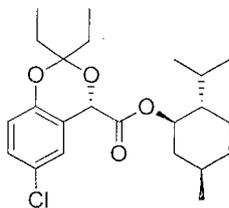
Ejemplo de preparación 135: (R)-(6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (R)-((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 134) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,5 g, 70~90 %)

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, J = 7,6, 3H), 1,06 (t, J = 7,4, 3H), 1,71~1,86 (m, 2H), 1,86~1,97 (m, 2H), 2,13 (c, J = 4,4, 1H), 3,77~3,86 (m, 1H), 4,00~4,08 (m, 1H), 4,91~4,97 (m, 1H), 6,82~6,90 (m, 1H), 7,28~7,31 (m, 1H), 7,45 (s, 1H).

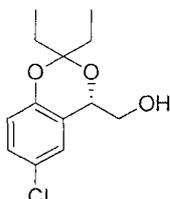
30 Ejemplo de preparación 136: 6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)



35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 81, excepto porque se usó 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 128) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (2,0 g, 80~95 %)

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,64~2,10 (m, 28H), 4,70~4,85 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,83 (t, J = 7,8, 1H), 6,82~6,90 (m, 1H), 7,28~7,31 (m, 1H), 7,45 (s, 1H).

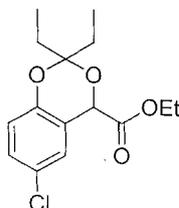
Ejemplo de preparación 137: (S)-(6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 74, excepto porque se usó 6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 136) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 73), para obtener el compuesto del título. (1,6 g, 70~90 %)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J = 7,6, 3H), 1,06 (t, J = 7,40, 3H), 1,71~1,86 (m, 2H), 1,86~1,97 (m, 2H), 2,13 (c, J = 4,4, 1H), 3,77~3,86 (m, 1H), 4,00~4,08 (m, 1H), 4,91~4,97 (m, 1H), 6,82~6,90 (m, 1H), 7,28~7,31 (m, 1H), 7,45 (s, 1H).

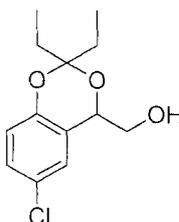
15 Ejemplo de preparación 138: 6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo



- 20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 81, excepto porque se usó 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 131) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (0,9 g, 80~95 %)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J = 7,6, 3H), 1,06 (t, J = 7,4, 3H), 1,42 (t, J = 6,4, 3H), 1,71~1,86 (m, 2H), 1,86~1,97 (m, 2H), 4,06~4,31 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 6,92~6,97 (m, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,44 (s, 1H).

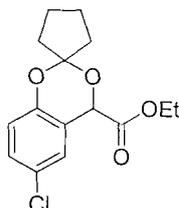
Ejemplo de preparación 139: (6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 80, excepto porque se usó 6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 138) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 79), para obtener el compuesto del título. (1,0 g, 70~90 %)

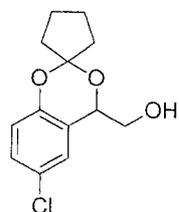
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J = 7,6, 3H), 1,06 (t, J = 7,4, 3H), 1,71~1,86 (m, 2H), 1,86~1,97 (m, 2H), 2,13 (c, J = 4,40), 3,77~3,86 (m, 1H), 4,00~4,08 (m, 1H), 4,91~4,97 (m, 1H), 6,82~6,90 (m, 1H), 7,28~7,31 (m, 1H), 7,45 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 140: 6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-carboxilato de etilo



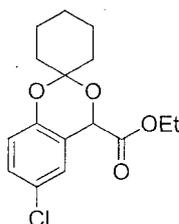
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 87, excepto porque se usó 6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 138) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (2,7 g, 80~95 %)
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (t, $J = 7,1$, 3H) 1,67~1,70 (m, 4H), 1,89~1,95 (m, 4H), 4,14~4,20 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 6,99~7,07 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 141: (6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metanol



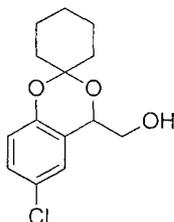
- 15
- Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 80, excepto porque se usó 6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 140) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 79), para obtener el compuesto del título. (1,0 g, 70~90 %)
- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,62~1,75 (m, 4H), 1,86~1,98 (m, 4H), 4,02 (d, $J = 4,4$, 2H), 4,79 (t, $J = 4,4$, 1H), 7,00~7,38 (m, 3H)

25 Ejemplo de preparación 142: 6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexano]-4-carboxilato de etilo



- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 93, excepto porque se usó 6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 138) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (2,7 g, 80~95 %).
- 35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (t, $J = 7,12$, 3H), 1,47~1,59 (m, 6H), 1,75~1,96 (m, 4H), 4,17 (c, $J = 7,11$, 2H), 5,45 (s, 1H), 7,01~7,11 (m, 3H).

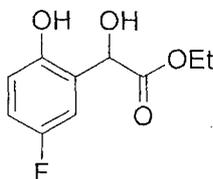
Ejemplo de preparación 143: (6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 80, excepto porque se usó 6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 142) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 79), para obtener el compuesto del título. (1,0 g, 70~90 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47~1,59 (m, 6H), 1,74~1,93 (m, 4H), 1,02 (d, J = 5,2, 2H), 5,12 (t, J = 5,24, 1H), 7,01~7,38 (m, 3).

Ejemplo de preparación 144: 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo

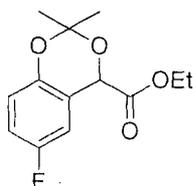


15

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 78, excepto porque se usó 4-fluorofenol en lugar de 2-clorofenol, para obtener el compuesto del título (5,2 g, 50~70 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 8,0, 3H), 4,32~4,15 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,86~6,83 (m, 1H), 6,98~6,91 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 145: 6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo



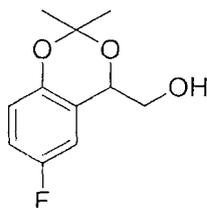
25

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 79, excepto porque se usó 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 144) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (Ejemplo de preparación 78), para obtener el compuesto del título. (5,2 g, 80~95 %)

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (t, J = 8,0, 3H) 1,53 (s, 3H) 1,64 (s, 3H) 4,33 (c, J = 6,0, 2H) 5,42 (s, 1H) 6,88~6,79 (m 1H) 6,97~6,92 (m 1H) 7,10 (d, J = 8,0, 1H)

Ejemplo de preparación 146: (6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol

35

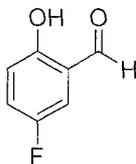


40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 80, excepto porque se usó 6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 145) en lugar de 8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 79), para obtener el compuesto del título. (4,2 g, 80~95 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (s, 3H) 1,62 (s, 3H) 2,18~2,14 (m, 1H) 3,86~3,72 (m, 1H) 4,06~3,94 (m, 1H) 4,95 (s, 1H) 6,81~6,78 (m, 2H) 6,91 (dt, $J = 8, 4, 1\text{H}$)

Ejemplo de preparación 147: 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

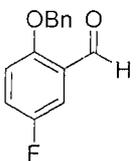
5



Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 99, excepto porque se usó 4-fluorofenol en lugar de 2-clorofenol, para obtener el compuesto del título. (16,7 g, 60~80 %)

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,8~7,5 (dd, $J = 3,2, 7,2, 1\text{H}$), 7,32~7,26 (m, 2H), 9,87 (s, 1H), 10,81 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 148: 2-(benciloxi)-5-fluorobenzaldehído



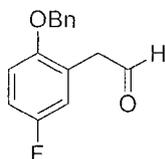
15

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 100, excepto porque se usó 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (Ejemplo de preparación 147) en lugar de 3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (Ejemplo de preparación 99), para obtener el compuesto del título. (15,4 g, 80~95 %)

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,19 (s, 2H), 6,79~6,90 (m, 3H), 7,29~7,49 (m, 5H), 9,54 (s, 1H)

20

Ejemplo de preparación 149: 2-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)acetaldehído



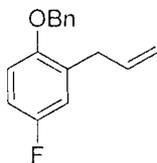
25

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 61, excepto porque se usó 2-(benciloxi)-5-fluorobenzaldehído (Ejemplo de preparación 148) en lugar de 2-(benciloxi)benzaldehído (Ejemplo de preparación 13), para obtener el compuesto del título. (1,0 g, 50~70 %)

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,74 (d, $J = 2,0, 2\text{H}$), 5,12 (s, 2H), 6,79~6,83 (m, 2H), 6,87~6,90 (m, 1H), 7,3~7,42 (m, 5H), 9,76 (s, 1H)

30

Ejemplo de preparación 150: 2-alil-1-(benciloxi)-4-fluorobenceno



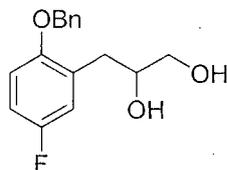
35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 14, excepto porque se usó 2-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)acetaldehído (Ejemplo de preparación 149) en lugar de 2-(benciloxi)benzaldehído (Ejemplo de preparación 13), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,14 (d, $J = 6,4, 2\text{H}$), 5,03 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,91~6,01 (m, 1H), 6,79~6,83 (m, 2H), 6,87~6,90 (m, 1H), 7,3~7,42 (m, 5H)

40

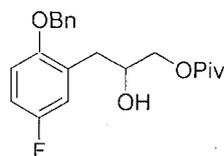
Ejemplo de preparación 151: 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)propano-1,2-diol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 25, excepto porque se usó 2-alil-1-(benciloxi)-4-fluorobenceno (Ejemplo de preparación 150) en lugar de 1-(benciloxi)-2-vinilbenceno (Ejemplo de preparación 14), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~90 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,07~2,09 (m, 1H), 2,44 (s a, 1H), 2,81 (d, J = 6,4, 2H), 3,40~3,44 (m, 1H), 3,54~3,57 (m, 1H), 3,87 (s a, 1H), 5,05 (c, J = 11,2, 2H), 6,82~6,87 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,30~7,41 (m, 5H)

10

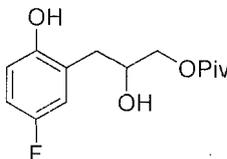
Ejemplo de preparación 152: pivalato de 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-2-hidroxipropilo



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 151) en lugar de 3-(2-(benciloxi)fenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,6 g, 75~90 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (s, 9H), 2,37 (s a, 1H), 2,82~2,97 (m, 2H), 4,00~4,04 (m, 1H), 4,09~4,14 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,82~6,87 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 2,8, 8,8, 1H), 7,30~7,41 (m, 5H)

20

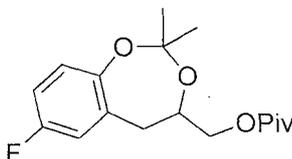
Ejemplo de preparación 153: pivalato de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxipropilo



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 4, excepto porque se usó pivalato de 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-2-hidroxipropilo (Ejemplo de preparación 152) en lugar de pivalato de 3-(2-(benciloxi)fenil)-2-hidroxipropilo (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 80~100 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (s, 9H), 2,37 (s a, 1H), 2,82~2,97 (m, 2H), 4,00~4,04 (m, 1H), 4,09~4,14 (m, 2H), 6,81~6,87 (m, 3H), 7,62 (s, 1H)

30

Ejemplo de preparación 154: pivalato de (7-fluoro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo

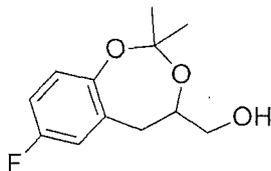


35

- Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 5, excepto porque se usó pivalato de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxipropilo (Ejemplo de preparación 153) en lugar de pivalato de 2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propilo (Ejemplo de preparación 4), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 75~100 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,78~2,85 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 3,8, 15,8, 1H), 4,14 (d, J = 5,2, 2H), 4,43~4,49 (m, 1H), 6,77~6,87 (m, 3H)

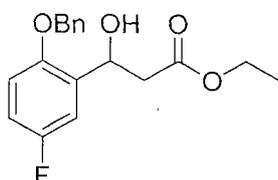
40

Ejemplo de preparación 155: (7-fluoro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metanol



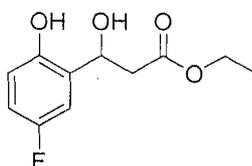
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó pivalato de (7-fluoro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 154) en lugar de pivalato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo (Ejemplo de preparación 5), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 75~100 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,00 (s a, 1H), 2,79~2,89 (m, 2H), 3,55~3,66 (m, 2H), 4,23~4,29 (m, 1H), 6,79~6,90 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 156: 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo



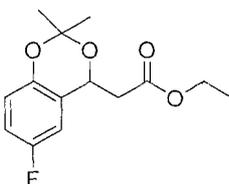
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 48, excepto porque se usó 2-(benciloxi)-5-fluorobenzaldehído (Ejemplo de preparación 148) en lugar de 2-(benciloxi)benzaldehído (Ejemplo de preparación 13), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 80~100 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (t, J = 7,0, 3H), 2,65~2,75 (m, 1H), 2,85~2,91 (m, 1H), 3,49 (d, J = 5,2, 1H), 4,09~4,22 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,41~5,49 (m, 1H), 6,91~6,94 (m, 1H), 6,97~7,02 (m, 2H), 7,21~7,28 (m, 5H)

Ejemplo de preparación 157: 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo



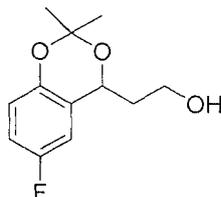
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 17, excepto porque se usó 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 156) en lugar de (R)-1-(2-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etanol (Ejemplo de preparación 16), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 80~100 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (t, J = 7,2, 3H), 2,68~2,77 (m, 1H), 2,92~3,02 (m, 1H), 4,23 (c, J = 7,2, 1H), 4,48 (s, 1H), 5,24 (dd, J = 2,8, 10,0, 1H), 6,82~6,92 (m, 2H), 6,95~7,02 (m, 1H), 7,96 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 158: 2-(6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 18, excepto porque se usó 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 157) en lugar de (R)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)fenol (Ejemplo de preparación 17), para obtener el compuesto del título. (1,7 g, 55~85 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 7,0, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,71 (c, J = 8,1, 1H), 2,92 (c, J = 6,4, 1H), 4,15~4,28 (m, 2H), 5,38 (c, J = 4,2, 1H), 6,79~6,84 (m, 2H), 6,87~6,93 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 159: 2-(6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etanol



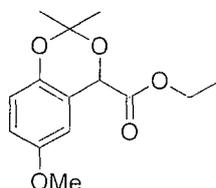
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 51, excepto porque se usó 2-(6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 158) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 50), para obtener el compuesto del título. (1,3 g, 75~100 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,99~2,09 (m, 1H), 2,27~2,35 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 5,13 (c, J = 3,7, 1H), 6,73~6,80 (m, 2H), 6,87~6,92 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 160: 2-hidroxi-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de etilo



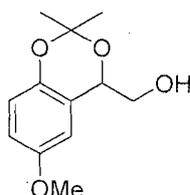
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 78, excepto porque se usó 4-metoxifenol en lugar de 2-clorofenol, para obtener el compuesto del título (4,9 g, 45~70 %)
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 4,0, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,11~4,49 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 6,80~6,86 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 161: 6-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo



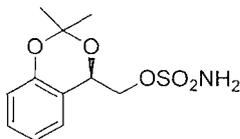
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 73, excepto porque se usó 2-hidroxi-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 160) en lugar de 2-(3-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxiacetato de (S)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo) (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título. (5,26 g, 80~100 %)
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (t, J = 8,0, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,34 (c, J = 9,0, 2H), 5,43 (s, 1H), 6,70~6,83 (m, 2H), 6,84 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 162: (6-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de preparación 51, excepto porque se usó 6-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 161) en lugar de 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)acetato de etilo (Ejemplo de preparación 50), para obtener el compuesto del título. (4,26 g, 70~90 %)
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,09~2,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,84~3,95 (m, 1H), 4,02~4,41 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,79 (s, 2H)

Ejemplo 1: sulfamato de ((R)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo



- 5 Se añadió acetonitrilo (5,2 ml, 99,18 mmol) en un matraz y se enfrió a 0 °C. Se añadieron isocianato de clorosulfonilo (2,6 ml, 29,7 mmol) y ácido fórmico (1,2 ml, 31,7 mmol) gota a gota y se agitaron a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió (R)-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 19, 2,9 g, 9,9 mmol) en N,N-dimetil acetamida (9,2 ml, 99,2 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla 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 (3,2 g, 50~80 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,44~4,49 (m, 1H), 4,62~4,66 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,19~5,21 (m, 1H), 6,84~6,86 (m, 1H), 6,93~6,97 (m, 1H), 7,07~7,09 (d, J = 8,0, 1H), 7,20~7,24 (m, 1H).

15

(Tabla 1): Ejemplo de compuestos de derivados de sulfamato de fenilo

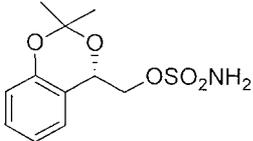
N.º	X	Posición	n	l	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Quiral	Sal
1	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H		
2	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	S	-
3	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	
4	H	-	-	0	1	Et	Et	H	H	R	-
5	H	-	-	0	1	Et	Et	H	H	S	-
6	H	-	-	0	1	Et	Et	H	H	Rac.	
7	H	-	-	0	1	ciclopentilo		H	H	R	-
8	H	-	-	0	1	ciclopentilo		H	H	S	-
9	H	-	-	0	1	ciclopentilo		H	H	Rac.	
10	H	-	-	0	1	ciclohexilo		H	H	R	-
11	H	-	-	0	1	ciclohexilo		H	H	S	-
12	H	-	-	0	1	ciclohexilo		H	H	Rac.	-
13	H	-	-	0	2	Me	Me	H	H	Rac.	-
14	H	-	-	0	2	Et	Et	H	H	Rac.	-
15	H	-	-	0	2	ciclopentilo		H	H	Rac.	-
16	H	-	-	0	2	ciclohexilo		H	H	Rac.	-
17	H	-	-	1	1	Me	Me	H	H	Rac.	-
18	H	-	-	1	1	Et	Et	H	H	Rac.	-
19	H	-	-	1	1	ciclopentilo		H	H	Rac.	-
20	H	-	-	1	1	ciclohexilo		H	H	Rac.	-
21	H	-	-	1	2	Me	Me	H	H	Rac.	-
22	H	-	-	1	2	Et	Et	H	H	Rac.	-
23	H	-	-	1	2	ciclopentilo		H	H	Rac.	-
24	H	-	-	1	2	ciclohexilo		H	H	Rac.	-
25	Cl	8	1	0	1	Me	Me	H	H	R	-
26	Cl	8	1	0	1	Me	Me	H	H	S	-
27	Cl	8	1	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	-
28	Cl	8	1	0	1	Et	Et	H	H	R	-
29	Cl	8	1	0	1	Et	Et	H	H	S	-
30	Cl	8	1	0	1	Et	Et	H	H	Rac.	-
31	Cl	8	1	0	1	ciclopentilo		H	H	R	-
32	Cl	8	1	0	1	ciclopentilo		H	H	S	-
33	Cl	8	1	0	1	ciclopentilo		H	H	Rac.	-
34	Cl	8	1	0	1	ciclohexilo		H	H	R	-
35	Cl	8	1	0	1	ciclohexilo		H	H	S	-
36	Cl	8	1	0	1	ciclohexilo		H	H	Rac.	-

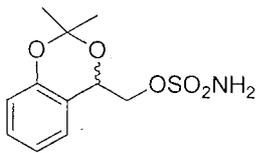
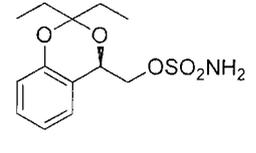
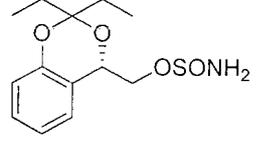
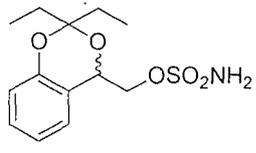
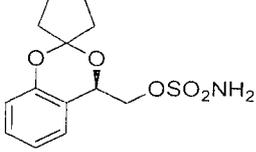
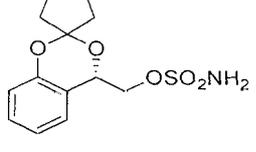
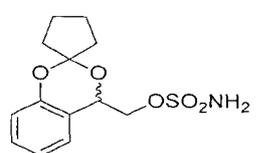
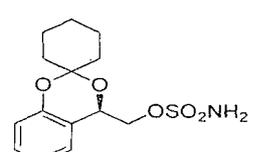
37	Cl	8	1	0	2	Me	Me	H	H	Rac.	-
38	Cl	8	1	0	2	Et	Et	H	H	Rac.	-
39	Cl	8	1	0	2	ciclopentilo		H	H	Rac.	-
40	Cl	8	1	0	2	ciclohexilo		H	H	Rac.	-
41	Cl	9	1	1	2	Me	Me	H	H	Rac.	-
42	Cl	9	1	1	2	Et	Et	H	H	Rac.	-
43	Cl	9	1	1	2	ciclopentilo		H	H	Rac.	-
44	Cl	9	1	1	2	ciclohexilo		H	H	Rac.	-
45	Cl	7	1	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	-
46	Cl	6	1	0	1	Me	Me	H	H	R	-
47	Cl	6	1	0	1	Me	Me	H	H	S	-
48	Cl	6	1	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	-
49	Cl	6	1	0	1	Et	Et	H	H	R	-
50	Cl	6	1	0	1	Et	Et	H	H	S	-
51	Cl	6	1	0	1	Et	Et	H	H	Rac.	-
52	Cl	6	1	0	1	ciclopentilo		H	H	Rac.	-
53	Cl	6	1	0	1	ciclohexilo		H	H	Rac.	-
54	F	6	1	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	-
55	F	6	1	0		Me	Me	H	H	Rac.	-
56	F	7	1	1	1	Me	Me	H	H	Rac.	-
57	OMe	6	1	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	-
58	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	R	Na
59	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	S	Na
60	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	Na
61	Cl	6	1	0	1	Me	Me	H	H	R	Na
62	Cl	6	1	0	1	Me	Me	H	H	S	Na
63	Cl	6	1	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	Na
64	H	-	-	0	1	ciclopentilo		H	H	R	Na
65	H	-	-	0	1	ciclopentilo		H	H	S	Na
66	H	-	-	0	1	ciclopentilo		H	H	Rac.	Na
67	Cl	6	1	0	1	ciclopentilo		H	H	Rac.	Na
68	H	-	-	0	2	Me	Me	H	H	Rac.	Na
69	H	-	-	0	2	ciclopentilo		H	H	Rac.	Na
70	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	R	K
71	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	S	K
72	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	Rac.	K
73	H	-	-	0	1	Me	Me	H	H	S	Li

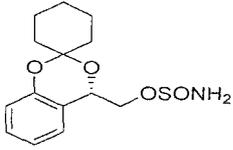
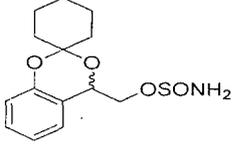
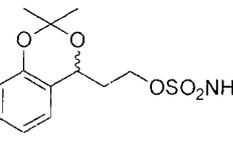
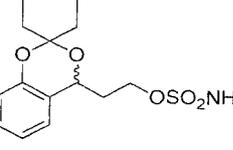
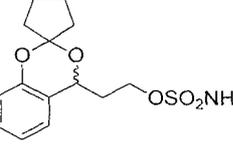
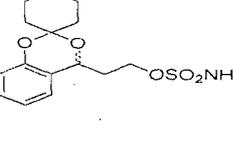
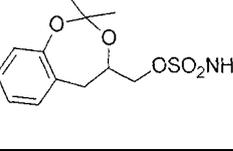
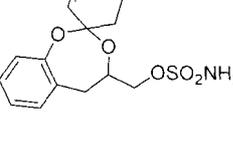
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos 2 a 57:

5

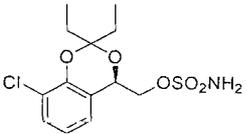
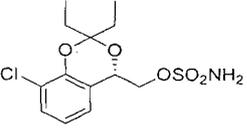
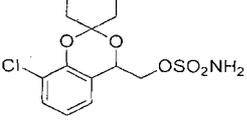
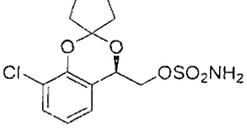
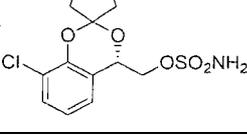
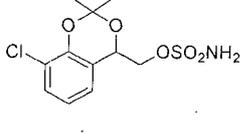
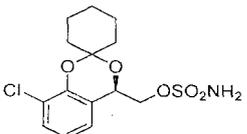
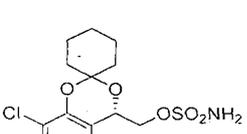
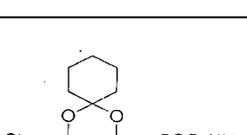
(Tabla 2): Estructura del Ejemplo

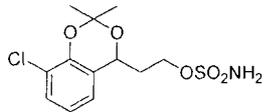
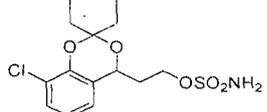
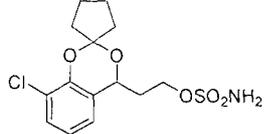
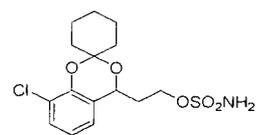
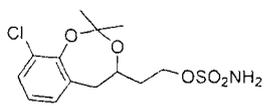
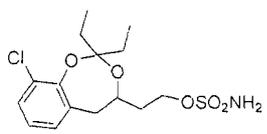
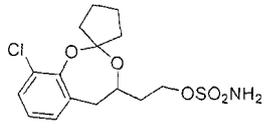
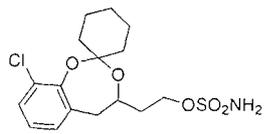
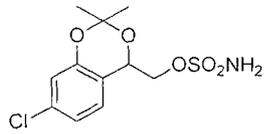
N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	Material de partida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)
2		sulfamato de ((S)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 24	(DMSO) δ = 1,41 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 4,27~4,20 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 2,6, J = 11,0, 1H), 5,24~5,22 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H), 7,70 (s, 2H)

3		sulfamato de (2,2-dimetil-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 29	δ 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,44~4,49 (m, 1H), 4,62~4,66 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,19~5,21 (m, 1H), 6,84~6,86 (m, 1H), 6,93~6,97 (m, 1H), 7,07~7,09 (d, J = 8,0, 1H), 7,20~7,24 (m, 1H),
4		sulfamato de ((<i>R</i>)-2,2-dietyl-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 31	(DMSO) δ 0,83 (t, J = 7,4, 3H), 0,96 (t, J = 7,4, 3H), 1,68~1,82 (m, 4H), 4,23 (dd, J = 6,0, 10,8, 1H), 4,45 (dd, J = 2,4, 10,8, 1H), 5,10~5,18 (m, 1H), 6,81~6,84 (m, 1H), 6,92~6,96 (m, 1H), 7,20~7,24 (m, 2H), 7,63 (s a, 2H)
5		sulfamato de ((<i>S</i>)-2,2-dietyl-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 33	(DMSO) δ 0,83 (t, J = 7,4, 3H), 0,96 (t, J = 7,4, 3H), 1,68~1,82 (m, 4H), 4,23 (dd, J = 6,0, 10,8, 1H), 4,45 (dd, J = 2,4, 10,8, 1H), 5,10~5,18 (m, 1H), 6,81~6,84 (m, 1H), 6,92~6,96 (m, 1H), 7,20~7,24 (m, 2H), 7,63 (s a, 2H)
6		sulfamato de (2,2-dietyl-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 35	(DMSO) δ 0,83 (t, J = 7,4, 3H), 0,96 (t, J = 7,4, 3H), 1,68~1,82 (m, 4H), 4,23 (dd, J = 6,0, 10,8, 1H), 4,45 (dd, J = 2,4, 10,8, 1H), 5,10~5,18 (m, 1H), 6,81~6,84 (m, 1H), 6,92~6,96 (m, 1H), 7,20~7,24 (m, 2H), 7,63 (s a, 2H)
7		sulfamato de ((<i>R</i>)-4 <i>H</i> -espíro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 37	(DMSO) δ 1,67~1,76 (m, 5H), 1,87~2,05 (m, 3H), 4,26 (dd, J = 4,8, 6,0, 1H), 4,44 (dd, J = 2,8, 8,4, 1H), 5,26 (dd, J = 2,8, 3,2, 1H), 6,84 (d, J = 7,2, 1H), 6,97 (dt, J = 1,0, 7,4, 1H), 7,23~7,34 (m, 2H), 7,58 (s a, 2H)
8		sulfamato de ((<i>S</i>)-4 <i>H</i> -espíro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 39	(DMSO) δ 1,67~1,76 (m, 5H), 1,87~2,05 (m, 3H), 4,26 (dd, J = 4,8, 6,0, 1H), 4,44 (dd, J = 2,8, 8,4, 1H), 5,26 (dd, J = 2,8, 3,2, 1H), 6,84 (d, J = 7,2, 1H), 6,97 (dt, J = 1,0, 7,4, 1H), 7,23~7,34 (m, 2H), 7,58 (s a, 2H)
9		sulfamato de (4 <i>H</i> -espíro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 41	(DMSO) δ 1,67~1,76 (m, 5H), 1,87~2,05 (m, 3H), 4,26 (dd, J = 4,8, 6,0, 1H), 4,44 (dd, J = 2,8, 8,4, 1H), 5,26 (dd, J = 2,8, 3,2, 1H), 6,84 (d, J = 7,2, 1H), 6,97 (dt, J = 1,0, 7,4, 1H), 7,23~7,34 (m, 2H), 7,58 (s a, 2H)
10		sulfamato de ((<i>R</i>)-4 <i>H</i> -espíro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 43	(DMSO) δ 1,34 (s, 4H), 1,65~1,80 (m, 6H), 4,25 (dd, J = 4,8, 6,0, 1H), 4,45 (dd, J = 2,8, 8,0, 1H), 5,20 (dd, J = 2,4, 3,6, 1H), 6,84 (d, J = 7,6, 1H), 6,95 (t, J = 6,4, 1H), 7,22 (t, J = 7,6, 2H), 7,57 (s a, 2H)

11		sulfamato de ((S)-4H-epi[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 45	(DMSO) δ 1,34 (s, 4H), 1,65~1,80 (m, 6H), 4,25 (dd, J = 4,8, 6,0, 1H), 4,45 (dd, J = 2,8, 8,0, 1H), 5,20 (dd, J = 2,4, 3,6, 1H), 6,84 (d, J = 7,6, 1H), 6,95 (t, J = 6,4, 1H), 7,22 (t, J = 7,6, 2H), 7,57 (s a, 2H)
12		sulfamato de (4H-epi[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 47	(DMSO) δ 1,34 (s, 4H), 1,65~1,80 (m, 6H), 4,25 (dd, J = 4,8, 6,0, 1H), 4,45 (dd, J = 2,8, 8,0, 1H), 5,20 (dd, J = 2,4, 3,6, 1H), 6,84 (d, J = 7,6, 1H), 6,95 (t, J = 6,4, 1H), 7,22 (t, J = 7,6, 2H), 7,57 (s a, 2H)
13		sulfamato de 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 51	δ 1,48 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,11~2,22 (m, 1H), 2,43~2,54 (m, 1H), 4,26~4,35 (m, 1H), 4,41~4,49 (m, 1H), 4,60 (s a, 2H), 5,08 (c, J = 3,5, 1H), 6,81 (d, J = 8,4, 1H), 6,93 (t, J = 7,4, 1H), 7,04 (d, J = 7,6, 1H), 7,18 (t, J = 7,8, 1H)
14		sulfamato de 2-(2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 56	δ 0,90 (t, J = 7,4, 3H), 1,01 (t, J = 7,4, 3H), 1,75~1,89 (m, 4H), 2,10~2,21 (m, 1H), 2,45~2,55 (m, 1H), 4,28~4,36 (m, 1H), 4,43~4,50 (m, 1H), 4,62 (s a, 2H), 5,02~5,07 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,0, 1H), 6,90 (t, J = 7,6, 1H), 7,02 (d, J = 7,6, 1H), 7,13~7,20 (m, 1H)
15		sulfamato de 2-(4H-epi[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 58	δ 1,64~1,90 (m, 5H), 1,93~2,22 (m, 3H), 2,23~2,32 (m, 1H), 2,45~2,56 (m, 1H), 4,27~4,37 (m, 1H), 4,38~4,50 (m, 1H), 4,62 (s a, 2H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 6,83 (d, J = 8,4, 1H), 6,93 (t, J = 8,0, 1H), 7,03 (d, J = 8,0, 1H), 7,17 (t, J = 7,8, 1H)
16		sulfamato de 2-(4H-epi[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 60	δ 1,40~1,56 (m, 4H), 1,63~1,92 (m, 6H), 2,09~2,19 (m, 1H), 2,46~2,55 (m, 1H), 4,31~4,37 (m, 1H), 4,45~4,53 (m, 1H), 4,60 (s a, 2H) 5,04~5,09 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0, 1H), 6,89~6,94 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,6, 1H), 7,14~7,20 (m, 1H)
17		sulfamato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 6	δ 1,47 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,62~2,84 (m, 1H), 3,12~3,19 (m, 1H), 3,56~3,79 (m, 1H), 4,12~4,36 (m, 1H), 4,42~4,37 (m, 1H), 5,55 (s a, 2H), 7,23~7,30 (m, 2H), 7,32~7,35 (m, 1H), 7,48~7,59 (m, 1H)
18		sulfamato de (2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 8	δ 0,69~1,00 (m, 6H), 1,55~1,75 (m, 4H), 2,59~2,81 (m, 1H), 3,22~3,29 (m, 1H), 3,66~3,76 (m, 1H), 4,12~4,36 (m, 1H), 4,37~4,43 (m, 1H), 5,55 (s a, 2H), 7,23~7,30 (m, 2H), 7,31~7,36 (m, 1H), 7,56~7,49 (m, 1H)

19		sulfamato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 10	δ 1,65~1,96 (m, 8H), 2,86 (d, J = 8,0, 1H), 2,94~3,18 (m, 1H), 3,73 (t, J = 8,0, 1H), 4,06~4,16 (m, 1H), 4,20~4,37 (m, 1H), 5,55 (s a, 2H), 7,27~7,36 (m, 3H), 7,47~7,55 (m, 1H)
20		sulfamato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 12	1,47~1,90 (m, 10H), 2,98~3,21 (m, 1H), 3,64~3,80 (m, 1H), 4,11~4,17 (m, 2H), 4,30~4,49 (m, 1H), 5,41 (s a, 2H), 7,26~7,40 (m, 3H), 7,52~7,67 (m, 1H)
21		sulfamato de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod][1,3]dioxepin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 65	δ 1,47 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,79~1,92 (m, 2H), 2,32~2,34 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 3,0, 15,4, 1H), 3,01 (dd, J = 9,6, 15,2, 1H), 3,81~3,85 (m, 2H), 4,34 (s a, 2H), 6,92 (d, J = 8,0, 1H), 7,03~7,10 (m, 2H), 7,14~7,19 (m, 1H)
22		sulfamato de 2-(2,2-dietil-4,5-dihidrobencod][1,3]dioxepin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 67	δ 0,90~0,95 (m, 6H), 1,62~1,70 (m, 4H), 1,81~1,90 (m, 2H), 2,33~2,34 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 3,0, 15,4, 1H), 3,06 (dd, J = 9,6, 15,2, 1H), 3,78~3,83 (m, 2H), 4,37 (s a, 2H), 6,91 (d, J = 8,0, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)
23		sulfamato de 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 69	δ 1,68~1,74 (m, 3H), 1,80~1,87 (m, 5H), 1,78~1,93 (m, 2H), 2,32~2,35 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 3,0, 15,4, 1H), 3,01 (dd, J = 9,6, 15,2, 1H), 3,81~3,85 (m, 2H), 4,4 (s a, 2H), 6,91 (d, J = 8,0, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H),
24		sulfamato de 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 71	δ 1,55~1,66 (m, 10H), 1,82~1,90 (m, 2H), 2,32~2,34 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 3,0, 15,4, 1H), 3,08 (dd, J = 9,6, 15,2, 1H), 3,78~3,82 (m, 2H), 4,42 (s a, 2H), 6,91 (d, J = 8,0, 1H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)
25		sulfamato de ((R)-8-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 77	δ 1,46 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,71~3,80 (m, 1H), 4,08~4,12 (m, 1H), 4,59 (s a, 2H), 6,82 (t, J = 7,8, 1H), 6,90 (d, J = 7,6, 1H), 7,15 (d, J = 7,6, 1H)
26		sulfamato de ((S)-8-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 74	δ 1,46 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,71~3,80 (m, 1H), 4,08~4,12 (m, 1H), 4,59 (s a, 2H), 6,82 (t, J = 7,8, 1H), 6,90 (d, J = 7,6, 1H), 7,15 (d, J = 7,6, 1H)
27		sulfamato de (8-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 80	δ 1,46 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,71~3,80 (m, 1H), 4,08~4,12 (m, 1H), 4,59 (s a, 2H), 6,82 (t, J = 7,8, 1H), 6,90 (d, J = 7,6, 1H), 7,15 (d, J = 7,6, 1H)

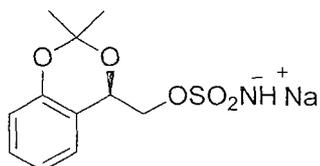
28		sulfamato de ((R)-8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 84	δ 0,91 (s, 6H), 1,56~1,60 (m, 4H), 2,28~2,36 (m, 1H), 3,83~3,90 (m, 1H), 4,12~4,19 (m, 1H), 4,67 (s a, 2H), 6,90 (t, J = 7,8, 1H), 7,02 (d, J = 7,6, 1H), 7,16 (d, J = 7,6, 1H)
29		sulfamato de ((S)-8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 82	δ 0,91 (s, 6H), 1,56~1,60 (m, 4H), 2,28~2,36 (m, 1H), 3,83~3,90 (m, 1H), 4,12~4,19 (m, 1H), 4,67 (s a, 2H), 6,90 (t, J = 7,8, 1H), 7,02 (d, J = 7,6, 1H), 7,16 (d, J = 7,6, 1H)
30		sulfamato de (8-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 86	δ 0,91 (s, 6H), 1,56~1,60 (m, 4H), 2,28~2,36 (m, 1H), 3,83~3,90 (m, 1H), 4,12~4,19 (m, 1H), 4,67 (s a, 2H), 6,90 (t, J = 7,8, 1H), 7,02 (d, J = 7,6, 1H), 7,16 (d, J = 7,6, 1H)
31		sulfamato de ((R)-8-cloro-4H-espino[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 90	δ 1,72~1,98 (m, 4H), 2,02~2,17 (m, 4H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,78~3,88 (m, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,79 (s a, 2H), 6,87 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (d, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)
32		sulfamato de ((S)-8-cloro-4H-espino[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 88	δ 1,72~1,98 (m, 4H), 2,02~2,17 (m, 4H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,78~3,88 (m, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,79 (s a, 2H), 6,87 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (d, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)
33		sulfamato de (8-cloro-4H-espino[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 92	δ 1,72~1,98 (m, 4H), 2,02~2,17 (m, 4H), 2,21~2,30 (m, 1H), 3,78~3,88 (m, 1H), 4,01~4,09 (m, 1H), 4,79 (s a, 2H), 6,87 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (d, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)
34		sulfamato de ((R)-8-cloro-4H-espino[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 96	δ 1,52~1,58 (m, 3H), 1,74~1,92 (m, 6H), 1,98~2,06 (m, 1H), 2,12~2,15 (m, 1H), 3,81~3,86 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,72 (s a, 2H), 6,87 (t, J = 7,6, 1H), 6,95~6,98 (m, 1H), 7,27~7,29 (m, 1H)
35		sulfamato de ((S)-8-cloro-4H-espino[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 94	δ 1,52~1,58 (m, 3H), 1,74~1,92 (m, 6H), 1,98~2,06 (m, 1H), 2,12~2,15 (m, 1H), 3,81~3,86 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,72 (s a, 2H), 6,87 (t, J = 7,6, 1H), 6,95~6,98 (m, 1H), 7,27~7,29 (m, 1H)
36		sulfamato de (8-cloro-4H-espino[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 98	δ 1,52~1,58 (m, 3H), 1,74~1,92 (m, 6H), 1,98~2,06 (m, 1H), 2,12~2,15 (m, 1H), 3,81~3,86 (m, 1H), 4,03~4,09 (m, 1H), 4,72 (s a, 2H), 6,87 (t, J = 7,6, 1H), 6,95~6,98 (m, 1H), 7,27~7,29 (m, 1H)

37		sulfamato de 2-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 104	δ 1,44 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,11~2,22 (m, 1H), 2,43~2,54 (m, 1H), 4,26~4,35 (m, 1H), 4,41~4,49 (m, 1H), 4,60 (s a, 2H), 5,08 (c, J = 3,5, 1H), 6,87 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (d, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)
38		sulfamato de 2-(8-cloro-2,2-dietyl-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 106	δ 0,92 (t, J = 7,4, 3H), 1,06 (t, J = 7,4, 3H), 1,75~1,89 (m, 4H), 2,10~2,21 (m, 1H), 2,45~2,55 (m, 1H), 4,28~4,36 (m, 1H), 4,43~4,50 (m, 1H), 4,62 (s a, 2H), 5,02~5,07 (m, 1H), 6,89 (t, J = 7,8, 1H), 6,98 (d, J = 7,6, 1H), 7,29 (d, J = 7,6, 1H)
39		sulfamato de 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 108	δ 1,61~1,87 (m, 5H), 1,91~2,25 (m, 3H), 2,23~2,32 (m, 1H), 2,45~2,56 (m, 1H), 4,27~4,37 (m, 1H), 4,38~4,50 (m, 1H), 4,62 (s a, 2H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 6,83 (t, J = 7,8, 1H), 6,94 (d, J = 7,6, 1H), 7,25 (d, J = 7,6, 1H)
40		sulfamato de 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 110	δ 1,41~1,57 (m, 4H), 1,64~1,95 (m, 6H), 2,09~2,19 (m, 1H), 2,46~2,55 (m, 1H), 4,31~4,37 (m, 1H), 4,45~4,53 (m, 1H), 4,60 (s a, 2H), 5,04~5,09 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (d, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)
41		sulfamato de 2-(9-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod][1,3]dioxepin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 115	δ 1,43 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,80~1,93 (m, 2H), 2,32~2,35 (m, 1H), 3,80~3,83 (m, 2H), 4,63 (s a, 2H), 7,03~7,10 (m, 2H), 7,14~7,19 (m, 1H)
42		sulfamato de 2-(9-cloro-2,2-dietyl-4,5-dihidrobencod][1,3]dioxepin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 117	δ 0,88~0,94 (m, 6H), 1,59~1,72 (m, 4H), 1,81~1,89 (m, 2H), 2,33~2,35 (m, 1H), 3,78~3,83 (m, 2H), 4,67 (s a, 2H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)
43		sulfamato de 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 119	δ 1,64~1,71 (m, 3H), 1,78~1,83 (m, 5H), 1,85~1,93 (m, 2H), 2,31~2,35 (m, 1H), 3,80~3,86 (m, 2H), 4,68 (s a, 2H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)
44		sulfamato de 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 121	δ 1,54~1,66 (m, 10H), 1,81~1,90 (m, 2H), 2,31~2,35 (m, 1H), 3,78~3,82 (m, 2H), 4,53 (s a, 2H), 7,02~7,09 (m, 2H), 7,14~7,18 (m, 1H)
45		sulfamato de (7-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 124	δ 1,52 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,80~3,86 (m, 1H), 4,27~4,20 (m, 1H), 5,24 (s a, 2H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,15 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H)

46		sulfamato de ((R)-6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 127	δ 1,49 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,40~4,45 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 2,8, 11,2, 1H), 5,08 (s a, 2H), 5,16 (dd, J = 2,8, 6,4, 1H), 6,81 (d, J = 8,8, 1H), 7,10 (d, J = 2,0, 1H), 7,19 (dd, J = 2,0, 8,9, 1H),
47		sulfamato de ((S)-6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 130	δ 1,49 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,40~4,45 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 2,8, 11,2, 1H), 5,08 (s a, 2H), 5,16 (dd, J = 2,8, 6,4, 1H), 6,81 (d, J = 8,8, 1H), 7,10 (d, J = 2,0, 1H), 7,19 (dd, J = 2,0, 8,9, 1H),
48		sulfamato de (6-cloro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 133	δ 1,49 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,40~4,45 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 2,8, 11,2, 1H), 5,08 (s a, 2H), 5,16 (dd, J = 2,8, 6,4, 1H), 6,81 (d, J = 8,8, 1H), 7,10 (d, J = 2,0, 1H), 7,19 (dd, J = 2,0, 8,9, 1H),
49		sulfamato de ((R)-6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 135	δ 0,92 (t, J = 7,2, 3H), 1,04 (t, J = 7,2, 3H), 1,76~1,88 (m, 4H), 4,43~4,48 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 11,2, 3,2, 1H), 4,89 (s a, 2H), 5,13~5,15 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,8, 1H), 7,09 (d, J = 2,4, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H)
50		sulfamato de ((S)-6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 137	δ 0,92 (t, J = 7,2, 3H), 1,04 (t, J = 7,2, 3H), 1,76~1,88 (m, 4H), 4,43~4,48 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 11,2, 3,2, 1H), 4,89 (s a, 2H), 5,13~5,15 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,8, 1H), 7,09 (d, J = 2,4, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H)
51		sulfamato de (6-cloro-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 139	δ 0,92 (t, J = 7,2, 3H), 1,04 (t, J = 7,2, 3H), 1,76~1,88 (m, 4H), 4,43~4,48 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 11,2, 3,2, 1H), 4,89 (s a, 2H), 5,13~5,15 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,8, 1H), 7,09 (d, J = 2,4, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H)
52		sulfamato de (6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 141	δ 1,45~1,50 (m, 4H), 1,74~1,89 (m, 4H), 4,25~4,30 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 12,0, 3,2, 1H), 4,74 (s a, 2H), 5,05~5,08 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,8, 1H), 7,13~7,18 (m, 2H)
53		sulfamato de (6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 143	δ 1,45~1,5 (m, 4H), 1,74~1,89 (m, 6H), 4,25~4,30 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 12,0, 3,2, 1H), 4,74 (s a, 2H), 5,05~5,08 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,8, 1H), 7,13~7,18 (m, 2H)

54		sulfamato de (6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 146	δ 1,51 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,47 (dd, J = 10,0, 6,0, 1H), 4,61 (dd, J = 12,0, 4,0, 1H), 4,85 (s a, 2H), 5,18~5,21 (m, 1H), 6,86~6,82 (m, 2H), 7,06~6,94 (m, 1H)
55		sulfamato de 2-(6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 159	(DMSO) δ 1,42 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,97~2,05 (m, 1H), 2,42~2,49 (m, 1H), 4,00~4,08 (m, 1H), 4,16~4,22 (m, 1H), 5,02 (dd, J = 2,0, 8,4, 1H), 6,80~6,83 (m, 1H), 7,01~7,06 (m, 1H), 7,13~7,16 (m, 1H), 7,49 (s a, 2H)
56		sulfamato de (7-fluoro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 155	(DMSO) δ 1,26 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,92 (d, J = 6,4, 2H), 3,59 (t, J = 7,4, 1H), 3,98 (dd, J = 6,0, 8,0, 1H), 4,32~4,38 (m, 1H), 7,16~7,21 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 3,0, 9,4, 1H), 7,35 (dd, J = 5,0, 9,0, 1H), 8,13 (s a, 2H)
57		sulfamato de (6-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 162	(DMSO) δ 1,44 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,51~4,32 (m, 1H), 4,64 (d, J = 12,0, 1H), 4,87 (s a, 2H), 5,17 (dd, J = 12,0, 4,0, 1H), 6,63~6,71 (m, 1H), 6,82~2,89 (m, 2H)

Ejemplo 58: Trihidrato de (R)-(((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonyl)amida de sodio



5

A una solución agitada de sulfamato de ((R)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo (Ejemplo 1, 91,3 g, 0,33 mol) en una mezcla de MTBE y IPA (0,91 l, 3:1, v/v) se le añadió una solución acuosa de NaOH 6 N (52 ml, 0,314 mol) a temperatura ambiente y después se agitaron durante 1 h a 0 °C. A la mezcla resultante se le retiró el disolvente. Al residuo concentrado se le añadió IPA (46 ml) a temperatura ambiente y después se agitaron durante 30 min. A la mezcla se le añadió MTBE (867 ml) y después se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. El producto sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar un compuesto del título. (111 g, 85~99 %).

10

Contenido de agua: 15,42 %, 3,0 H₂O, PF: 1° 51~52 °C, 2° 133~135,4 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 4,15 (dd, J = 6,0, 11,2, 1H), 4,33 (dd, J = 2,4, 11,2, 1H), 5,22 (dd, J = 2,4, 6,0, 1H), 6,79 (d, J = 8,0, 1H), 6,98 (t, J = 7,2, 1H), 7,18~7,23 (m, 2H)

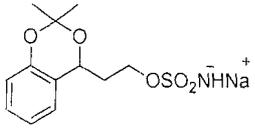
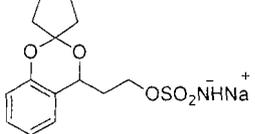
15

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 58, se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos 59 a 69:

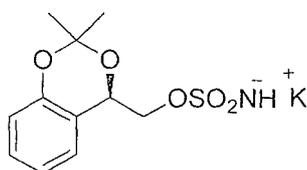
(Tabla 3): Estructura del Ejemplo

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	Materia de partida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO)
59		Trihidrato de (S)-(((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonyl)amida de sodio	Ejemplo 2	δ 1,42 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 4,15 (dd, J = 6,0, 11,2, 1H), 4,33 (dd, J = 2,4, 11,2, 1H), 5,22 (dd, J = 2,4, 6,0, 1H), 6,79 (d, J = 8,0, 1H), 6,98 (t, J = 7,2, 1H), 7,18~7,23 (m, 2H) PF: 51,2~52,2, 135~137 °C

60		Trihidrato de (((2,2-dimetil-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 3	δ 1,42 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 4,15 (dd, $J = 6,0, 11,2$, 1H), 4,33 (dd, $J = 2,4, 11,2$, 1H), 5,22 (dd, $J = 2,4, 6,0$, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,98 (t, $J = 7,2, 1H$), 7,18-7,23 (m, 2H) PF: 81-86, 132-135,6 °C
61		(<i>R</i>)-(((6-cloro-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 46	(CDCl ₃) δ 1,51 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,4 (dd, $J = 12, 2,4$, 1H), 5,27-5,29 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,6, 2,4$, 1H), 7,31 (d, $J = 2$, 1H),
62		(<i>S</i>)-(((6-cloro-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 47	(CDCl ₃) δ 1,51 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,4 (dd, $J = 12, 2,4$, 1H), 5,27-5,29 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,6, 2,4$, 1H), 7,31 (d, $J = 2$, 1H) PF: 133,8-135,3 °C
63		(((6-cloro-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 48	(D ₂ O) δ 1,51 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,4 (dd, $J = 12, 2,4$, 1H), 5,27-5,29 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,6, 2,4$, 1H), 7,31 (d, $J = 2$, 1H), PF: 129,3-132,3 °C
64		(<i>R</i>)-(((4 <i>H</i> -spiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 7	δ 1,67-1,76 (m, 5H), 1,87-2,05 (m, 3H), 4,26 (dd, $J = 4,8, 6,0$ 1H), 4,44 (dd, $J = 2,8, 8,4$ 1H), 5,26 (dd, $J = 2,8, 3,2$, 1H), 6,84 (d, $J = 7,2, 1H$), 6,97 (dt, $J = 1,0, 7,4$, 1H), 7,23 (m, 2H), PF: 132,9-134,9 °C
65		(<i>S</i>)-(((4 <i>H</i> -spiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 8	δ 1,67-1,76 (m, 5H), 1,87-2,05 (m, 3H), 4,26 (dd, $J = 4,8, 6,0$ 1H), 4,44 (dd, $J = 2,8, 8,4$ 1H), 5,26 (dd, $J = 2,8, 3,2$, 1H), 6,84 (d, $J = 7,2, 1H$), 6,97 (dt, $J = 1,0, 7,4$, 1H), 7,23 (m, 2H), PF: 121,2-131,9 °C
66		(((4 <i>H</i> -spiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 9	δ 1,67-1,76 (m, 5H), 1,87-2,05 (m, 3H), 4,26 (dd, $J = 4,8, 6,0$ 1H), 4,44 (dd, $J = 2,8, 8,4$ 1H), 5,26 (dd, $J = 2,8, 3,2$, 1H), 6,84 (d, $J = 7,2, 1H$), 6,97 (dt, $J = 1,0, 7,4$, 1H), 7,23 (m, 2H), PF: 145,5-148,9 °C
67		(((6-cloro-(4 <i>H</i> -spiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 52	(CDCl ₃) δ 1,59-1,78 (m, 5H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 4,12-4,16 (m, 1H), 4,30 (dd, $J = 11,4, 2,4$, 1H), 5,20-5,22 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), PF: 68,6-72,3 °C

68		((2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 13	(D ₂ O) δ 1,54 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,05~2,15 (m, 1H), 2,45~2,56 (m, 1H), 4,05~4,14 (m, 1H), 4,15~4,24 (m, 1H), 5,23~5,29 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,40, 1H), 7,09 (t, J = 7,40, 1H), 7,30 (t, J = 7,00, 1H)
69		((2-(4H-spiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etoxi)sulfonil)amida de sodio	Ejemplo 15	(D ₂ O) δ 1,69~2,12 (m, 9H), 2,46~2,57 (m, 1H), 4,07~4,16 (m, 1H), 4,16~4,25 (m, 1H), 5,29 (c, J = 4,00 1H), 6,92 (c, J = 8,40, 1H), 7,10 (t, J = 7,60, 1H), 7,29 (c, J = 7,47, 1H)

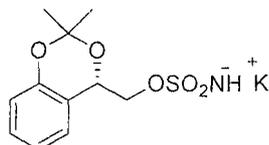
Ejemplo 70: (R)-(((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio



5 A un matraz de 250 ml, se le añadieron hidróxido de potasio (0,66 g, 11,7 mmol) y etanol (32 ml). Se añadió sulfamato de ((R)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo (Ejemplo 1, 3,2 g, 11,7 mmol) a TA. Los reactivos se agitaron durante 1 h y después se evaporaron a presión reducida. Se añadieron metil-terc-butil éter (64 ml) y H₂O (0,26 ml) y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. Se formó un sólido y se filtró y se lavó con metil-terc-butil éter para obtener el compuesto del título (2,8 g, 85 %). pf 156,5~158,1 °C.

10 RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 1,56 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 4,27~4,31 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 11,4, 2,4, 1H), 5,35~5,37 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,6, 1H), 7,08~7,13 (m, 1H), 7,31~7,34 (m, 2H).

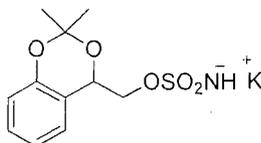
15 Ejemplo 71: (S)-(((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio



20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo 70, excepto porque se usó ((S)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxisulfonil)amida (Ejemplo 2) en lugar de sulfamato de ((R)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo (Ejemplo 1), para obtener el compuesto del título (5,1 g, 80~95 %); pf: 153~156 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 6,4, 10,8, 1H), 4,08 (dd, J = 3,6, 10,8, 1H), 5,06~5,16 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,92 (t, J = 1,6, 1H), 7,16 (t, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)

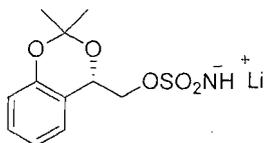
25 Ejemplo 72: (((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo 70, excepto porque se usó 2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxisulfonil)amida (Ejemplo 3) en lugar de sulfamato de ((R)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo (Ejemplo 1), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 80~95 %)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 5,6, 12,0, 1H), 4,13 (dd, J = 3,6, 10,8, 1H), 5,07~5,10 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,91 (t, J = 7,6, 1H), 7,17 (t, J = 8,0, 1H), 7,26 (d, J = 7,6, 1H)

Ejemplo 73: (S)-(((2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de litio



- 5 A un matraz, se le añadió n-butir-litio (2,9 ml de 2,0 M en hexano, 5,8 mmol) lentamente a una solución de sulfamato de sulfamato de ((S)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo (Ejemplo 2, 1,6 g, 5,8 mmol) en THF a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido se recogió por filtración y se secó, para obtener el compuesto del título (1,8 g, 75~90 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 6,4, 10,8, 1H), 4,09 (dd, J = 3,6, 10,8, 1H), 5,06~5,08 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,91 (t, J = 7,6, 1H), 7,17 (t, J = 7,6, 1H), 7,26 (d, J = 8,0, 1H)

Ejemplo Experimental 1: Evaluación de la actividad antialodínica en modelo de dolor inflamatorio inducido por Adyuvante de Freund completo (AFC).

- 15 Se habituaron ratas machos Sprague-Dawley (200~220 g, Nara Bio, Corea) durante 1 semana antes de la cirugía y se les permitió acceso libre a comida y agua durante toda la experimentación. Se mantuvieron la temperatura y la humedad de la sala a 24 ± 2 °C y 50 ± 10 %, respectivamente.

- 20 Se indujo dolor inflamatorio inducido por AFC mediante el procedimiento de Nagakura et al. (2003) y Gregory P. et al. (2010), con modificaciones menores. Se inyectó AFC (Sigma, EE.UU.) en la cara plantar izquierda con un volumen de 100 ul con anestesia gaseosa con isoflurano y NO₂ con una relación de flujo 4:4. A los controles con tratamiento simulado se les inyectaron 100 ul de solución salina y la preparación de los controles de vehículo fue idéntica a la del grupo tratado con compuesto, excepto por la administración de vehículos sin compuesto en el grupo de control de vehículo.

- 25 Se evaluó la sensibilidad táctil (alodinia mecánica) usando monofilamentos de von Frey, antes y después del tratamiento y los animales se incluyeron en el estudio solo si el valor umbral de retirada era inferior a 4 g. Una semana después de la cirugía, los animales infundidos con AFC (n = 4~6), los animales con operación simulada (n = 12) y los animales operados con vehículo (n = 17) se sometieron a ensayo para determinar la sensibilidad táctil con monofilamentos de von Frey, con 3 ensayos para cada animal. Todos los animales se colocaron en una cámara de malla de acero inoxidable y se habituaron durante 30 minutos en la jaula de ensayo. La sensibilidad táctil para la pata trasera ipsilateral se midió usando el método de arriba y abajo (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g) en 3 ensayos. Al ensayo de sensibilidad táctil le siguió el método de Dixon (Dixon, 1980). El umbral de retirada de la pata del 50 % para cada pata se calculó usando la siguiente fórmula: [Xu] log = [vFr] log + ky donde [vFr] es la fuerza del último von Frey utilizado, k = 0,2249, que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey e y es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de Von Frey más alto (15 g), a la pata se le asignaba un valor de 18,4 g.

- 40 El efecto antialodínico del compuesto de Ejemplo se evaluó a las dosis de 10, 30 y 60 mg/kg (n = 4~6) y se administraron por vía intraperitoneal en un volumen de 5 ul/g de peso corporal en un vehículo de PEG al 30 % (v/v). El ensayo se realizó en el tiempo máximo de eficacia (0,5 horas) después de la administración del compuesto.

- 45 Se calcularon los valores relativos en comparación con el tratamiento simulado (% de control) y se muestran en la Tabla 4, que muestra un efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en el modelo de dolor inducido por AFC en ratas.

(Tabla 4) Efecto antialodínico del compuesto de los Ejemplos en el modelo de dolor inducida por AFC

N.º de ejemplo	Modelo de AFC: DE50 mg/kg
2	18,8 (0,5 h)
6	#50 (64,6 %, 0,5 h)
8	#50 (74,8 %, 0,5 h)
10	#25 (37,2 %, 0,5 h)
16	#50 (38,9 %, 0,5 h)
18	#50 (91,7 %, 0,5 h)
20	#50 (69,0 %, 0,5 h)
26	#50 (34,2 %, 0,5 h)
29	#25 (43,9 %, 0,5 h)
32	#50 (51,9 %, 0,5 h)
35	#50 (15,5 %, 0,5 h)

45	#50 (33,1 %, 0,5 h)
46	#50 (36,4 %, 0,5 h)
47	#50 (100 %, 0,5 h)
48	#50 (21,7 %, 0,5 h)
51	#50 (23,3 %, 0,5 h)
53	#25 (57,3 %, 0,5 h)
54	#25 (82,9 %, 0,5 h)
57	#25 (39,1 %, 0,5 h)
58	23,3 (0,5 h)
59	20,2 (0,5 h)
60	25,0 (1 h)
63	#25 (16,9 %)
65	89,1 (0,5 h)
70	#25 (10,5 %, 0,5 h)
71	#25 (24,7 %)
72	#50 (67,1 %, 0,5 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) en comparación con el del grupo tratado con control con vehículo solamente	

Ejemplo Experimental 2: Evaluación de la actividad antialodínica en el modelo de Chung.

5 Se habituaron ratas machos Sprague-Dawley (200-220 g, Nara Bio, Corea) durante 1 semana antes de la cirugía y se les permitió acceso libre a comida y agua durante toda la experimentación. Se mantuvieron la temperatura y la humedad de la sala a 24 ± 2 °C y 50 ± 10 %, respectivamente. El modelo de cirugía neuropática (LNE, ligadura de nervio espinal) se realizó como se describe en Kim y Chung (1992). Brevemente, se puso un animal en anestesia gaseosa con isoflurano y NO₂ con una relación de flujo de 4:4. Los nervios espinales lumbares izquierdos L5 y L6 se aislaron y se ligaron fuertemente con hilo de seda 4-0. La herida se trató con una solución antibiótica de gentamicina (4 mg/kg, 4 ul/g de peso corporal) y el músculo herido se cerró con hilo 4/0 de cromo Catgut® y la piel se cerró con hilo 4/0 Dafilon. Los controles de tratamiento simulado se prepararon de la misma manera exponiéndose los nervios espinales, pero sin ligadura de los nervios L5 y L6. La preparación de los controles de vehículo fue idéntica a la del grupo tratado con compuesto, excepto por la administración de vehículos sin compuesto en el grupo de control de vehículo.

15 Se evaluó la sensibilidad táctil (alodinia mecánica) usando monofilamentos de von Frey, antes y después del tratamiento y los animales se incluyeron en el estudio solo si el valor umbral de retirada era inferior a 4 g. Una semana después de la cirugía, los animales operados por LNE (n = 4~6), los animales con operación simulada (n = 4~10) y los animales operados con vehículo (n = 4~13) se sometieron a ensayo para determinar la sensibilidad táctil con monofilamentos de von Frey, con 3 ensayos para cada animal. Todos los animales se colocaron en una cámara de malla de acero inoxidable y se habituaron durante 30 minutos en la jaula de ensayo. La sensibilidad táctil para la pata trasera ipsilateral se midió usando el método de arriba y abajo (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g) en 3 ensayos. Al ensayo de sensibilidad táctil le siguió el método de Dixon (Dixon, 1980). El umbral de retirada de la pata del 50 % para cada pata se calculó usando la siguiente fórmula: $[Xu] \log = [vFr] \log + ky$ donde $[vFr]$ es la fuerza del último von Frey utilizado, $k = 0,2249$, que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey e y es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de Von Frey más alto (15 g), a la pata se le asignaba un valor de 18,4 g.

30 Todos los animales se mantuvieron en ayunas durante 18 h antes de la administración de los compuestos. El efecto antialodínico de los compuestos se evaluó a las diversas dosis (n = 5~6), administradas por vía oral en un volumen de 5 ul/g de peso corporal en un vehículo de PEG 400 al 30 % (v/v) (Ejemplo 7) o Tween 80 al 20 % (v/v) (Ejemplos 5 y 6) o solución salina. El ensayo se realizó en el tiempo máximo de eficacia (1 h) después de la administración del compuesto.

35 Se calcularon los valores relativos en comparación con el tratamiento simulado (% de control) y se muestran en la Tabla 5, que muestra un efecto antialodínico de los compuestos de ensayo en el modelo de LNE en ratas.

(Tabla 5) Efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en el modelo LNE

N.º de ejemplo	Modelo de LNE: DE50 mg/kg
1	9,9 (1 h)
2	4,5 (1h)
3	#3,5 (35,0 %, 0,5 h)
11	#3,5 (18,6 %)

12	#3,5 (18,7 %, 1 h)
14	#3,5 (37,9 %)
17	#3,5 (16,8 %, 0,5 h)
19	#3,5 (33,3 %)
58	8,9 (1 h)
59	4,5 (1 h)
60	3,5 (1 h)
61	#3,5 (20,9 %)
62	#3,5 (32,6 %)
63	#3,5 (32,9 %)
64	#3,5 (22,5 %)
65	3,4 (0,5 h)
66	#3,5 (59,5 %, 0,5 h)
67	#3,5 (49,1 %)
68	#3,5 (25,0 %, 0,5 h)
70	#3,5 (46,7 %, 1 h)
71	#3,5 (15,9 %, 0,5 h)
73	#3,5 (13,5 %, 0,5 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) en comparación con el del grupo tratado con control con vehículo solamente	

Ejemplo Experimental 3: ensayo de retorcimiento

5 Para examinar el efecto del alivio del dolor de los compuestos derivados de sulfamato, se realizó un ensayo de retorcimiento refiriéndose a Fischer, L.G. et al. (2008).

10 Se habituaron ratones ICR (machos, 24~28 g; Orient Bio, Corea) antes del ensayo en la sala de ensayo durante 1 hora. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 2 h antes de la administración de los compuestos. Cada uno de los compuestos 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 se administró por vía oral a la dosis de 20 mg/kg, 10 ul/g de peso corporal (n = 3~5/grupo). Todos los compuestos se disolvieron en un vehículo de PEG 400 al 30 % (v/v) (v/v) o Tween 80 al 20 %. El grupo de control se trató con el vehículo sin compuestos.

15 Una hora después de la administración de los compuestos, se inyectó ácido acético al 0,6 % en una dosis de 10 ul/g de peso corporal en los ratones. Los animales se habituaron en la jaula durante 5 min. 5 min después de la habituación, se contó el número de retorcimientos (constricción abdominal) durante 15 minutos refiriéndose a Korzeniewska-Rybicka, I. et al. (1998) y se comparó con el del control.

Se calcularon los valores relativos en comparación con el control (% de control) y se muestran en la Tabla 6

20 (Tabla 6) Efecto del compuesto de los ejemplos en el ensayo de retorcimiento.

N.º de ejemplo	Ensayo de retorcimiento: DE50 mg/kg
1	56,8 (0,25 h)
2	152,5 (1 h)
3	#80 (63,9 %, 0,5 h)
59	81,4 (0,5 h)
60	21,0 (0,5 h)
65	55,1 (0,5 h)
70	#80 (29,1 %, 1 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) en comparación con el del grupo tratado con control con vehículo solamente	

Ejemplo Experimental 4: Evaluación de la actividad antialodínica en el modelo de dolor inducido por dolor postoperatorio.

25 Se usaron ratas machos Sprague-Dawley (Orient Bio, Corea), de 300-320 g, un total de 201 ratas (detalles en la Tabla 7). Las ratas se habituaron al menos 3 días antes de la cirugía y tuvieron acceso libre a comida y agua (la temperatura y la humedad ambientales se mantuvieron a 24 ± 2 °C y al 50 ± 10 %, respectivamente). El proceso de realización de la cirugía del modelo de postoperación se adaptó de Brennan et al (1996). Al principio, las ratas con alodinia (valor umbral inferior a 8 g) se excluyeron del pre-ensayo de von Frey. Durante la cirugía postoperación, las ratas se anestesiaron con anestesia gaseosos con isoflurano al 2 %. Las ratas se colocaron boca abajo en una placa fijada a 37 °C para evitar la hipotermia. La cara plantar ipsilateral (lado izquierdo) de la pata trasera se preparó de

30

una manera estéril con una solución de povidona yodada al 10 %. Se hizo una incisión longitudinal (1 cm) (Figura 2-A) con una cuchilla (número 11) a través de la piel y la fascia de la cara plantar ipsilateral del pie, comenzando 0,5 cm por debajo del borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos de los pies. Los músculos plantares de la rata se elevaron y se les hizo una incisión longitudinal (Figura 2-B). Después de la hemostasia con una ligera presión, la piel se opuso con 2 suturas de colchonero (Dafilon 4-0) (Figura 2-C). El sitio de la herida se cubrió con una gasa con solución de povidona yodada al 10 % y se inyectó con antibióticos (gentamicina, 8 mg/kg, vía intraperitoneal). Las suturas se retiraron con anestesia con halotano aproximadamente 30 horas después, al final del día postoperatorio 1.

Después de 2-3 días de recuperación, se seleccionaron las ratas con una buena respuesta (umbral inferior a 4 g) en el pre-ensayo de von Frey. De acuerdo con esta respuesta, se hicieron tres grupos con cada grupo que tenía respuestas promedio iguales: Grupo 1, post-operación y tratado con fármaco; Grupo 2, post-operación y tratado con vehículo; Grupo 3, no post-operación y tratado con vehículo. En este estudio, el Grupo 3 fue el grupo de control simulado (positivo). El grupo 2 se usó para comprobar posibles fallos para generar el dolor postoperatorio.

Para la medida de la eficacia, al valor umbral del grupo C se le asignó una eficacia del 100 % y el porcentaje de los valores umbral del grupo A en comparación con el grupo C (para cada nivel de dosis diferente) se calculó como las eficacias. Basándose en estos valores de eficacia, la DE50 se calculó usando un ajuste logarítmico. Si no había una DE50 clara, entonces, se marcó la eficacia en porcentaje a la dosis más alta sometida a ensayo o mayor que la dosis más alta sometida a ensayo.

Para el ensayo de umbral de dolor, todos los animales se colocaron en una cámara de malla de acero inoxidable y se habituaron durante 30 minutos en la caja de ensayo. La sensibilidad táctil de la pata trasera ipsilateral se midió usando el método de arriba y abajo (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g) usando 3 ensayos. Al ensayo de sensibilidad táctil le siguió el método de Dixon (Dixon, 1980). El umbral de retirada de la pata del 50 % para cada pata se calculó usando la siguiente fórmula: $[Xu] \log = [vFr] \log + ky$, donde $[vFr]$ es la fuerza del último filamento de von Frey utilizado, $k = 0,2249$, que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey y que es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada y Xu que es el valor umbral (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de Von Frey más alto (15 g), a la pata se le asignaba un valor de 18,4.

Los fármacos se disolvieron en PEG400 al 30 %, para el ejemplo 60, solución salina al 0,9 % para pregabalina, Tween80 al 20 % para Tylenol, solución salina al 0,9 % para topiramato. Estos vehículos se seleccionaron dependiendo de la solubilidad del compuesto. La inyección intraperitoneal (5 µl/g) se realizó para todos los fármacos.

Se calcularon valores relativos en comparación con los de tratamiento simulado (% de control) y se muestran en la Tabla 8, que muestran un efecto antialodínico de los compuestos de los ejemplos en el modelo de dolor inducido por post-operación en ratas.

Tabla 7. Número de animales utilizados en este estudio

Grupo	Ejemplo 60	Pregabalina	Tylenol	Topiramato
A Post-operatorio y tratado con fármaco	35	18	18	6
B Post-operatorio y tratado con vehículo	36	18	18	6
C Tratamiento simulado	24	6	12	4

La línea temporal experimental global se representa en la Figura 1 y se explican procedimientos más detallados en las siguientes secciones.

(Tabla 8) Efecto antialodínico de los compuestos de los ejemplos en el modelo de dolor inducido por post-operación

N.º de ejemplo	Post-operación: DE50 mg/kg
2	14,9 (0,5 h)
58	19,4 (0,5 h)
59	10,9 (0,5 h)
60	18,9 (0,5 h)
63	#18,9 (26,6 %)
65	31,8 (0,5 h)
70	#18,9 (22,0 %, 0,5 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) en comparación con el del control tratado con vehículo solamente	

Ejemplo Experimental 5: Evaluación de la actividad antialodínica en el modelo de dolor diabético inducido por estreptozotocina (STZ).

Se habituaron ratas machos Sprague-Dawley (200-220 g, Nara Bio, Corea) durante 1 semana antes de la cirugía y

se les permitió acceso libre a comida y agua durante toda la experimentación. La temperatura y la humedad ambientales se mantuvieron a 24 ± 2 °C y al 50 ± 10 %, respectivamente.

5 El modelo de dolor diabético inducido por STZ se estableció con un método modificado de Rakieten et al. (1963) y Bertrand Aubel et al. (2004). Todos los animales se mantuvieron en ayunas durante 4 a 6 horas antes de la inyección de STZ. Se disolvió STZ (Sigma, EE.UU.) en tampón de citrato de sodio 20 mM, pH 5,5 (Sigma, EE.UU.) y se inyectó por vía intraperitoneal a 75 mg/kg, 4 ul/g de peso corporal en las ratas. Los controles de tratamiento simulado se inyectaron con el mismo volumen de tampón de citrato de sodio 20 mM, pH 5,5 y los controles de vehículo fueron idénticos al modelo de STZ, excepto para la administración de vehículos sin tratamiento. A las ratas
10 se les suministró agua con sacarosa al 10 % durante 2 días para proteger contra la hipoglucemia repentina. 3 días más tarde, la inducción de la diabetes se comprobó mediante la medición de los niveles de glucosa en sangre de la vena de la cola con un medidor de glucosa en sangre. (LifeScan OneTouch Ultra, EE.UU.). Si la glucosa en sangre no era >300 mg/dl durante 72 h, la rata se excluía del grupo diabético.

15 Se evaluó la sensibilidad táctil (alodinia mecánica) usando monofilamentos de von Frey, antes y después del tratamiento con los compuestos de los Ejemplos y los animales se incluyeron en el estudio solo si el valor umbral de retirada era inferior a 4 g. Una semana después de la cirugía, los animales diabéticos (n = 6), los controles de tratamiento simulado (n = 12) y los controles de vehículo (n = 18) se sometieron a ensayo para determinar la sensibilidad táctil con monofilamentos de von Frey, con 3 ensayos para cada animal. Todos los animales se
20 colocaron en una cámara de malla de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la jaula de ensayo. La sensibilidad táctil para la pata trasera ipsilateral se midió usando el método de arriba y abajo (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g) en 3 ensayos. Al ensayo de sensibilidad táctil le siguió el método de Dixon (Dixon, 1980). El umbral de retirada de la pata del 50 % para cada pata se calculó usando la siguiente fórmula: $[Xu] \log = [vFr] \log + ky$ donde $[vFr]$ es la fuerza del último von Frey utilizado, $k = 0,2249$, que es el
25 intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey e y es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de Von Frey más alto (15 g), a la pata se le asignaba un valor de 18,4 g.

30 El efecto antialodínico de los compuestos de los ejemplos se evaluó a las dosis de 10, 30 y 60 mg/kg (n = 6), administradas por vía intraperitoneal en un volumen de 5 ul/g de peso corporal en un vehículo de PEG al 30 % (v/v). El ensayo se realizó en el tiempo máximo de eficacia (0,5 horas) después de la administración del compuesto.

35 Se calcularon los valores relativos en comparación con el tratamiento simulado (% de control) y se muestran en la Tabla 9, que muestra un efecto antialodínico de los compuestos de los ejemplos en el modelo de dolor inducido por STZ en ratas.

(Tabla 9) Efecto antialodínico de los compuestos de los ejemplos en el modelo de dolor inducido por STZ

N.º de ejemplo	Modelo de STZ: DE50 mg/kg
2	27,4 (0,5 h)
60	16,1 (0,5 h)
65	#100 (25,7 %, 0,5 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) en comparación con el del grupo de control tratado con vehículo solamente	

40 Ejemplo Experimental 6: Ensayo de placa caliente

Para examinar el efecto del alivio del dolor de los compuestos derivados de sulfamato, se realizó un ensayo de placa caliente refiriéndose a *Current Protocols in Neuroscience; Behavioral Neuroscience Unit 8.9*.

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

50 0,5 h después de la administración de los compuestos, los ratones se pusieron sobre una placa caliente precalentada a 55 ± 1 °C (Hu, X. et al, 2008) y, después, se midió la latencia de retirada (tiempo de corte: 30 s) hasta el punto en que cada ratón sacaba una pata fuera de la placa, se sacudía, se lamía una pata o pata trasera o saltaba de la placa. Se calcularon los valores relativos en comparación con el control (% de control) y se muestran en la
55 Tabla 10.

(Tabla 10) Efecto de los compuestos de los ejemplos en el ensayo de placa caliente.

N.º de ejemplo	Ensayo de placa caliente: DE50 mg/kg
2	169,5 (0,5 h)
60	#170 (196,2 %)
# la concentración administrada y el efecto (%) en comparación con el del grupo de control tratado con vehículo solamente	

Ejemplo Experimental 7: Evaluación de antialodínica la actividad en el modelo de dolor inducido por vincristina.

5 Se habituaron ratas machos Sprague-Dawley (300-320 g, Nara Bio, Corea) durante 1 semana antes de la cirugía y se les permitió acceso libre a comida y agua durante toda la experimentación. La temperatura y la humedad ambientales se mantuvieron a 24 ± 2 °C y al 50 ± 10 %, respectivamente.

10 El modelo de dolor inducido por vincristina se estableció mediante el procedimiento de Natsuko et al. (2001), con modificaciones menores. Se infundió vincristina por vía intravenosa de forma continua durante 14 días usando una mini-bomba osmótica como se indica a continuación: se diluyó solución de sulfato de vincristina (Hospira, Australia) con solución salina al 0,9 % a una dosis final de 30 ug/kg. Las bombas (Alzet Modelo 2002, EE.UU.) se llenaron con la solución de vincristina y se cebaron mediante incubación a 37 °C durante 4 h antes de la infusión. Brevemente, los animales se pusieron en anestesia gaseosa con isoflurano y NO₂ con una relación de flujo de 4:4. Un catéter hecho de tubo PE-60 se insertó en una vena yugular externa en la rata. Los controles de tratamiento simulado se prepararon de la misma manera, con la vena yugular externa expuesta, pero no cortada. La preparación de los controles de vehículo fue idéntica a la del grupo tratado con compuesto, excepto por la administración de vehículos sin compuesto en el grupo de control de vehículo.

20 Se evaluó la sensibilidad táctil (alodinia mecánica) usando monofilamentos de von Frey, antes y después del tratamiento, y los animales se incluyeron en el estudio solo si el valor umbral de retirada era inferior a 4 g. Una semana después de la cirugía, los animales infundidos con vincristina (n = 6), los animales operados con tratamiento simulado (n = 12) y animales operados con vehículo (n = 18) se sometieron a ensayo para determinar la sensibilidad táctil con monofilamentos de von Frey, con 3 ensayos para cada animal. Todos los animales se colocaron en una cámara de malla de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la jaula de ensayo. La sensibilidad táctil para la pata trasera ipsilateral se midió usando el método de arriba y abajo (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g) en 3 ensayos. Al ensayo de sensibilidad táctil le siguió el método de Dixon (Dixon, 1980). El umbral de retirada de la pata del 50 % para cada pata se calculó usando la siguiente fórmula: $[Xu] \log = [vFr] \log + ky$ donde $[vFr]$ es la fuerza del último von Frey utilizado, $k = 0,2249$, que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey e y es un valor que depende del patrón de las respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondía al pelo de Von Frey más alto (15 g), a la pata se le asignaba un valor de 18,4 g.

35 El efecto antialodínico de los compuestos de los ejemplos se evaluó a las dosis de 1, 5 y 10 mg/kg (n = 6), administradas por vía intraperitoneal en un volumen de 5 ul/g de peso corporal en un vehículo de PEG al 30 % (v/v). El ensayo se realizó en el tiempo máximo de eficacia (0,5 horas) después de la administración del compuesto.

40 Los valores relativos en comparación con el tratamiento simulado (% de control) se calcularon y se muestran en la Tabla 11, que muestra un efecto antialodínico de los compuestos de los ejemplos en el modelo de dolor inducido por vincristina en ratas.

(Tabla 11) Efecto antialodínico de los compuestos de los ejemplos en el modelo de dolor inducido por vincristina

N.º de ejemplo	Modelo de vincristina: DE50 mg/kg
58	6,2 (0,5 h)
59	2,6 (0,5 h)
60	2,4 (0,5 h)
65	8,2 (0,5 h)
70	#2,4 (36,2 %, 0,5 h)
71	#2,4 (96,2 %)
# la concentración administrada y el efecto (%) en comparación con el del control tratado con vehículo solamente	

[Análisis estadístico]

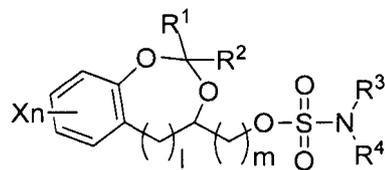
45 Los resultados obtenidos se muestran como la media \pm el etm. La diferencia entre los grupos se analizó estadísticamente mediante ANOVA y, después, se examinó adicionalmente mediante el ensayo de Dunnett o el ensayo de Bonferroni. Si p era inferior a 0,05, se determinaba que la diferencia entre los grupos tenía significación estadística.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



5

en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcóxicarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno;

10 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅ y grupo arilo C₆-C₁₀, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y
l, m y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 4.

15

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde X es H, OMe, Cl, F o I; y n es un número entero entre 1-4.

20

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde l o m son cada uno independientemente un número entero 0 o 1.

25

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente metilo, etilo, isopropilo o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

30

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

35

6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

X es cloro, flúor, yodo, bromo, metoxi o H;

n es un número entero entre 1-4;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo;

l y m son cada uno independientemente un número entero entre 0, 1 o 2.

40

7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

Sulfamato de ((R)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo

Sulfamato de ((S)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo

Sulfamato de (2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo

45

Sulfamato de ((R)-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo

Sulfamato de ((S)-2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo

Sulfamato de (2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)metilo

Sulfamato de ((R)-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo

Sulfamato de ((S)-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo

Sulfamato de (4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo

50

Sulfamato de ((R)-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo

Sulfamato de ((S)-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo

Sulfamato de (4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo

Sulfamato de 2-(2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo

Sulfamato de 2-(2,2-dietil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-il)etilo

55

Sulfamato de 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo

Sulfamato de 2-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo

Sulfamato de (2,2-dimetil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo

Sulfamato de (2,2-dietil-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]dioxepin-4-il)metilo

- Sulfamato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo
 Sulfamato de (4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo
 Sulfamato de 2-(2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)etilo
 Sulfamato de 2-(2,2-dietil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)etilo
 5 Sulfamato de 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo
 Sulfamato de 2-(4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo
 Sulfamato de ((R)-8-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de ((S)-8-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de (8-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 10 Sulfamato de ((R)-8-cloro-2,2-dietil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de ((S)-8-cloro-2,2-dietil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de (8-cloro-2,2-dietil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de ((R)-8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo
 Sulfamato de ((S)-8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo
 15 Sulfamato de (8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo
 Sulfamato de ((R)-8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo
 Sulfamato de ((S)-8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo
 Sulfamato de (8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo
 Sulfamato de 2-(8-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)etilo
 20 Sulfamato de 2-(8-cloro-2,2-dietil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)etilo
 Sulfamato de 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo
 Sulfamato de 2-(8-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo
 Sulfamato de 2-(9-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)etilo
 Sulfamato de 2-(9-cloro-2,2-dietil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)etilo
 25 Sulfamato de 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etilo
 Sulfamato de 2-(9-cloro-4,5-dihidroespiro[benzo[d][1,3]dioxepina-2,1'-ciclohexan]-4-il)etilo
 Sulfamato de (7-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de ((R)-6-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de ((S)-6-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 30 Sulfamato de (6-cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de ((R)-6-cloro-2,2-dietil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de ((S)-6-cloro-2,2-dietil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de (6-cloro-2,2-dietil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de (6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metilo
 35 Sulfamato de (6-cloro-4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclohexan]-4-il)metilo
 Sulfamato de (6-fluoro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 Sulfamato de 2-(6-fluoro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)etilo
 Sulfamato de (7-fluoro-2,2-dimetil-4,5-dihidrobencod[1,3]dioxepin-4-il)metilo
 Sulfamato de (6-metoxi-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metilo
 40 Trihidrato de (R)-(((2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 Trihidrato de (S)-(((2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 Trihidrato de (((2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 (R)-(((6-Cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 (S)-(((6-Cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 45 ((6-Cloro-2,2-dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 (R)-(((4H-Espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 (S)-(((4H-Espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 (((4H-Espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 ((6-Cloro-(4H-espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio
 50 ((2-(2,2-Dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)etoxi)sulfonil)amida de sodio
 ((2-(4H-Espiro[benzo[d][1,3]dioxina-2,1'-ciclopentan]-4-il)etoxi)sulfonil)amida de sodio
 (R)-(((2,2-Dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio
 (S)-(((2,2-Dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio
 55 ((2,2-Dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de potasio
 (S)-(((2,2-Dimetil-4H-bencod[1,3]dioxin-4-il)metoxi)sulfonil)amida de litio

8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 7, en donde el compuesto está en forma de un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

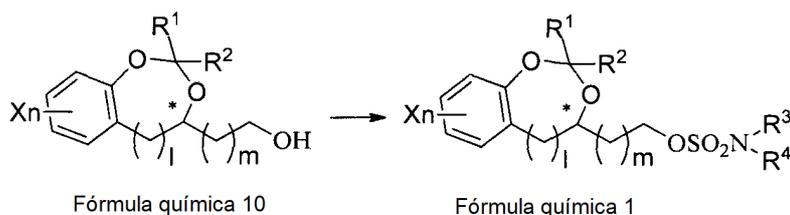
9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 para su uso en el alivio o el tratamiento del dolor.

10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el dolor es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en dolor nociceptivo, dolor psicógeno, dolor inflamatorio y dolor patológico.

11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el dolor es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en dolor neuropático, dolor por cáncer, dolor postoperatorio, dolor por neuralgia del trigémino, dolor idiopático, dolor neuropático diabético y migraña.

5 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el alivio o el tratamiento del dolor.

10 13. Un proceso de la preparación de un compuesto de Fórmula Química 1, que comprende la etapa de realizar una sulfamoiación de un compuesto de Fórmula Química 10 haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula Química 10 con un reactivo de sulfamoiación, para producir un compuesto de sulfamato de Fórmula Química 1:

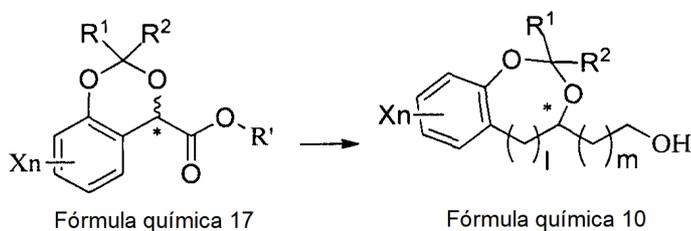


15 en las que X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcoxicarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno;

16 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅ y grupo arilo C₆-C₁₀, o R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂;

20 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y l, m y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 4.

25 14. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, que comprende adicionalmente la etapa de realizar una reacción de reducción de un compuesto de éster de Fórmula Química 17 mediante el uso de un agente reductor en una condición básica, para producir el compuesto de Fórmula química 10:

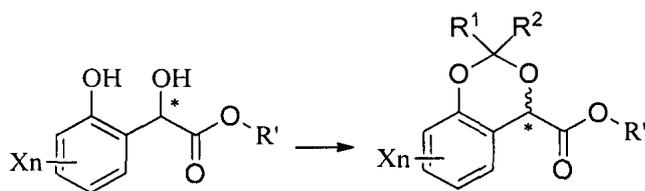


30 en las que X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcoxicarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno;

35 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅ y grupo arilo C₆-C₁₀, o R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂;

40 R' es alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₁₂, alquil C₁-C₅-arilo C₆-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀, en donde cualquiera de dichos alquilo, cicloalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcoxicarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno; y n es un número entero de 0 a 4.

15. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, que comprende adicionalmente la etapa de realizar una ciclación de un compuesto de diol de Fórmula Química 16 mediante el uso de un compuesto de cetona o un compuesto de alcoxi en una condición ácida, para producir el compuesto de Fórmula química 17:



Fórmula química 16

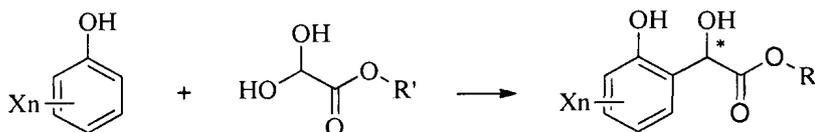
Fórmula química 17

en las que X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcocarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅ y grupo arilo C₆-C₁₀, o R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂;

R' es alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₁₂, alquil C₁-C₅-arilo C₆-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀, en donde cualquiera de dichos alquilo, cicloalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcocarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno; y n es un número entero de 0 a 4.

16. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 15, que comprende adicionalmente la etapa de realizar una reacción de adición de un compuesto de éster de alcohol de Fórmula Química 15 mediante el uso de un compuesto de fenol de fórmula 14 en una condición ácida, para producir el compuesto de Fórmula química 16:



Fórmula química 14

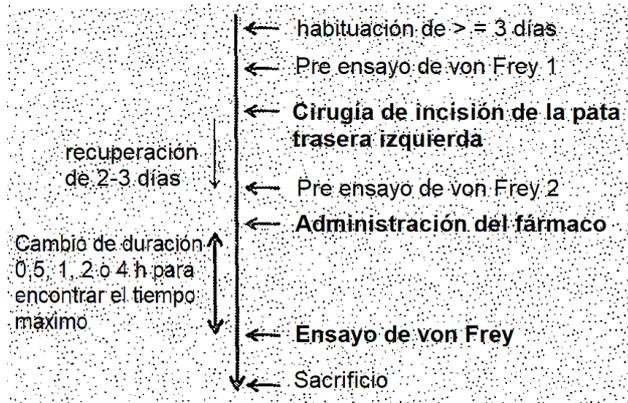
Fórmula química 15

Fórmula química 16

en las que X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcocarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno;

R' es alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₁₂, alquil C₁-C₅-arilo C₆-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀, en donde cualquiera de dichos alquilo, cicloalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcocarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno; y n es un número entero de 0 a 4.

[Figura 1]



[Figura 2]

