

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 928**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/357** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 317/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014 PCT/KR2014/012261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15088273**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14868861 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3079685**

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

30 Prioridad:

**12.12.2013 US 201361915046 P**  
**12.12.2013 US 201361915047 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.03.2019**

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:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 704 928 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 alivio del dolor

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos derivados de sulfamato y a una composición para tratar y/o aliviar el 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 tratar o aliviar el dolor que contienen un compuesto derivado de sulfamato y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Además, la presente descripción se refiere a un método para tratar o aliviar el dolor que comprende administrar un compuesto derivado de sulfamato en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que necesita tratar o aliviar el 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 gran número de días de trabajo perdidos por año.

20 El dolor es una sensación desagradable producida a menudo por estímulos intensos o perjudiciales, tales como darse un golpe en un dedo del pie, quemarse un dedo de la mano, poner alcohol en un corte y golpear el hueso de la risa. La definición ampliamente usada de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor dice: "El dolor es una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño en los tejidos real o potencial, o descrito en términos de dicho daño". El dolor motiva al individuo a retirarse de situaciones dañinas, proteger una parte del cuerpo dañada mientras se cura y evitar experiencias similares en el futuro. La mayoría del dolor se soluciona de inmediato una vez que se elimina el estímulo doloroso y el cuerpo se ha curado, pero a veces el dolor persiste a pesar de eliminar el estímulo y la curación aparente del cuerpo; y a veces el dolor surge en ausencia de estímulo, daño o enfermedad.

30 El dolor es la razón más común de consulta médica. Es un síntoma principal en muchas dolencias, y puede interferir significativamente en la calidad de vida y funcionamiento general de una persona. Factores psicológicos tales como apoyo social, sugestión hipnótica, excitación o distracción pueden modular significativamente la intensidad o la molestia del dolor.

35 En 1994, dando respuesta a la necesidad de un sistema útil para describir el dolor crónico, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) clasificó el dolor según características específicas: (1) región del cuerpo involucrada (por ejemplo, abdomen, extremidades inferiores), (2) sistema cuya disfunción puede estar causando el dolor (por ejemplo, nervioso, digestivo), (3) duración y patrón del caso, (4) intensidad y tiempo desde la aparición y (5) etiología.

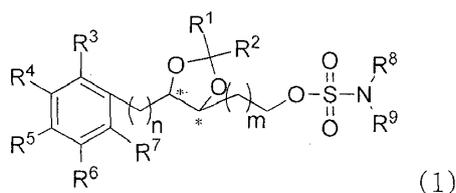
40 Clifford J. Woolf y otros han criticado este sistema como inadecuado para tratamiento e investigación de referencia. Según Woolf, hay tres clases de dolor: dolor nocisensible (véase a continuación en el presente documento), dolor inflamatorio que se asocia con daño tisular y la infiltración de células inmunitarias, y dolor patológico que es una enfermedad producida por daño al sistema nervioso o por su funcionamiento anómalo (dolor disfuncional, síndrome del intestino irritable, cefalea de tipo de tensión, etc.).

50 En el dolor nocisensible, la estimulación de terminaciones nerviosas sensoriales denominadas nocirreceptores provoca la sensación de dolor. Dicho dolor a menudo se produce después de una lesión o una operación. Las señales de dolor se transmiten mediante los nocirreceptores al cerebro. A menudo el dolor es localizado, constante y tiene una característica de molestia o pulsátil. Una vez que el daño al tejido se cura, el dolor habitualmente se soluciona. El tratamiento con opioides puede solucionar el dolor nocisensible. El dolor psicógeno es un trastorno del dolor que se asocia con factores psicológicos. Algunos tipos de problemas mentales o emocionales pueden producir 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 del dolor realmente tienen dolor verdadero. El diagnóstico se hace cuando se descartan todas las causas físicas de dolor.

60 El dolor neuropático está producido por anomalías en los nervios, médula espinal o cerebro y es un tipo crónico de dolor benigno con una prevalencia estimada de por encima del 1% de la población. Optimizar el 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 lesión o disfunción de los nervios. Lesión o disfunción de nervios periféricos o nervios que descienden de la médula espinal da como resultado desinhibición de impulsos nerviosos en la médula espinal que en consecuencia da como resultado dolor. El dolor neuropático también puede mediar centralmente, en vez de periféricamente, en condiciones tales como lesión de médula espinal y esclerosis múltiple.

65 Por tanto, el dolor neuropático puede dividirse en dos clases adicionales; dolor neuropático periférico y dolor neuropático central dependiendo de si afecta al sistema nervioso periférico o central.

- 5 El tratamiento de dolor inadecuado está extendido a lo largo de departamentos de cirugía, unidades de cuidados intensivos, departamentos de urgencias y accidentes, en consulta general, en la gestión de todas las formas de dolor crónico y en cuidados paliativos. Esta desatención se extiende a todas las edades, desde recién nacidos a los ancianos delicados. Los africanos e hispanoamericanos son más propensos que otros a sufrir innecesariamente en las manos de un médico; y es más probable que se trate inadecuadamente el dolor de las mujeres que el de los hombres.
- 10 Por tanto, se necesita desarrollar medidas terapéuticas para tratar o aliviar el dolor.
- 15 El documento US 2010/063138 da a conocer compuestos de sulfonamida similares que tienen oxígeno que contienen anillos para su uso en tratamiento de dolor.
- Divulgación
- 15 Problema técnico
- 20 El tratamiento de dolor inadecuado está extendido a lo largo de departamentos de cirugía, unidades de cuidados intensivos, departamentos de urgencias y accidentes, en consulta general, en la gestión de todas las formas de dolor crónico y en cuidados paliativos. Esta desatención se extiende a todas las edades, desde recién nacidos a los ancianos delicados. Los africanos e hispanoamericanos son más propensos que otros a sufrir innecesariamente en las manos de un médico; y es más probable que se trate inadecuadamente 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 tratar y/o aliviar el dolor que contiene los compuestos derivados de sulfamato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como principio activo.
- El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.
- 35 Efectos ventajosos
- 40 Un objeto de esta invención es proporcionar un uso de compuestos derivados de sulfamato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otro objeto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica para tratar o aliviar el dolor que contiene el compuesto derivado de sulfamato y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 45 Mejor modo
- 50 El presente inventor ha realizado estudios intensivos para desarrollar un fármaco contra el dolor novedoso con excelente actividad y baja toxicidad que pueda ser un tratamiento eficaz contra el dolor. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que los compuestos derivados de sulfamato representados por la fórmula 1 o 1' a continuación proporcionan actividad contra el dolor altamente potenciada con efectos secundarios reducidos significativamente.
- Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar compuestos derivados de sulfamato novedosos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 Otro objeto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica para tratar o aliviar el dolor que contiene el compuesto derivado de sulfamato y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 60 Modelo de la invención
- En un aspecto de esta invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula 1 siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> y grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos y junto con el átomo de oxígeno al que se unen forman un grupo carbonilo; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, carboxilo, acilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ciano, nitro, amina, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y halógeno; R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; n y m son cada uno independientemente un número entero de 0-4.

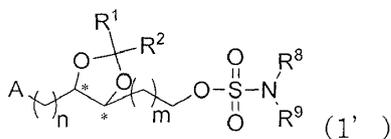
15 Según una realización concreta, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fenilo o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Según una realización concreta, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización preferida según la invención, m y n son cada uno independientemente un número entero de 0-2.

20 En una realización más preferida según la invención, m y n son cada uno independientemente un número entero de 0-1.

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



30 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos y junto con el átomo de oxígeno al que se unen forman un grupo carbonilo; A es un resto heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, carboxilo, acilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ciano, nitro, amina, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y halógeno; R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y n y m son cada uno independientemente un número entero de 0-4.

40 Según una realización concreta, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fenilo o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

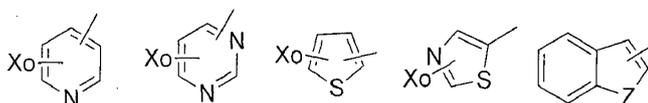
En una realización preferida según la invención, A es un resto heterocíclico que representa un grupo heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.

45 Según una realización concreta, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización preferida según la invención, n y m son cada uno independientemente un número entero de 0-2.

50 En una realización más preferida según la invención, n y m son cada uno independientemente un número entero de 0-1.

Los ejemplos particulares de los sustituyentes representados por A en la fórmula química 1' incluyen los siguientes:



en la que cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, amina arid alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; o es un número entero de 0-4; y Z se selecciona de S, O o NH.

5 En una realización preferida según la invención, o es un número entero de 0-2.

En una realización más preferida según la invención, o es un número entero de 0-1.

10 El término "alquilo" tal 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 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo con un número de carbonos de 1-5.

15 El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en el que alquilo es tal como se definió anteriormente.

El término "alcoxilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos O-alquilo en los que alquilo es tal como se definió anteriormente.

20 El término "alquilitio", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos S-alquilo en los que alquilo es tal como se definió anteriormente.

El término "alcoxicarbonilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos -C(O)O-alquilo en los que alquilo es tal como se definió anteriormente.

25 El término "acilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos -C(O)-alquilo en los que alquilo es tal como se definió anteriormente.

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

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

40 El término "heterocíclico" o "grupo heterocíclico", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos (incluyendo grupos heterocíclicos saturados) que contienen uno o más heteroátomos cada uno seleccionado de O, S y N, en los que cada anillo de un grupo heterocíclico tiene desde 4 hasta 10 átomos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos pueden incluir anillos que tienen sólo 4 átomos, pero los anillos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos. Los grupos heterocíclicos de esta invención, a menos que se indique lo contrario, pueden contener un anillo o más de un anillo, es decir pueden ser monocíclicos o policíclicos, por ejemplo bicíclicos (que pueden comprender anillos no aromáticos y/o aromáticos).

45 Según una realización más concreta, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 50 (2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 55 (4) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (6) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 60 (7) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (8) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il) metilo;
- (9) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 65 (10) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;

- (11) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 5 (12) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (13) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (14) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 10 (15) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (16) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (17) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 15 (18) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (19) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 20 (20) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (21) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 25 (22) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (23) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (24) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 30 (25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (26) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 35 (27) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (28) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (29) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 40 (30) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (31) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 45 (32) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (33) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (34) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- 50 (35) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (36) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (37) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 55 (38) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (39) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 60 (40) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (41) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (42) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 65 (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

- (44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 5 (45) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (46) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (47) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- 10 (48) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (49) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 15 (50) sulfamato de (5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (51) sulfamato de (5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (52) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 20 (53) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 25 (55) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (56) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (57) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;
- 30 (58) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)etilo;
- (59) sulfamato de (5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 35 (60) sulfamato de (5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (61) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (62) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 40 (63) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- 45 (65) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;
- (66) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;
- (67) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- 50 (68) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (69) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;
- 55 (70) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;
- (71) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (72) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 60 (73) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (74) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (75) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- 65 (76) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

(77) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;

(78) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;

(79) sulfamato de (5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

(80) sulfamato de (5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

(81) sulfamato de (2,2-dimetil-5-(4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

(82) sulfamato de (2,2-dimetil-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

(83) sulfamato de (2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

(84) sulfamato de (2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

(85) sulfamato de (5-(3-cloropiridin-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

(86) sulfamato de (5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

(87) sulfamato de (2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo y

(88) sulfamato de (2,2-dimetil-5-(2-cloropirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

Según una realización concreta, el compuesto está en forma de un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

Tal como se ve en los ejemplos, los presentes inventores han sintetizado los compuestos de diversas estereoquímicas, e investigado su actividad en el alivio del dolor mediante experimentos multilaterales.

El término “enantiómero” tal como se usa en el presente documento, se refiere a uno de los dos estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí que no son superponibles debido a la existencia de uno o más carbonos quirales. Según una realización concreta, el enantiómero de la presente invención es uno en que los carbonos quirales de C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub> son diversos en estereoconfiguración.

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

El término “racemato” tal como se usa en el presente documento, se refiere a uno que tiene cantidades iguales de dos enantiómeros de diferente estereoconfiguración, y carece de actividad óptica.

Sería obvio para el experto en la técnica a partir de los ejemplos a continuación que los compuestos de esta invención no están limitados a aquellos con estereoquímica específica.

Según 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 ión amonio o metal alcalino.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son aquellas que pueden fabricarse usando un método conocido en la técnica, por ejemplo, pero sin limitarse a, sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato, fosfato, nitrato y carbonato de sodio; 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 gesticónico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético y ácido acetilsalicílico (aspirina); o sales con aminoácidos tales como glicina, alanina, valina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, ácido aspártico, glutamina, lisina, arginina, tirosina y prolina; sales con ácido sulfónico tales como metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y toluenosulfonato; sales de metal mediante reacción con metal alcalino tal como sodio y potasio; o sales con ión amonio.

En otro aspecto de esta invención, se proporciona una composición para la gestión del dolor que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

El término “cantidad farmacéuticamente eficaz” tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad

suficiente para mostrar y lograr eficacias y actividades para prevenir, aliviar, tratar una enfermedad asociada con dolor.

5 La composición farmacéutica de esta invención incluye un portador farmacéuticamente aceptable además del compuesto de principio activo. El portador farmacéuticamente aceptable contenido en la composición farmacéutica de la presente invención, que se usa comúnmente en formulaciones farmacéuticas, pero no se limita a, incluye lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábica, fosfato de potasio, arginato, gelatina, silicato de potasio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabes, metilcelulosa, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio y aceites minerales. La composición farmacéutica según la  
10 presente invención puede incluir además un lubricante, un humectante, un edulcorante, un agente aromatizante, un emulsionante, un agente de suspensión y un conservante. Pueden encontrarse detalles de formulaciones y portadores farmacéuticamente aceptables adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences (19ª ed., 1995).

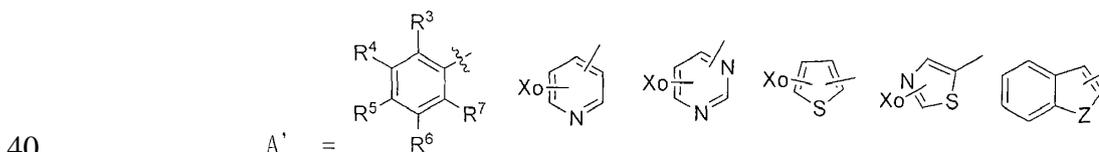
15 La composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse por vía oral o vía parenteral, y concretamente, administrarse por vía parenteral. Para administración parenteral, puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica o intraarticular.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

20 El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo según el dolor es uno o más seleccionado del grupo que consiste en dolor nocisensible, dolor psicógeno, dolor inflamatorio y dolor patológico. Más concretamente, el dolor es uno o más seleccionado del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor oncológico, dolor postoperatorio, dolor de neuralgia del trigémino, dolor idiopático, dolor neuropático diabético y migraña.

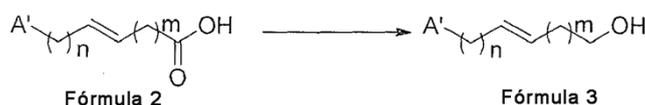
25 Una cantidad de dosificación adecuada de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dependiendo de métodos de formulación farmacéutica, métodos de administración, la edad, peso corporal, sexo, estado patológico, dieta del paciente, tiempo de administración, vía de administración,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

30 Según las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, puede formularse la composición farmacéutica según la presente invención con un portador y/o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como se describió anteriormente, finalmente proporcionando varias formas incluyendo una forma de dosis unitaria y una forma de dosis múltiple. Los ejemplos no limitativos de las formulaciones incluyen, pero no se limitan a, una disolución, una suspensión o una emulsión en aceite o medio acuoso, un elixir, un polvo, un gránulo, un comprimido  
35 y una cápsula, y pueden comprender además un agente de dispersión o un estabilizante.

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



[Esquema de reacción 1] Síntesis de compuesto de alcohol



45 Se sintetiza un compuesto de alcohol de fórmula 3 mediante una reacción de reducción usando un agente reductor, que incluye pero no se limita a,  $LiAlH_4$  (hidruro de litio y aluminio),  $NaBH_4$  (borohidruro de sodio),  $Zn(BH_4)_2$  (borohidruro de cinc),  $NaH$  (hidruro de sodio),  $KH$  (hidruro de potasio),  $AlH_3$  (hidruro de aluminio) y  $NaOMe$  (metóxido de sodio) en una condición básica a partir del compuesto de ácido carboxílico de fórmula 2.

[Esquema de reacción 2] Síntesis de compuesto de alcohol protegido



50

Se protege el OH de un compuesto de alcohol de fórmula 3 mediante un grupo protector, que incluye pero no se limita a, TMS (trimetilsililo), TES (triethylsililo), TIPS (triisopropilsililo), TBDMS (terc-butildimetilsililo), TBDPS (terc-butildifenilsililo), Piv (pivaloilo), MOM (metoximetilo), acetilo, benzoilo y titilo (trifenilmetilo) en una condición básica para usar en una reacción siguiente.

5

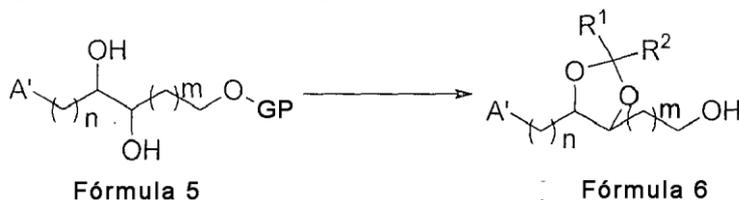
[Esquema de reacción 3] Síntesis del compuesto diol



El catalizador de dihidroxilación asimétrica puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste en un ligando quiral (por ejemplo, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, etc.), un catalizador de osmio (por ejemplo, OsO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, etc.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, óxido de N-metilmorfolina (NMO), metanosulfonamida (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), y similares. Por ejemplo, el catalizador de dihidroxilación asimétrica puede incluir, pero no se limita a, AD-mix-a (K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>(cat), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL(cat)) y metanosulfonamida (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), o OSO<sub>4</sub> y óxido de N-metilmorfolina (NMO).

10

[Esquema de reacción 4] Síntesis del compuesto de dioxolano-alcohol



15

Se hace reaccionar un compuesto de diol de fórmula 5 con un compuesto de cetona (tal como acetona, 3-pentanona, ciclopentanona, o ciclohexanona), un compuesto de alcoxilo (tal como dimetoxipropano, dietoxietano, o metoxipropeno), o un compuesto de aldehído (tal como benzaldehído, ciclopentanocarboxaldehído, o ciclohexancarboxaldehído) en una condición ácida, por ejemplo, una disolución disuelta con un ácido tal como p-TsOH (ácido p-toluensulfónico), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ácido sulfúrico), HNO<sub>3</sub> (ácido nítrico), seguido de eliminar el grupo protector para proporcionar el compuesto de dioxolano de alcohol de fórmula 6. Pero mientras que se han descrito varios ejemplos del compuesto de cetona, el compuesto de alcoxilo, el compuesto de aldehído y el ácido para la reacción anterior, no está limitado a ello y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del fin deseado.

25

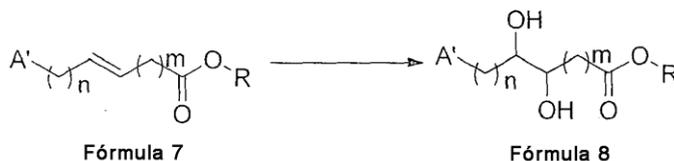
[Esquema de reacción 5] Síntesis del compuesto de éster



Se sintetiza un compuesto de éster de fórmula 7 que tiene R seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificado, o alilo, bencilo o alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cíclico mediante una reacción de esterificación en una condición ácida a partir del compuesto de ácido carboxílico de fórmula 2.

30

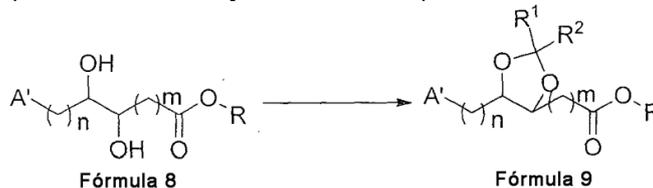
[Esquema de reacción 6] Síntesis del compuesto de éster-diol



El catalizador de dihidroxilación asimétrica puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste en un ligando quiral (por ejemplo, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, etc.), un catalizador de osmio (por ejemplo, OsO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, etc.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, óxido de N-metilmorfolina (NMO), metanosulfonamida (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), y similares. Por ejemplo, el catalizador de dihidroxilación asimétrica puede incluir, pero no se limita a, AD-mix-a (K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>(cat), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL(cat)) y metanosulfonamida (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), o OSO<sub>4</sub> y óxido de N-metilmorfolina (NMO).

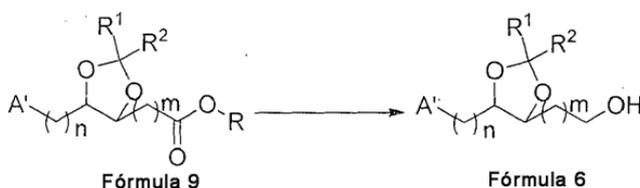
35

[Esquema de reacción 7] Síntesis del compuesto de dioxolano-éster



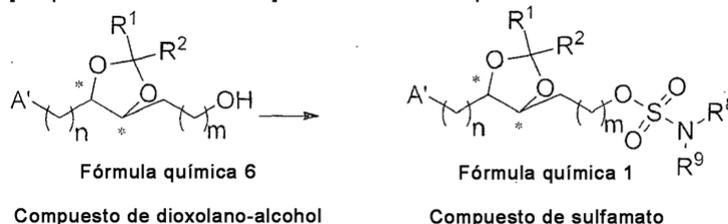
- 5 Se hace reaccionar un compuesto de diol de fórmula 8 con un compuesto de cetona (tal como acetona, 3-pentanona, ciclopentanona o ciclohexanona), un compuesto de alcoxilo (tal como dimetoxipropano, dietoxietano, 3-metoxipent-2-eno, 1-metoxiciclopent-1-eno, 1-metoxiciclohex-1-eno o metoxipropeno), o un compuesto de aldehído (tal como benzaldehído, ciclopentanocarboxaldehído o ciclohexancarboxaldehído) en una condición ácida, por ejemplo, una disolución disuelta con un ácido tal como p-TsOH (ácido p-toluensulfónico), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ácido sulfúrico), HNO<sub>3</sub> (ácido nítrico) para proporcionar el compuesto de dioxolano de alcohol de fórmula 9. Pero mientras que se han descrito varios ejemplos del compuesto de cetona, el compuesto de alcoxilo, el compuesto de aldehído y el ácido para la reacción anterior, no está limitado a ello y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del fin deseado.

[Esquema de reacción 8] Síntesis del compuesto de dioxolano-alcohol



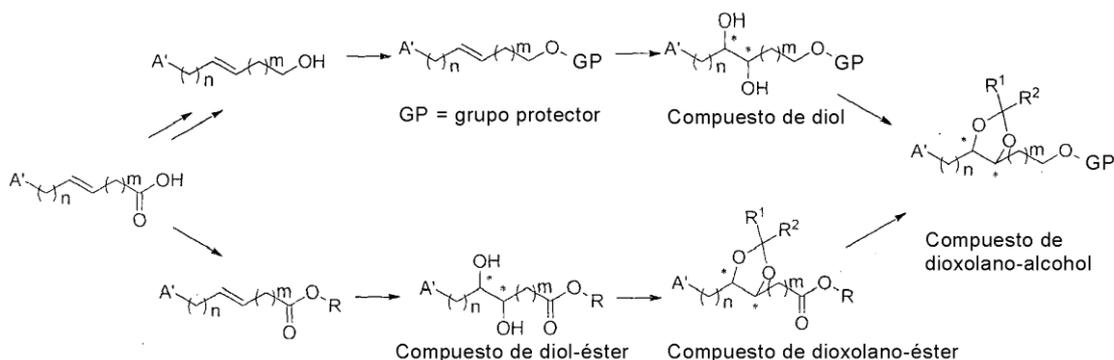
- 15 Se sintetiza un compuesto de dioxolano-alcohol de fórmula 6 mediante una reacción de reducción usando un agente reductor, que incluye pero no se limita a, LiAlH<sub>4</sub> (hidruro de litio y aluminio), NaBH<sub>4</sub> (borohidruro de sodio), Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (borohidruro de cinc), NaH (hidruro de sodio), KH (hidruro de potasio), AlH<sub>3</sub> (hidruro de aluminio), y NaOMe (metóxido de sodio) en una condición básica a partir del compuesto de dioxolano-éster de fórmula 9.

[Esquema de reacción 9] Síntesis del compuesto de sulfamato



- 25 Se hace reaccionar un compuesto de dioxolano-alcohol de fórmula 6 con sulfamida o cloruro de sulfamoilo en una condición básica usando una base, que incluye pero no se limita a, piridina, piperidina, y piperazina para dar el compuesto de sulfamato de fórmula 1 o 1'.

[Esquema de reacción 10] Síntesis del compuesto de dioxolano-alcohol

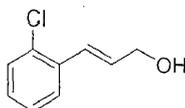


Se sintetiza un compuesto de dioxolano de alcohol usado en la síntesis de un compuesto de sulfamato mediante dihidroxilación, condensación y una reacción de desprotección.

Los ejemplos experimentales corresponden a la presente invención. Los otros ejemplos son ejemplos de referencia.

5

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



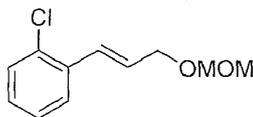
10 Se añadieron ácido 2-clorocinámico (5 g, 7,3 mmol) y THF (20 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml, y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (4,2 ml, 30,1 mmol) y cloroformiato de etilo (2,88 ml, 30,1 mmol). Se precipitó la mezcla de reacción como un sólido blanco durante la agitación. Después de 2 h, se filtró la mezcla de reacción con THF (sólido blanco + disolución amarilla).

15 Se añadió la disolución amarilla gota a gota a borohidruro de sodio (2,68 g, 142,3 mmol) en H<sub>2</sub>O a 0°C y se agitó durante 2 h, se extinguió con disolución de HCl 1 N. Se extrajo la mezcla de reacción mediante EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,96 g, 60~70%).

20

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,67(s, 1H), 4,39(t, J=4,0, 2H), 6,37(dt J=5,6, 16,0, 1H), 7,03(d, J=16,0, 1H), 7,18~7,38(m, 4H),

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

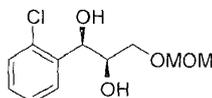


30 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron (E)-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ol (2,96 g, 17,5 mmol, ejemplo de preparación 1) y diclorometano (17,5 ml), y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadió diisopropiltilamina (6,1 ml, 35,1 mmol) y se agitó a 0°C. Se añadió metilclorometil éter (2,77 ml, 35,1 mmol) gota a gota y se agitó durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NaOH 1 N, se extrajo mediante diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se secaron y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,43 g, 85~95%).

35

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,44(s, 3H), 4,30(dd, J=8,0, 1,6, 1H), 4,73(s, 2H), 6,30(1H, dt, J=6,0, 16), 7,04(d, J=16,0, 1H), 7,20~7,57(m, 4H)

40 Ejemplo de preparación 3: (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



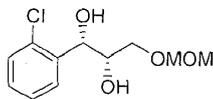
45 Se llenó un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador magnético, con 80 ml de alcohol terciario, 80 ml de agua, y K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (15,93 g, 48,3 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,7 g, 48,3 mmol), (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL (0,12 g, 0,16 mmol), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (11,8 mg, 0,03 mmol), y metanosulfonamida (1,53 g, 16,1 mmol). Agitación a 0°C. Se añadió de una vez (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (3,43 g, 16,1 mmol, ejemplo de preparación 2), y se agitó la mezcla vigorosamente a 0°C durante la noche. Mientras se agitó la mezcla a 0°C, se añadió sulfito de sodio sólido (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 24,4 g, 193,5 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y después de la separación de las fases, se extrajo adicionalmente la fase acuosa con el disolvente orgánico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con KOH 2 N. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se secaron y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,31 g, 75~90%).

50

55 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,09(d, J=5,6, 1H), 3,27(d, J=4,4, 1H), 3,41(s, 3H), 3,69~3,77(m, 2H), 3,96~3,99(m, 1H), 4,69(s, 2H), 5,19(t, J=4,4, 1H), 7,23~7,61(m, 1H)

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

5

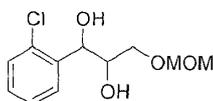


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 3, excepto que se usó (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL en lugar de (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL, para obtener el compuesto del título. 3,1 g (75~90%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,09(d, J=5,6, 1H), 3,27(d, J=4,4, 1H), 3,41(s, 3H), 3,69~3,77(m, 2H), 3,96~3,99(m, 1H), 4,69(s, 2H), 5,19(t, J=4,4, 1H), 7,23~7,61(m, 4H)

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

15

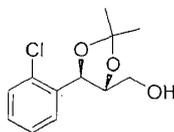


20 Se disolvió (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (9,1 g, ejemplo de preparación 2) en 45 ml de una mezcla de acetona/t-BuOH/H<sub>2</sub>O (5:1:1 V/V). A temperatura ambiente, se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (7,51 g) y OSO<sub>4</sub> (0,54 g) y se agitó durante 2-3 horas. Cuando se completó la reacción, el producto obtenido se lavó con agua y cloruro de metileno (CM). Entonces, se deshidrató la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7,42 g, 70~90%).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,09(d, J=5,6, 1H), 3,27(d, J=4,4, 1H), 3,41(s, 3H), 3,69~3,77(m, 2H), 3,96~3,99(m, 1H), 4,69(s, 2H), 5,19(t, J=4,4, 1H), 7,23~7,61(m, 4H)

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

30



35 Se añadió diclorometano a (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (3,31 g, 13,4 mmol, ejemplo de preparación 3), y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (3,3 ml, 26,8 mmol) y ácido p-toluensulfónico (2 g, 10,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O, se extrajo con DCM, y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,05 g, 30~40%).

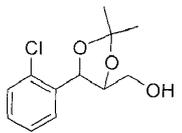
40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57(s, 3H), 1,63(s, 3H), 1,95~1,98(m, 1H), 3,88~3,89(m, 1H), 3,90~3,96(m, 2H), 5,41(d, J=8,4, 1H), 7,25~7,66(m, 4H)

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

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

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57(s, 3H), 1,64(s, 3H), 1,98(m, 1H), 3,76~3,83(m, 1H), 3,88~3,90(m, 2H), 5,41(d, J=8,4, 1H), 7,25~7,66(m, 4H)

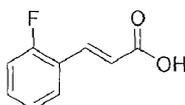
Ejemplo de preparación 8: (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57(s, 3H), 1,63(s, 3H), 1,95~1,98(m, 1H), 3,88~3,89(m, 1H), 3,90~3,96(m, 2H), 5,41(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,25~7,66(m, 4H)

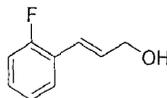
Ejemplo de preparación 9: Ácido (E)-3-(2-fluorofenil)-acrílico



15 Se añadió piperidina (247 mg, 2,90 mmol) a una disolución de ácido malónico con agitación (3,1 g, 29,00 mmol) y 2-fluoroaldehído (3 g, 24,17 mmol) en piridina a temperatura ambiente bajo condición de  $\text{N}_2$ . Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, luego se extinguió con disolución de HCl. Se trató el residuo con AE y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa adicionalmente con AE. Se lavaron los extractos combinados con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,66 g, 70-90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,60(d,  $J=16,0$ , 1H), 7,24~7,50(m, 3H), 7,66(d,  $J=16,0$ , 1H), 7,84(t,  $J=8,0$ , 1H)

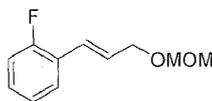
25 Ejemplo de preparación 10: (E)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 1, excepto que se usó ácido (E)-3-(2-fluorofenil)-acrílico (ejemplo de preparación 9) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (1,7 g, 30~40%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67 (s, 1H), 4,39 (t,  $J=4,0$ , 2H), 6,34~6,41 (m, 1H), 7,00~7,38 (m, 4H)

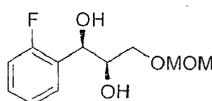
35 Ejemplo de preparación 11: (E)-1-Fluoro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,44(s, 3H), 4,30 (dd,  $J=1,6$ , 8,0, 1H), 4,73(s, 2H), 6,27~6,37(m, 1H), 7,02~7,57(m, 4H)

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



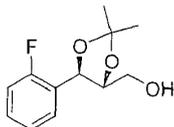
50 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 3, excepto que se usó (E)-1-Fluoro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (ejemplo de preparación 11) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,13 g,

75~90%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,09(d, J=5,6, 1H), 3,27(d, J=4,4, 1H), 3,41(s, 3H), 3,69~3,77(m, 2H), 3,96~3,99(m, 1H), 4,69(s, 2H), 5,19(t, J=4,4, 1H), 7,23~7,61(m, 4H)

5

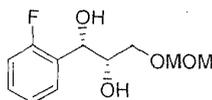
Ejemplo de preparación 13: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57(s, 3H), 1,63(s, 3H), 1,95~1,98(m, 1H), 3,88~3,89(m, 1H), 3,90~3,96(m, 2H), 5,41(d, J=8,4, 1H), 7,25~7,66(m, 4H)

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



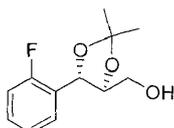
20

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

25

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,09(d, J=5,6, 1H), 3,27(d, J=4,4, 1H), 3,41(s, 3H), 3,69~3,77(m, 2H), 3,96~3,99(m, 1H), 4,69(s, 2H), 5,19(t, J=4,4, 1H), 7,23~7,61(m, 4H)

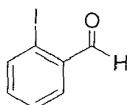
30 Ejemplo de preparación 15: ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57(s, 3H), 1,63(s, 3H), 1,95~1,98(m, 1H), 3,88~3,89(m, 1H), 3,90~3,96(m, 2H), 5,41(d, J=8,4, 1H), 7,25~7,66(m, 4H)

Ejemplo de preparación 16: 2-Yodobenzaldehído



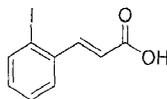
45

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

50

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30~7,99(m, 4H), 10,10(s, 1H)

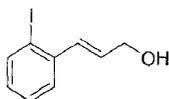
Ejemplo de preparación 17: ácido (E)-3-(2-yodofenil)acrílico



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,60(d,  $J=16,0$ , 1H), 7,24~7,50(m, 3H), 7,66(d,  $J=16,0$ , 1H), 7,84(t,  $J=8,0$ , 1H)

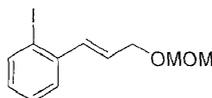
Ejemplo de preparación 18: (E)-3-(2-yodofenil)-prop-2-en-1-ol



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67 (s, 1H), 4,39 (t,  $J=4,0$ , 2H), 6,34~6,41 (m, 1H), 7,00~7,38 (m, 4H)

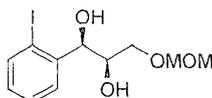
Ejemplo de preparación 19: (E)-1-Yodo-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno



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

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,44(s, 3H), 4,30(dd,  $J=8,0$ , 1,6, 1H), 4,73(s, 2H), 6,27~6,34(m, 1H), 7,02~7,57(m, 4H)

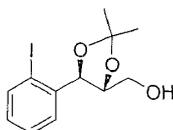
Ejemplo de preparación 20: (1R, 2R)-1-(2-yodofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,09(d,  $J=5,6$ , 1H), 3,27(d,  $J=4,4$ , 1H), 3,41(s, 3H), 3,69~3,77(m, 2H), 3,96~3,99(m, 1H), 4,69(s, 2H), 5,19(t,  $J=4,4$ , 1H), 7,23~7,61(m, 4H)

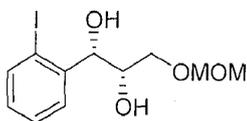
Ejemplo de preparación 21: ((4R, 5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57(s, 3H), 1,63(s, 3H), 1,95~1,98(m, 1H), 3,88~3,89(m, 1H), 3,90~3,96(m, 2H), 5,41(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,25~7,66(m, 4H)

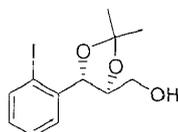
5 Ejemplo de preparación 22: (1S,2S)-1-(2-yodofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



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

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,09(d,  $J=5,6$ , 1H), 3,27(d,  $J=4,4$ , 1H), 3,41(s, 3H), 3,69~3,77(m, 2H), 3,96~3,99(m, 1H), 4,69(s, 2H), 5,19(t,  $J=4,4$ , 1H), 7,23~7,61(m, 4H)

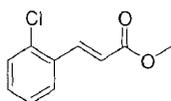
Ejemplo de preparación 23: ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57(s, 3H), 1,63(s, 3H), 1,95~1,98(m, 1H), 3,88~3,89(m, 1H), 3,90~3,96(m, 2H), 5,41(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,25~7,66(m, 4H)

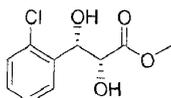
30 Ejemplo de preparación 24: (E)-3-(2-clorofenil)acrilato de metilo



35 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron ácido 2-clorocinámico (25 g, 136,9 mmol) y MeOH (56 ml). Se añadió  $\text{POCl}_3$  (1,27 ml, 13,6 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3~4h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con disolución de NaOH 1 N. Se extrajo la mezcla mediante EtOAc y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrajo la fase acuosa adicionalmente con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ), se secó y se concentró a vacío (26,98 g, 85-97%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,84 (s, 3H), 6,45 (d,  $J=16,0$ , 1H), 7,28~7,65 (m, 4H), 8,12 (d,  $J=16,0$ , 1H)

Ejemplo de preparación 25: (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-propanoato de metilo

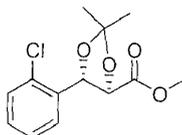


45 Se llenó un matraz de fondo redondo de 1000 ml, equipado con un agitador magnético, con 362 ml de alcohol terciario, 362 ml de agua,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (135,53 g, 411,63 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56,89 g, 411,63 mmol),  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (1,07 g, 1,37 mmol),  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$  (0,1 g, 0,27 mmol), y metanosulfonamida (13,05 g, 137,21 mmol) y se agitó a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió de una vez (E)-3-(2-clorofenil)acrilato de metilo (26,98 g, ejemplo de preparación 24), y se agitó la mezcla vigorosamente a  $0^\circ\text{C}$  durante la noche. Mientras se agitó la mezcla a  $0^\circ\text{C}$ , se añadieron sulfito de sodio sólido ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , 24,4 g, 193,5 mmol), EtOAc y agua y se dejó que la mezcla calentara hasta temperatura ambiente y se agitará. Después de la separación de la fase, se añadió la fase acuosa a EtOAc, y se separó la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución de  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$  0,3M ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  76 ml,  $\text{H}_2\text{O}$  2 l,

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 360 g). Después de separar la fase orgánica, se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O. Después de separar la fase, se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (24,42 g, 70-90%).

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62~7,26 (4H, m), 5,51(1H, dd, J=7,2, 2,4), 4,50(1H, dd, J=5,6, 2,4), 3,86(3H, s), 3,13(1H, d, J=6,0), 2,79(1H, d, J=7,2)

Ejemplo de preparación 26: (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



10

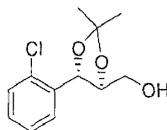
Se añadió diclorometano (DCM) a (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (24,4 g, ejemplo de preparación 25) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (26 ml, 211,77 mmol) y ácido p-toluensulfónico (2 g, 10,58 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O, se extrajo con DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (23,6 g, 70~95%).

15

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,63(s, 3H), 1,65(s, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, J=7,6, 1H), 5,62(d, J=7,9, 1H), 7,28~7,64(m, 4H)

20

Ejemplo de preparación 27: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



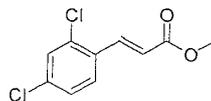
25 Se añadió gota a gota una disolución de LAH (LiAlH<sub>4</sub> 3,31 g, 87,25 mmol) en THF a una disolución de (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (23,6 g, preparación 26) en THF a 0°C, y se agitó la mezcla a temp. ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O a 0°C, se filtró en Celite con EtOAc, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (21,13 g 70~95%).

30

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57(s, 3H), 1,64(s, 3H), 1,98(m, 1H), 3,76~3,83(m, 1H), 3,88~3,90(m, 2H), 5,41(d, J=8,4, 1H), 7,25~7,66(m, 4H)

35

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



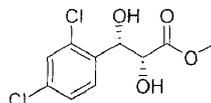
40

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 24, excepto que se usó ácido 2,4-diclorocinámico en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (9,7 g, 70~90%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,84(s, 3H), 6,44(d, J=16, 1H), 7,28~7,33(m, 1H), 7,41(d, J=2,0, 1H), 7,55(d, J= 8,4, 1H), 8,04(d, J=16, 1H).

45

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

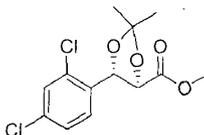


50

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 25, excepto que se usó (E)-3-(2,4-diclorofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 28) en lugar de (E)-3-(2-clorofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (3,8 g, 60~80%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,11(s, 1H), 3,88(s, 3H), 4,42(d, J=2,4, 1H), 5,43(d, J=2,0, 1H), 7,28~7,33(m, 1H), 7,41(d, J=2,0, 1H), 7,55(d, J= 8,4, 1H).

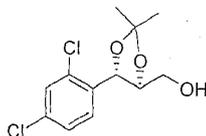
5 Ejemplo de preparación 30: (4R,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 26, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 29) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 60-80%).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,59(s, 3H), 1,63(d, J=8,8, 3H), 3,78(s, 3H), 4,25(d, J=7,6, 1H), 5,56(d, J=8,0, 1H), 7,28~7,33(m, 1H), 7,41(d, J=2,0, 1H), 7,56(d, J= 8,4, 1H).

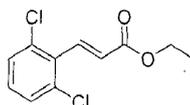
Ejemplo de preparación 31: ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

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

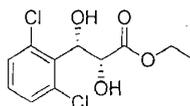
Ejemplo de preparación 32: (E)-3-(2,6-diclorofenil)acrilato de etilo



30 A una disolución con agitación de 2,6-diclorobenzaldehído (5,0 g, 28,56 mmol) en THF se le añadió fosonoacetato de trietilo (6,4 g, 28,56 mmol) a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió *t*-BuOK (3,2 g, 28,56 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 10 h, entonces se extinguió la mezcla resultante con HCl 1 N, se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de SiO<sub>2</sub> (4,3 g 40~60%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36(t, J=3,6, 3H), 4,31(q, J=3,7, 2H), 6,61(d, J=16, 1H), 7,21(t, J=4,2, 1H), 7,38(d, J=5,2, 1H), 7,81(d, J= 16, 1H).

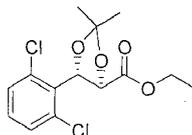
40 Ejemplo de preparación 33: (2R,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



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

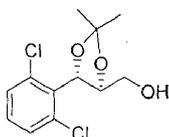
50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21(t, J=7,2, 3H), 3,22(s, 1H), 3,69(s, 1H), 4,20~4,28(m, 1H), 4,70(d, J=5,2, 1H), 5,62(d, J=5,6, 1H), 7,19~7,36(m, 3H).

Ejemplo de preparación 34: (4R,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



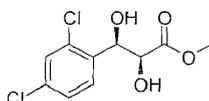
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 26, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 29) en lugar de (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 60~90%).
- 10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26(t,  $J=7,2$ , 3H), 1,58(s, 3H), 1,70(s, 3H), 3,77(s, 3H), 4,24(q,  $J=7,2$ , 1H), 4,95(q,  $J=4,4$ , 1H), 5,95(q,  $J=3,0$ , 1H), 7,20~7,39(m, 3H).

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



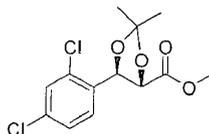
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 33) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70-95%).
- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,55(s, 3H), 1,68(s, 3H), 3,66(q,  $J=5,5$ , 1H), 3,85(q,  $J=5,1$ , 1H), 4,56~4,61(m, 1H), 5,78(d,  $J=9,2$ , 1H), 7,19~7,37(m, 3H).

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



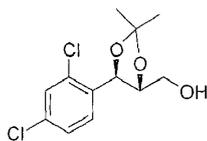
- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 3, excepto que se usó (E)-3-(2,4-diclorofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 28) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 75~90%).
- 35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,11(s, 1H), 3,88(s, 3H), 4,42(d,  $J=2,4$ , 1H), 5,43(d,  $J=2,0$ , 1H), 7,28~7,33(m, 1H), 7,41(d,  $J=2,0$ , 1H), 7,55(d,  $J=8,4$ , 1H).

Ejemplo de preparación 37: (4S, 5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 26, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 36) en lugar de (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25). para obtener el compuesto del título (3,2 g, 60~80%).
- 45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59(s, 3H), 1,63(d,  $J=8,8$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,25(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,56(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,28~7,33(m, 1H), 7,41(d,  $J=2,0$ , 1H), 7,56(d,  $J=8,4$ , 1H).

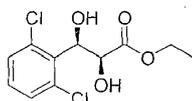
50 Ejemplo de preparación 38: ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,56(s, 3H), 1,62(d,  $J=4,8$ , 6H), 1,97(dd,  $J=7,6$ ,  $J=7,2$ , 1H), 3,75~3,80(m, 1H), 3,82~3,86(m, 1H), 3,89~3,94(m, 1H), 5,36(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,28~7,33(m, 1H), 7,41(d,  $J=2,0$ , 1H), 7,56(d,  $J=8,4$ , 1H).

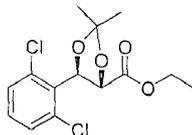
Ejemplo de preparación 39: (2S,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,11(s, 1H), 3,88(s, 3H), 4,42(d,  $J=2,4$ , 1H), 5,43(d,  $J=2,0$ , 1H), 7,28~7,33(m, 1H), 7,41(d,  $J=2,0$ , 1H), 7,55(d,  $J=8,4$ , 1H).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,21$ (t,  $J=7,2$ , 3H), 3,22(s, 1H), 3,69(s, 1H), 4,20~4,28(m, 1H), 4,70(d,  $J=5,2$ , 1H), 5,62(d,  $J=5,6$ , 1H), 7,19~7,36(m, 3H).

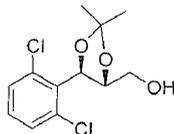
25 Ejemplo de preparación 40: (4S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



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

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J=7,2$ , 3H), 1,58(s, 3H), 1,70(s, 3H), 3,77(s, 3H), 4,24(q,  $J=7,2$ , 1H), 4,95(q,  $J=4,4$ , 1H), 5,95(q,  $J=3,0$ , 1H), 7,20~7,39(m, 3H).

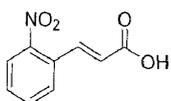
Ejemplo de preparación 41: ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,55(s, 3H), 1,68(s, 3H), 3,66(q,  $J=5,5$ , 1H), 3,85(q,  $J=5,1$ , 1H), 4,56~4,61(m, 1H), 5,78(d,  $J=9,2$ , 1H), 7,19~7,37(m, 3H).

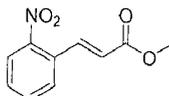
Ejemplo de preparación 42: ácido (E)-3-(2-nitrofenil)-acrílico



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

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  6,52(d, J=15,6, 1H), 7,65(t, J=8,1, 1H), 7,75(t, J=7,4, 1H), 7,83(d, J=15,8, 1H), 7,92(dd, J=7,6, 1,1, 1H), 8,05(dd, J=8,1, 1,2, 1H)

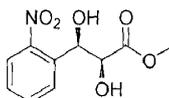
10 Ejemplo de preparación 43: (E)-3-(2-nitrofenil)acrilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,80 (s, 3H), 6,34 (d, J=15,9 Hz, 1H), 7,49-7,68 (m, 4H), 8,01 (d, J=7,9Hz, 1H), 8,08 (d, J=15,9, 1H).

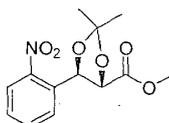
20 Ejemplo de preparación 44: (2S,3R)-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



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

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,53~7,90(m, 4H).

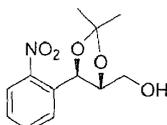
Ejemplo de preparación 45: (4S, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 26, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 44) en lugar de (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (11 g, 60~80%)

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 61,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 3,75(s, 3H), 4,49(d, J=7,4, 1H), 5,25(d, J=7,4, 1H), 7,48~7,77(m, 3H), 8,08(m, 1H)

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

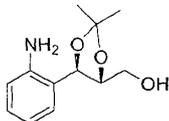


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 45) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (13,1 g, 70~95%).

50

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 3,89(d, J=4,1, 2H), 4,26(dt, J=7,0, 4,1, 1H), 5,26(d, J=7,0, 1H), 7,55~7,86(m, 3H), 8,08(m, 1H).

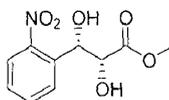
5 Ejemplo de preparación 47: ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



10 Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (20% en peso, 2,8g) a una disolución con agitación de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 46, 14g) en EtOAc bajo gas hidrógeno (globo). Se agitó la mezcla durante 6h entonces se filtró la mezcla resultante a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de SiO<sub>2</sub> para dar el compuesto del título (7,5g 65~85%)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,88 (d, J=4,27, 2H), 3,99 (dt, J=7,02, J=4,30, 1H), 4,74 (d, J=7,02, 1H), 6,65-6,72 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,25 (m, 1H),

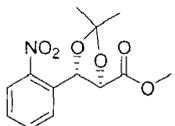
15 Ejemplo de preparación 48: (2R,3S)-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 25, excepto que se usó (E)-3-(2-nitrofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 43) en lugar de (E)-3-(2-clorofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (21,7g, 60~80%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,53~7,90(m, 4H)

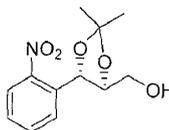
25 Ejemplo de preparación 49: (4R,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 26, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 48) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (21 g, 60~90%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 61,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 3,75(s, 3H), 4,49(d, J=7,4, 1H), 5,25(d, J=7,4, 1H), 7,48~7,77(m, 3H), 8,08(m, 1H)

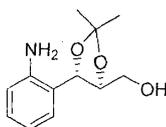
Ejemplo de preparación 50: ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 48) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (14 g, 70~95%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 3,89(d, J=4,1, 2H), 4,26(dt, J=7,0, 4,1, 1H), 5,26(d, J=7,0, 1H), 7,55~7,86(m, 3H), 8,08(m, 1H).

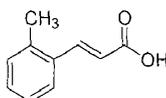
50 Ejemplo de preparación 51: ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 3,89(d,  $J=4,1$ , 2H), 4,26(dt,  $J=7,0$ , 4,1, 1H), 5,26(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,55~7,86(m, 3H), 8,08(m, 1H),

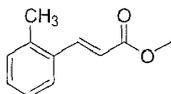
Ejemplo de preparación 52: ácido (E)-3-*o*-tolilacrílico



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 9, excepto que se usó 2-metilbenzaldehído en lugar de 2-fluoraldehído, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~90%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,48(s, 3H), 6,16(d,  $J=15,1$ , 1H), 7,00~7,10(m, 1H), 7,21~7,26(m, 3H), 8,04(d,  $J=15,1$ , 1H), 11,0(s, 1H).

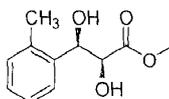
Ejemplo de preparación 53: (E)-3-*o*-tolilacrilato de metilo



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

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,48(s, 3H), 3,77(s, 3H), 6,14(d,  $J=15,1$ , 1H), 7,00~7,10(m, 1H), 7,21~7,26(m, 3H), 8,07(d,  $J=15,1$ , 1H).

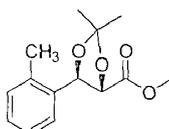
Ejemplo de preparación 54: (2S,3R)-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,34(s, 3H), 2,80(s, 1H), 3,65(s, 1H), 3,68(s, 3H), 4,52(d,  $J=7,0$ , 1H), 5,22(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,19~7,39(m, 4H).

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

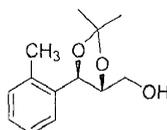


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 26, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 54) en lugar de (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación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

50

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27(s, 6H), 2,34(s, 3H), 3,68(s, 3H), 5,11(d,  $J=7,0$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,19~7,26(m, 3H), 7,37~7,39(m, 1H),

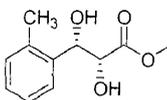
5 Ejemplo de preparación 56: ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27(s, 6H), 2,34(s, 3H); 3,52~3,60(m, 2H), 3,65(s, 1H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,19~7,26(m, 3H), 7,37~7,39(m, 1H).

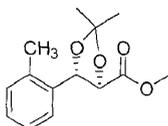
Ejemplo de preparación 57: (2R,3S)-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



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

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,34(s, 3H), 2,80(s, 1H), 3,65(s, 1H), 3,68(s, 3H), 4,52(d,  $J=7,0$ , 1H), 5,22(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,19~7,39(m, 4H).

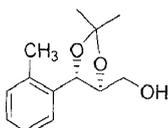
Ejemplo de preparación 58: (4R,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27(s, 6H), 2,34(s, 3H), 3,68(s, 3H), 5,11(d,  $J=7,0$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,19~7,26(m, 3H), 7,37~7,39(m, 1H).

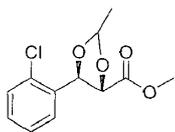
40 Ejemplo de preparación 59: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27(s, 6H), 2,34(s, 3H), 3,52~3,60(m, 2H), 3,65(s, 1H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,19~7,26(m, 3H), 7,37~7,39(m, 1H),

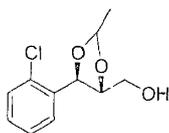
Ejemplo de preparación 60: ((4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



5 Se añadió diclorometano (CM) a (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433) a temperatura ambiente. Se añadieron 1,1-dietoxietano (8 ml) y ácido p-toluensulfónico (0,27 g) y se agitó a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O, se extrajo con CM, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,6 g, 70~95%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36(d, J=6,4, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, J=7,6, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, J=7,6, 1H), 7,28~7,64(m, 4H)

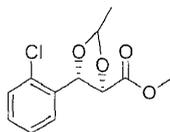
Ejemplo de preparación 61: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37(d, J=6,0, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,19~7,26(m, 3H), 7,37~7,39(m, 1H).

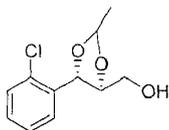
25 Ejemplo de preparación 62: ((4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (ejemplo de preparación 25) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (ejemplo de preparación 54), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36(d, J=6,4, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, J=7,6, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, J=7,6, 1H), 7,28~7,64(m, 4H)

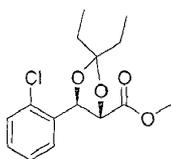
Ejemplo de preparación 63: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 62) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37(d, J=6,0, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,19~7,26(m, 3H), 7,37~7,39(m, 1H).

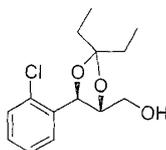
50 Ejemplo de preparación 64: (4S, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



5 Se añadió 3-pentanona a (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433) a temperatura ambiente. Se añadió ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se agitó a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O, se extrajo con AE, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,6 g, 60~85%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, J=7,6, 1H), 5,81(d, J=7,6, 1H), 7,22~7,60(m, 4H)

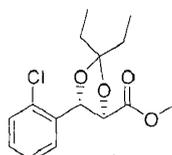
Ejemplo de preparación 65: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,66(d, J=8,0, 2H), 5,09 (d, J=7,6, 1H), 5,88(d, J=7,6, 1H), 7,26~7,62(m, 4H).

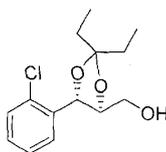
25 Ejemplo de preparación 66: (4R, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 64, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 54), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, J=7,6, 1H), 5,81(d, J=7,6, 1H), 7,22~7,60(m, 4H)

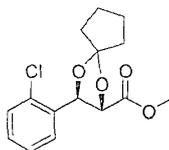
Ejemplo de preparación 67: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,66(d, J=8,0, 2H), 5,09 (d, J=7,9, 1H), 5,88(d, J=7,6, 1H), 7,26~7,62(m, 4H).

Ejemplo de preparación 68: (2S, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo

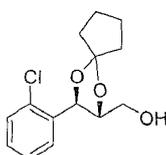


- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 64, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 1H), 1,91~2,00(m, 3H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,39~7,61(m, 4H)

10

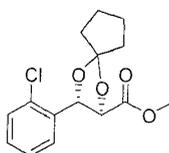
Ejemplo de preparación 69: ((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol



- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 65, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 68) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95%).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 1H), 3,52~3,65(m, 2H), 3,82~3,86(m, 1H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,34~7,58(m, 4H)

Ejemplo de preparación 70: (2R, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



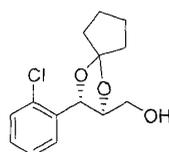
25

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 68, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%).

30

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

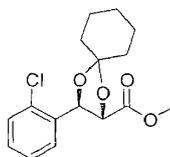
- 35 Ejemplo de preparación 71: ((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol



- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 69, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 70) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 68), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95%).

- 45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 1H), 3,52~3,65(m, 2H), 3,82~3,86(m, 1H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,9$ , 1H), 7,34~7,58(m, 4H)

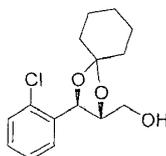
Ejemplo de preparación 72: (2S, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,35~7,63(m, 4H)

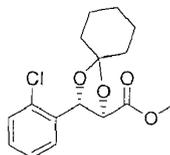
10 Ejemplo de preparación 73: ((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 65, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 72) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,48~7,87(m, 4H)

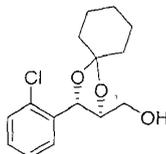
Ejemplo de preparación 74: (2R, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 72, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,35~7,63(m, 4H)

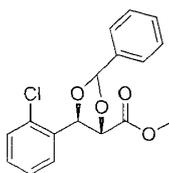
35 Ejemplo de preparación 75: ((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)metanol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 65, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 74) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,9$ , 1H), 7,48~7,87(m, 4H)

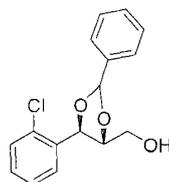
Ejemplo de preparación 76: (4S, 5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,35~7,63(m, 4H)

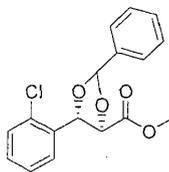
10 Ejemplo de preparación 77: ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,48~7,87(m, 4H)

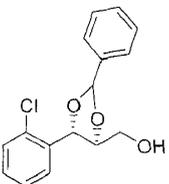
Ejemplo de preparación 78: (4R, 5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato



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

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,35~7,63(m, 4H)

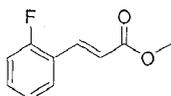
Ejemplo de preparación 79: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,48~7,87(m, 4H)

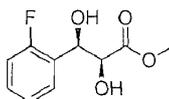
Ejemplo de preparación 80: (E)-3-(2-fluorofenil)acrilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,84 (s, 3H), 6,45 (d,  $J=16,0$ , 1H), 7,24~7,62 (m, 4H), 8,12 (d,  $J=16,0$ , 1H)

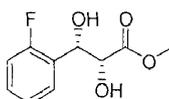
10 Ejemplo de preparación 81: (2S,3R)-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,32~7,70(m, 4H).

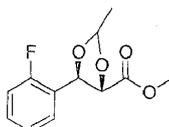
20 Ejemplo de preparación 82: (2R,3S)-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,32~7,70(m, 4H).

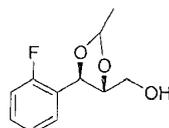
30 Ejemplo de preparación 83: ((4S,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 81) en lugar de ((2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,29~7,67(m, 4H)

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

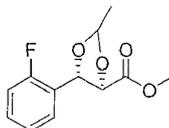


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 83) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de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

50

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,19~7,39(m, 4H).

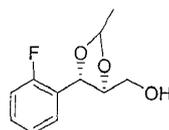
5 Ejemplo de preparación 85: ((4R,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 82) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,9 g, 70~95%).

15  $\text{RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,29~7,69(m, 4H)

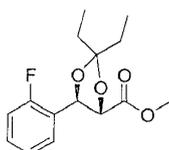
Ejemplo de preparación 86: ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,19-7,4.2(m, 4H).

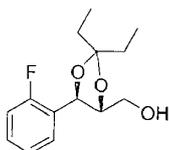
Ejemplo de preparación 87: (4S, 5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 64, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 81) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 60~85%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,20~7,61(m, 4H)

40 Ejemplo de preparación 88: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

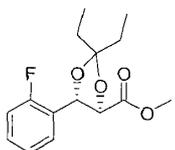


45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 87) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,66(d,  $J=8,0$ , 2H), 5,09 (d,  $J=7,6$ , 1H), 5,88(d,  $J=7,6$ , 1H),

7,23~7,60(m, 4H).

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



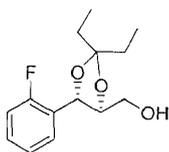
5

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

10

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,20~7,61(m, 4H)

15 Ejemplo de preparación 90: ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



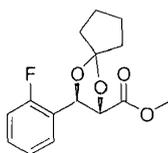
20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 88, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 89) en lugar de (4S,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato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

20

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,66(d,  $J=8,0$ , 2H), 5,09 (d,  $J=7,6$ , 1H), 5,88(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,23~7,62(m, 4H).

25

Ejemplo de preparación 91: (2S, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



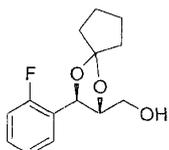
30

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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 1H), 1,91~2,00(m, 3H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,33~7,62(m, 4H)

35

Ejemplo de preparación 92: ((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol



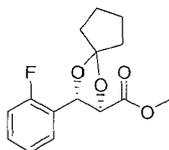
40

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 65, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 91) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95%).

45

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 1H), 3,52~3,65(m, 2H), 3,82~3,86(m, 1H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,32~7,57(m, 4H)

Ejemplo de preparación 93: (2R, 3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 1H), 1,91~2,00(m, 3H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,39~7,61(m, 4H)

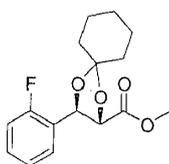
15 Ejemplo de preparación 94: ((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 88, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 93) en lugar de (4S,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 87), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 1H), 3,52~3,65(m, 2H), 3,82~3,86(m, 1H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,38~7,63(m, 4H)

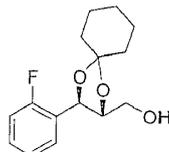
Ejemplo de preparación 95: (2S, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 91, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,37~7,63(m, 4H)

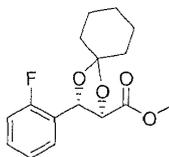
Ejemplo de preparación 96: ((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 73, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 95) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,42~7,89(m, 4H)

Ejemplo de preparación 97: (2R, 3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



5

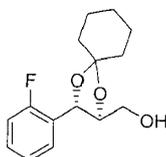
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 95, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 82) en lugar de (2S,3R)-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación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

10

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,32~7,64(m, 4H)

15

Ejemplo de preparación 98: ((2S,3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)metanol



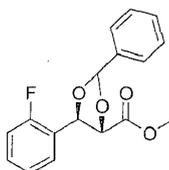
20

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 96, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 97) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 95), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%).

25

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,33~7,67(m, 4H)

Ejemplo de preparación 99: (4S, 5R)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



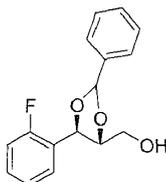
30

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

35

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,33~7,64(m, 4H)

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

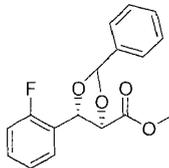


40

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

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

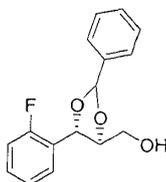
5 Ejemplo de preparación 101: (4R, 5S)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 89, excepto que se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona para obtener el compuesto del título (1,7g, 50~70%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d, J=8,0, 1H), 5,85(d, J=8,0, 1H), 7,33~7,64(m, 4H)

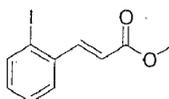
15 Ejemplo de preparación 102: ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 65, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 101) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 70~95%).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t, J=8,0, 1H), 5,43(d, J=7,6, 1H), 7,43~7,85(m, 4H)

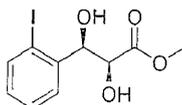
Ejemplo de preparación 103: (E)-3-(2-yodofenil)acrilato de metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 24, excepto que se usó ácido (E)-3-(2-yodofenil)-acrílico (ejemplo de preparación 17) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título. (3,2 g, 70~90%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3,84 (s, 3H), 6,45 (d, J=16,0, 1H), 7,01~7,35 (m, 4H), 8,09 (d, J=16,0, 1H)

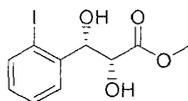
Ejemplo de preparación 104: (2S,3R)-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 3, excepto que se usó (E)-3-(2-yodofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 103) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 75~90%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,30~7,71(m, 4H).

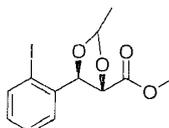
Ejemplo de preparación 105: (2R,3S)-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 25, excepto que se usó (E)-3-(2-yodofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 103) en lugar de (E)-3-(2-clorofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 60~80%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,31~7,72(m, 4H).

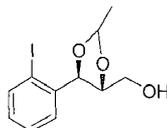
10 Ejemplo de preparación 106: ((4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 104) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,7g, 70~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,29~7,70 (m, 4H)

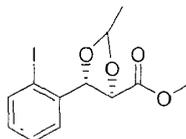
20 Ejemplo de preparación 107: ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 106) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,17~7,41(m, 4H).

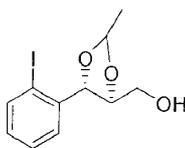
Ejemplo de preparación 108: ((4R,5S)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 104) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 70~95%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,9$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,29~7,70 (m, 4H)

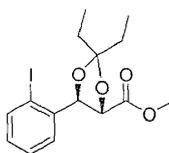
45 Ejemplo de preparación 109: ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 107, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 108) en lugar de (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,17~7,41(m, 4H)

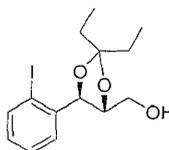
Ejemplo de preparación 110: (4S, 5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 64, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 104) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,6 g, 60~85%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,23~7,65(m, 4H)

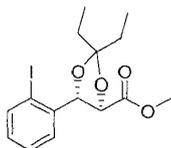
Ejemplo de preparación 111: ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 107, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 110) en lugar de (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,17~7,41(m, 4H)

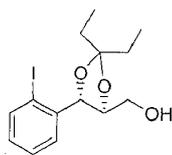
35 Ejemplo de preparación 112: (4R, 5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 110, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 105) en lugar de (2S,3R)-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 104), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 60~85%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,20~7,61(m, 4H)

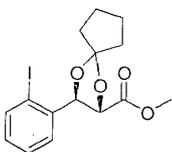
Ejemplo de preparación 113: ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 107, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 112) en lugar de (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62-3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,17~7,41(m, 4H)

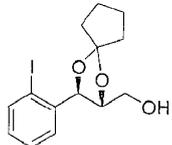
Ejemplo de preparación 114: ((2S, 3R)-metil-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 110, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,7g, 70~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 1H), 1,91~2,00(m, 3H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,19~7,44(m, 4H)

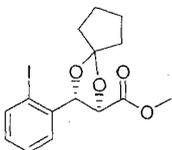
Ejemplo de preparación 115: ((2R,2R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 107, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 114) en lugar de (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83-1,94(m, 1H), 3,52~3,65(m, 2H), 3,82-3,86(m, 1H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,20~7,45(m, 4H)

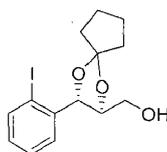
Ejemplo de preparación 116: (2R, 3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 1H), 1,91~2,00(m, 3H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,19~7,44(m, 4H)

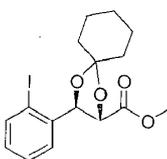
Ejemplo de preparación 117: ((2S,2S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 107, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 116) en lugar de (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 1H), 3,52~3,65(m, 2H), 3,82~3,86(m, 1H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,20~7,45(m, 4H)

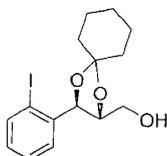
Ejemplo de preparación 118: ((2S, 3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,17~7,43(m, 4H)

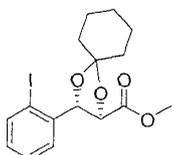
Ejemplo de preparación 119: ((2R,3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 107, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 118) en lugar de (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,19~7,49(m, 4H)

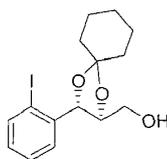
Ejemplo de preparación 120: (2R, 3S)-metil-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,17~7,43(m, 4H)

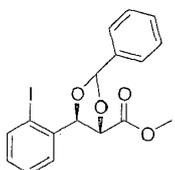
Ejemplo de preparación 121: ((2S,3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 107, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 120) en lugar de (4S,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,19~7,49(m, 4H)

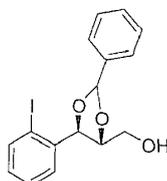
Ejemplo de preparación 122: (4S, 5R)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,81(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 6,96~7,57(m, 9H)

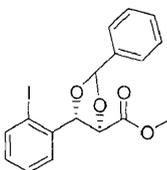
20 Ejemplo de preparación 123: ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,66(d,  $J=7,6$ , 2H), 4,36(m, 1H), 5,17(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 6,94~7,59(m, 9H)

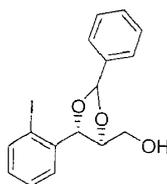
Ejemplo de preparación 124: (4R, 5S)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 120, excepto que se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 50~70%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,81(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 6,96~7,57(m, 9H)

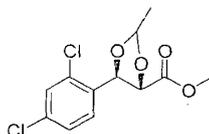
40 Ejemplo de preparación 125: ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,66(d,  $J=7,6$ , 2H), 4,36(m, 1H), 5,17(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 6,94~7,59(m, 9H)

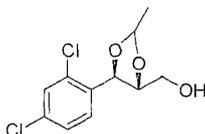
- 10 Ejemplo de preparación 126: ((4S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 36) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 70~95%).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,07~7,21(m, 3H)

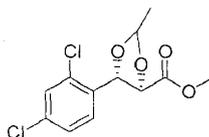
Ejemplo de preparación 127: ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,08~7,39(m, 3H).

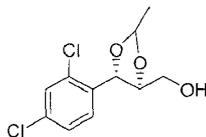
- 35 Ejemplo de preparación 128: ((4R,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

- 45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,07~7,21(m, 3H).

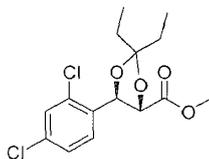
Ejemplo de preparación 129: ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,08~7,39(m, 3H).

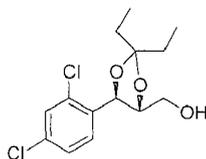
Ejemplo de preparación 130: (4S, 5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 64, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 36) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 60~85%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,12~7,37(m, 3H)

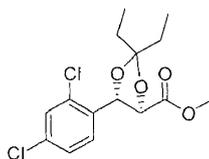
25 Ejemplo de preparación 131: ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,08~7,39(m, 3H).

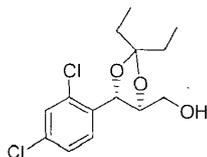
Ejemplo de preparación 132: (4R, 5S)-5-(2,4-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

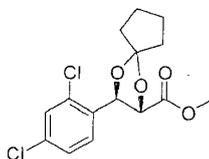
45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,12~7,37(m, 3H)

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



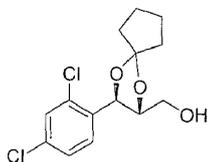
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 131, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 132) en lugar de ((4S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 130), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95%).
- 10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,08~7,39(m, 3H).

Ejemplo de preparación 134: (2S, 3R)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



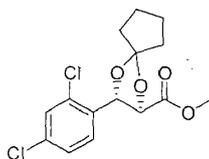
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 131, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5 g, 70~95%).
- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 1H), 1,91~2,00(m, 3H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,03~7,36(m, 3H)

Ejemplo de preparación 135: ((2R,3R)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



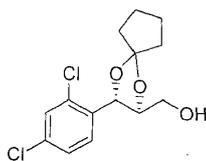
- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 65, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 134) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95%).
- 30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 1H), 3,52~3,65(m, 2H), 3,82~3,86(m, 1H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,02~7,37(m, 3H)

- 35 Ejemplo de preparación 136: (2R, 3S)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 132, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95%).
- $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 1H), 1,91~2,00(m, 3H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,03~7,36(m, 3H)

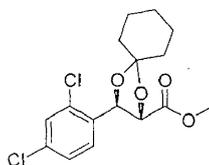
- 45 Ejemplo de preparación 137: ((2S,3S)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 135, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 136) en lugar de (2S, 3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato (ejemplo de preparación 134), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 1H), 3,52~3,65(m, 2H), 3,82~3,86(m, 1H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,02~7,37(m, 3H)

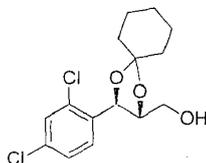
Ejemplo de preparación 138: (2S, 3R)-metil-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,07~7,41(m, 3H)

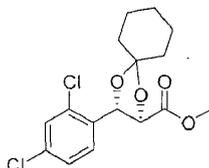
Ejemplo de preparación 139: ((2R,3R)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 73, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 138) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,04~7,40(m, 3H)

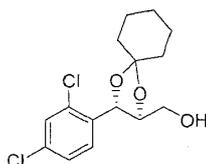
Ejemplo de preparación 140: (2R, 3S)-metil-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,07~7,41(m, 3H)

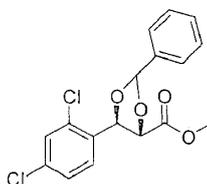
Ejemplo de preparación 141: ((2S,3S)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 139, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 140) en lugar de (2S, 3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato (ejemplo de preparación 138), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,04~7,40(m, 3H)

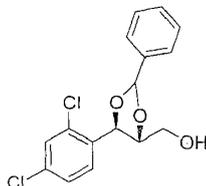
Ejemplo de preparación 142: (4S, 5R)-metil-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 138, excepto que se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,03~7,41(m, 3H)

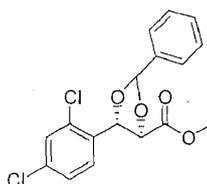
Ejemplo de preparación 143: ((4R,5R)-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,04~7,42(m, 3H)

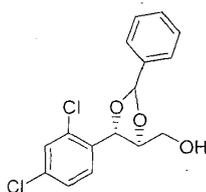
Ejemplo de preparación 144: (4R, 5S)-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 140, excepto que se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,6 g, 50~70%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,03~7,41(m, 3H)

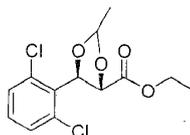
Ejemplo de preparación 145: ((4S,5S)-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 143, excepto que se usó (4R, 5S)-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 144) en lugar de (2S, 3R)-3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 142), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,04~7,42(m, 3H)

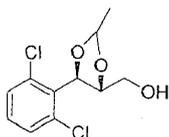
Ejemplo de preparación 146: ((4S,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 39) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,15(m, 2H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,17~7,36(m, 3H)

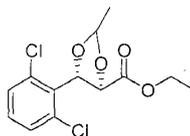
Ejemplo de preparación 147: ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,18~7,39(m, 3H).

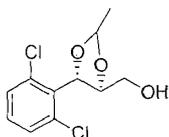
35 Ejemplo de preparación 148: ((4R,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



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

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,15(m, 2H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,17~7,36(m, 3H).

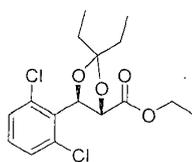
Ejemplo de preparación 149: ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,18~7,39(m, 3H).

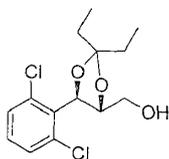
Ejemplo de preparación 150: (4S, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,30(t,  $J=8,0$ , 3H), 1,59(m, 4H), 4,12(m, 2H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,08~7,26(m, 3H)

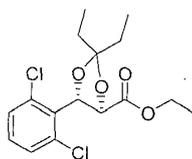
25 Ejemplo de preparación 151: ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 147, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 150) en lugar de ((4S,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 146), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,07~7,29(m, 3H).

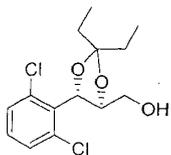
Ejemplo de preparación 152: (4R, 5S)-5-(2,6-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 150, excepto que se usó (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 33) en lugar de (2S,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 39), para obtener el compuesto del título (2,5 g, 70~95%).

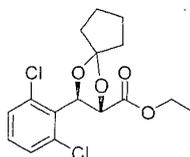
45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,30(t,  $J=8,0$ , 3H), 1,59(m, 4H), 4,12(m, 2H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,08~7,26(m, 3H)

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



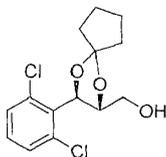
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 151, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 152) en lugar de (4S,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 150), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95%).
- 10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62-3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,07~7,29(m, 3H).

Ejemplo de preparación 154: (2S, 3R)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de etilo



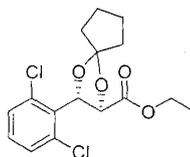
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 150, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95%).
- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,30(t,  $J=7,8\text{hz}$ , 3H), 1,69~1,71(m, 4H), 1,73~1,86(m, 4H), 4,07~4,14(m, 2H), 5,11(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,07~7,31(m, 3H)

Ejemplo de preparación 155: ((2R,3R)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



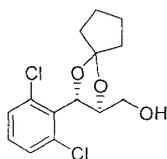
- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 151, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 154) en lugar de (4S,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 150), para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95%).
- 30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 4H), 3,52~3,65(m, 2H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,08~7,32(m, 3H)

- 35 Ejemplo de preparación 156: (2R, 3S)-etil-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato



- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 152, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5 g, 70~95%).
- $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,30(t,  $J=7,8\text{hz}$ , 3H), 1,69~1,71(m, 4H), 1,73~1,86(m, 4H), 4,07~4,14(m, 2H), 5,11(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,81(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,07~7,31(m, 3H)

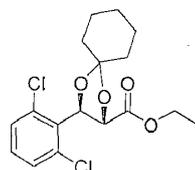
- 45 Ejemplo de preparación 157: ((2S,3S)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 155, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 156) en lugar de (2S,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 154), para obtener el compuesto del título (2,0g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 4H), 3,52~3,65(m, 2H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,08~7,32(m, 3H)

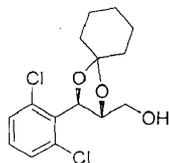
Ejemplo de preparación 158: (2S,3R)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de etilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,30(t,  $J=7,6$ , 3H), 1,61~1,69(m, 10H), 4,08~4,18(d, 2H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,07~7,31(m, 3H)

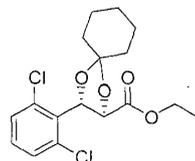
Ejemplo de preparación 159: ((2R,3R)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 155, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 158) en lugar de (2S, 3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 154), para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,05~7,30(m, 3H)

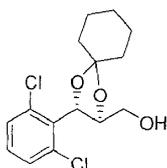
Ejemplo de preparación 160: (2R,3S)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de etilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,30(t,  $J=7,6$ , 3H), 1,61~1,69(m, 10H), 4,08~4,18(d, 2H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,07~7,31(m, 3H)

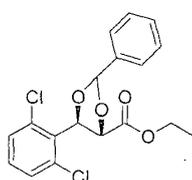
Ejemplo de preparación 161: ((2S,3S)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 159, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 160) en lugar de (2S, 3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 158), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52-3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,05~7,30(m, 3H)

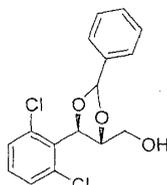
Ejemplo de preparación 162: ((4S,5R)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,30(t,  $J=7,6$ , 3H), 4,08~4,18(d, 2H), 5,13(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 7,03~7,22(m, 8H)

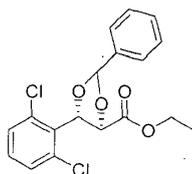
Ejemplo de preparación 163: ((4R,5R)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 159, excepto que se usó (4S, 5R)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 162) en lugar de (2S, RS)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 158), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,50~3,79(m, 2H), 5,13(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 7,03~7,22(m, 8H)

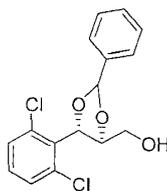
Ejemplo de preparación 164: ((4R, 5S)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,30(t,  $J=7,6$ , 3H), 4,08~4,18(d, 2H), 5,13(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 7,03~7,22(m, 8H)

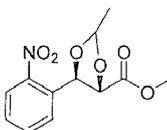
Ejemplo de preparación 165: ((4S,5S)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 163, excepto que se usó (4R, 5S)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 164) en lugar de (2S, 3R)-3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 162), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,50~3,79(m, 2H), 5,13(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 7,03~7,22(m, 8H)

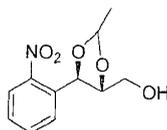
Ejemplo de preparación 166: ((4S,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 44) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,45-8,12 (m, 4H)

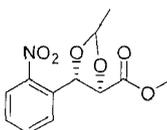
25 Ejemplo de preparación 167: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 166) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70-95%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,47~8,11(m, 4H).

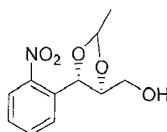
Ejemplo de preparación 168: ((4R,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 160, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 48) en lugar de (2S,3R)-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (2,0g, 70~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,45-8,12 (m, 4H)

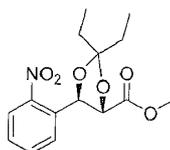
Ejemplo de preparación 169: ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 167, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 168) en lugar de (4S,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 166), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37(d, J=6,0, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,47~8,11(m, 4H).

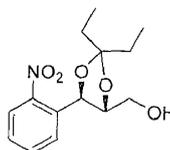
Ejemplo de preparación 170: (4S, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, J=7,6, 1H), 5,81(d, J=7,6, 1H), 7,43~8,10(m, 4H)

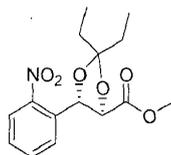
Ejemplo de preparación 171: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,37~8,09(m, 4H)

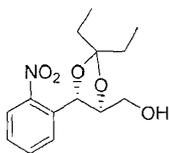
35 Ejemplo de preparación 172: (4R, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, J=7,6, 1H), 5,81(d, J=7,6, 1H), 7,43~8,10(m, 4H)

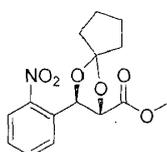
Ejemplo de preparación 173: ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,37~8,09(m, 4H)

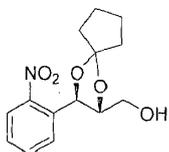
Ejemplo de preparación 174: ((2S, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 4H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,44~8,06(m, 4H)

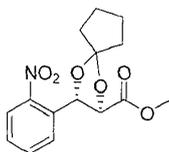
Ejemplo de preparación 175: ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 171, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 174) en lugar de (4S,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietyl-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 170), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 4H), 3,52~3,65(m, 2H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,46~8,09(m, 4H)

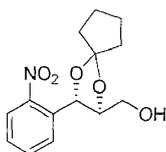
35 Ejemplo de preparación 176: ((2R, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,69~1,71(m, 4H), 1,82~1,86(m, 4H), 3,68(s, 3H), 4,40(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,39(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,44~8,06(m, 4H)

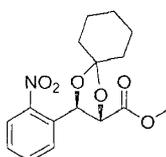
45 Ejemplo de preparación 177: ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 175, excepto que se usó (2R,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 176) en lugar de (2S,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (2,0g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,60~1,72(m, 4H), 1,83~1,94(m, 4H), 3,52~3,65(m, 2H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,46~8,09(m, 4H)

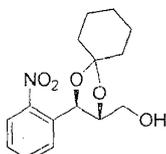
Ejemplo de preparación 178: (2S, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,45~8,12(m, 4H)

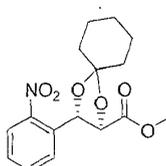
Ejemplo de preparación 179: ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 175, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 178) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,46~8,09(m, 4H)

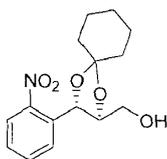
Ejemplo de preparación 180: (2R, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61-1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,45~8,12(m, 4H)

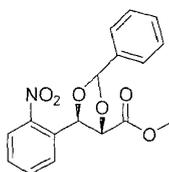
Ejemplo de preparación 181: ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 179, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 180) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 178), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,19~7,49(m, 4H)

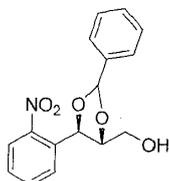
Ejemplo de preparación 182: (4S, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,81(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 6,96~8,12(m, 9H)

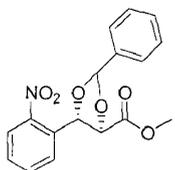
20 Ejemplo de preparación 183: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 179, excepto que se usó (4S, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 182) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%)

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,66(d,  $J=7,6$ , 2H), 4,36(m, 1H), 5,17(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 7,06~8,14(m, 9H)

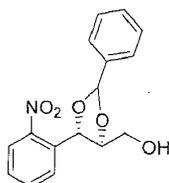
Ejemplo de preparación 184: (4R, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 180, excepto que se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,8 g, 50~70%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,67(s, 3H), 5,11(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,81(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 6,96~8,12(m, 9H)

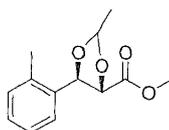
40 Ejemplo de preparación 185: ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 183, excepto que se usó (4R, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 184) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 182), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,66(d,  $J=7,6$ , 2H), 4,36(m, 1H), 5,17(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 7,06~8,14(m, 9H)

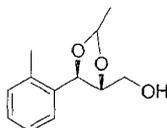
10 Ejemplo de preparación 186: (4S,5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 60, excepto que se usó (2S,3R)-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 54) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 2,35(s, 3H), 3,68(s, 3H), 5,07(m, 1H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,82(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,19-7,39 (m, 4H)

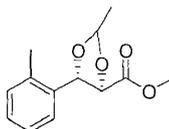
Ejemplo de preparación 187: ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 185, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 186) en lugar de (2R, 3S)-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 184), para obtener el compuesto del título (1,7g, 70-95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37(d,  $J=6,0$ , 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,17~7,41(m, 4H).

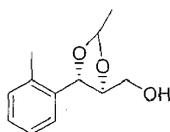
35 Ejemplo de preparación 188: (4R,5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36(d,  $J=6,4$ , 3H), 2,35(s, 3H), 3,68(s, 3H), 5,07(m, 1H), 5,11(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,82(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,19-7,39 (m, 4H)

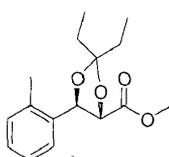
Ejemplo de preparación 189: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37(d, J=6,0, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,17~7,41(m, 4H).

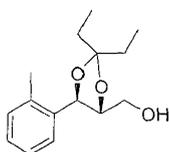
Ejemplo de preparación 190: (4S, 5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 2,33(s, 1H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, J=7,6, 1H), 5,81(d, J=7,6, 1H), 7,00~7,17(m, 4H)

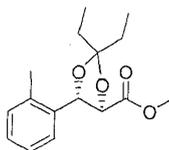
Ejemplo de preparación 191: ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 2,37(s, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,15~7,39(m, 4H)

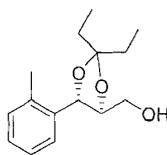
35 Ejemplo de preparación 192: (4R, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 2,33(s, 1H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, J=7,6, 1H), 5,81(d, J=7,6, 1H), 7,00~7,17(m, 4H)

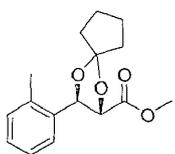
Ejemplo de preparación 193: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 2,37(s, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,15~7,39(m, 4H)

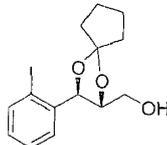
Ejemplo de preparación 194: (2S, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,49~1,57(m, 4H), 1,72~1,81(m, 4H), 2,35(s, 3H), 3,68(s, 3H), 5,14(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,89(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,02~7,25(m, 4H)

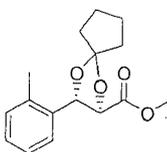
Ejemplo de preparación 195: ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 191, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 194) en lugar de (4S, 5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 190), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,49~1,57(m, 4H), 1,72~1,81(m, 4H), 2,35(s, 3H), 3,52~3,65(m, 2H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,02~7,25(m, 4H)

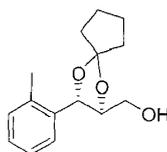
Ejemplo de preparación 196: (2R, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,49~1,57(m, 4H), 1,72~1,81(m, 4H), 2,35(s, 3H), 3,68(s, 3H), 5,14(d,  $J=7,2$ , 1H), 5,89(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,02~7,25(m, 4H)

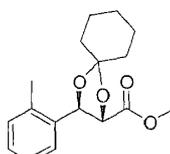
Ejemplo de preparación 197: ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 195, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 196) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 194), para obtener el compuesto del título (2,0g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,49~1,57(m, 4H), 1,72~1,81(m, 4H), 2,35(s, 3H), 3,52~3,65(m, 2H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,02~7,25(m, 4H)

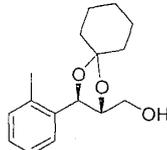
Ejemplo de preparación 198: (2S, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 2,34(s, 3H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,01~7,30(m, 4H)

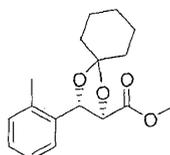
Ejemplo de preparación 199: ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 195, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 198) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 194), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,63~1,75(m, 10H), 2,33(s, 3H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,02~7,28(m, 4H)

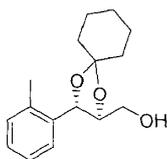
Ejemplo de preparación 200: (2R, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



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

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,61~1,69(m, 10H), 2,34(s, 3H), 3,79(s, 3H), 4,33(d,  $J=8,0$ , 1H), 5,85(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,01~7,30(m, 4H)

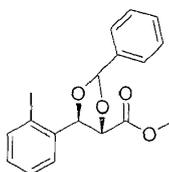
Ejemplo de preparación 201: ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 199, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 200) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 198), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95%).

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

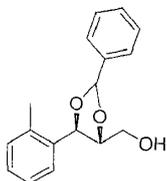
Ejemplo de preparación 202: ((4S, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 198, excepto que se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 50~70%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 2,33(s, 3H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, J=8,0, 1H), 5,81(d, J=8,0, 1H), 6,18(s, 1H), 6,96~7,32(m, 9H)

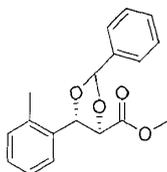
Ejemplo de preparación 203: ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 199, excepto que se usó (4S, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 202) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 198), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95%).

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

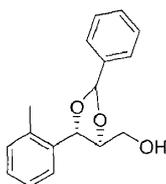
Ejemplo de preparación 204: ((4R, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 200, excepto que se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70%).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 2,33(s, 3H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, J=8,0, 1H), 5,81(d, J=8,0, 1H), 6,18(s, 1H), 6,96~7,32(m, 9H)

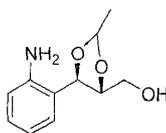
Ejemplo de preparación 205: ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

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

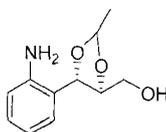
Ejemplo de preparación 206: ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37(d, J=6,0, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,57~8,08(m, 4H).

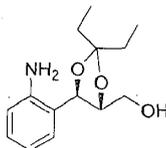
Ejemplo de preparación 207: ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37(d, J=6,0, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,57~8,08(m, 4H).

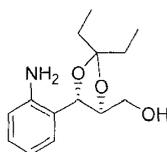
35 Ejemplo de preparación 208: ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, J=7,0, J=7,0, 1H), 5,17(d, J=7,0, 1H), 7,55~8,09(m, 4H)

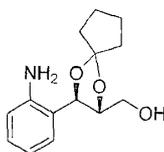
Ejemplo de preparación 209: ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd,  $J=7,0$ ,  $J=7,0$ , 1H), 5,17(d,  $J=7,0$ , 1H), 7,55~8,09(m, 4H)

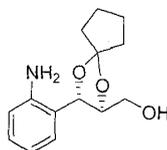
Ejemplo de preparación 210: ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol



- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 47, excepto que se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol (ejemplo de preparación 175) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,7g, 65~85%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz; DMSO):  $\delta$  1,62~1,73(m, 4H), 1,82~1,95(m, 4H), 3,52~3,65(m, 2H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,56~8,11(m, 4H)

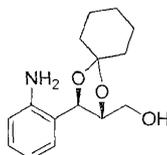
Ejemplo de preparación 211: ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol



- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 47, excepto que se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol (ejemplo de preparación 177) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 65~85%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,62~1,73(m, 4H), 1,82~1,95(m, 4H), 3,52~3,65(m, 2H), 4,90(t,  $J=5,2$ , 1H), 5,12(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,56~8,11(m, 4H)

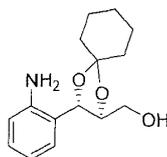
35 Ejemplo de preparación 212: ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)metanol



- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 47, excepto que se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)metanol (ejemplo de preparación 179) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 65~85%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,61~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,49~8,12(m, 4H)

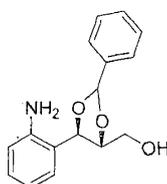
Ejemplo de preparación 213: ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 47, excepto que se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)metanol (ejemplo de preparación 181) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 65-85%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,61~1,75(m, 10H), 3,52~3,81(m, 2H), 3,95(t,  $J=8,0$ , 1H), 5,43(d,  $J=7,6$ , 1H), 7,49~8,12(m, 4H)

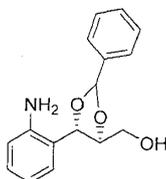
Ejemplo de preparación 214: ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,66(d,  $J=7,6$ , 2H), 4,36(m, 1H), 5,17(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 7,06~8,14(m, 9H)

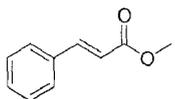
Ejemplo de preparación 215: ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,66(d,  $J=7,6$ , 2H), 4,36(m, 1H), 5,17(d,  $J=8,0$ , 1H), 6,18(s, 1H), 7,06~8,14(m, 9H)

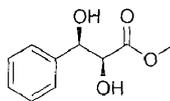
35 Ejemplo de preparación 216: (E)-cinamato de metilo



40 A un matraz de fondo redondo se le añadieron ácido *trans*-cinámico (7 g, 47,25 mmol) y MeOH (70 ml). Se añadió  $\text{POCl}_3$  (0,43 ml, 4,73 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con disolución de NaOH 1 N. Se extrajo la mezcla mediante EtOAc y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrajo la fase acuosa adicionalmente con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío (7,1 g, 80~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,81(s, 3H), 6,42(d,  $J=15,9$ , 1H), 7,37~7,39(m, 3H), 7,50~7,53(m, 2H), 7,67(d,  $J=15,9$ , 1H)

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

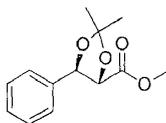


- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 36, excepto que se usó (E)-cinamato de metilo (ejemplo de preparación 216) en lugar de (E)-3-(2,4-diclorofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 28), para obtener el compuesto del título (6,2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

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,70(s a, 1H), 3,08(s a, 1H), 3,82(s, 3H), 4,38(d, J=2,9, 1H), 5,03(d, J=2,9, 1H), 7,30~7,42(m, 5H)

10

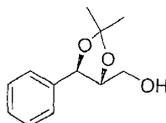
Ejemplo de preparación 218: (4S, 5R)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,56(s, 3H), 1,61(s, 3H), 3,79(s, 3H), 4,36(d, J=7,8, 1H), 5,17(d, J=7,8, 1H), 7,31~7,40(m, 5H)

Ejemplo de preparación 219: ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

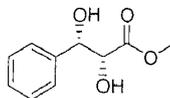


25

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

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41(s, 3H), 1,46(s, 3H), 2,79(s a, 1H), 3,48~3,52(m, 1H), 3,68~3,76(m, 2H), 4,76(d, J=8,8, 1H), 7,18~7,28(m, 5H)

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

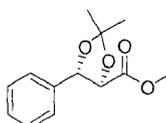


- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 30, excepto que se usó (E)-cinamato de metilo (ejemplo de preparación 216) en lugar de (E)-3-(2,4-diclorofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 28), para obtener el compuesto del título (8,6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

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,70(s a, 1H), 3,08(s a, 1H), 3,82(s, 3H), 4,38(d, J=2,9, 1H), 5,03(d, J=2,9, 1H), 7,30~7,42(m, 5H)

45

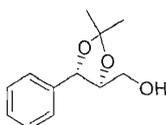
Ejemplo de preparación 221: (4R, 5S)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,56(s, 3H), 1,61(s, 3H), 3,79(s, 3H), 4,36(d,  $J=7,8$ , 1H), 5,17(d,  $J=7,8$ , 1H), 7,31~7,40(m, 5H)

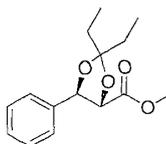
Ejemplo de preparación 222: ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,41(s, 3H), 1,46(s, 3H), 2,79(s, 3H), 3,48~3,52(m, 1H), 3,68~3,76(m, 2H), 4,76(d,  $J=8,8$ , 1H), 7,18~7,28(m, 5H)

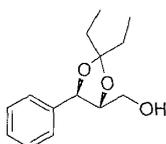
Ejemplo de preparación 223: (4S, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,01(t,  $J=7,4$ , 1H), 1,06(t,  $J=7,6$ , 3H), 1,78-1,90(m, 4H), 3,78(s, 3H), 5,12(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,32~7,45(m, 5H)

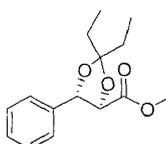
Ejemplo de preparación 224: ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,00(t,  $J=7,6$ , 1H), 1,06(t,  $J=7,4$ , 1H), 1,74~1,90(m, 4H), 3,64(ddd,  $J=3,4$ , 8,4, 12,1, 1H), 3,84~3,91(m, 2H), 4,89(d,  $J=8,8$ , 1H), 7,30~7,43(m, 5H)

Ejemplo de preparación 225: (4R, 5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo

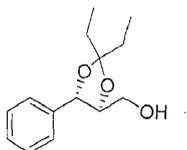


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 223, excepto

que se usó (2R, 3S)-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 220) en lugar de (2S, 3R)-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (5,6 g, 70~95%).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,06(t, J=7,4, 1H), 1,06(t, J=7,6, 3H), 1,78~1,90(m, 4H), 3,78(s, 3H), 5,12(d, J=8,4, 1H), 7,32~7,45(m, 5H)

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



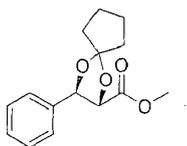
10

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

15

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,00(t, J=7,6, 1H), 1,06(t, J=7,4, 1H), 1,74~1,90(m, 4H), 3,64(ddd, J=3,4, 8,4, 12,1, 1H), 3,84~3,91(m, 2H), 4,89(d, J=8,8, 1H), 7,30~7,43(m, 5H)

- 20 Ejemplo de preparación 227: (2S, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo

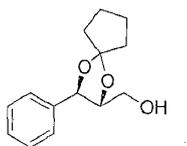


25

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

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,71~1,80(m, 4H), 1,87~1,94(m, 1H), 2,00~2,08(m, 3H), 3,79(s, 3H), 4,35(d, J=7,2, 1H), 5,08(d, J=7,2, 1H), 7,32~7,45(m, 5H)

- 30 Ejemplo de preparación 228: ((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.4]nonan-2-il)metanol

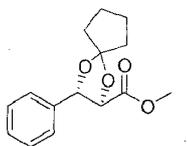


35

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 224, excepto que se usó (2S, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 227) en lugar de (4S, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 223), para obtener el compuesto del título (0,7g, 70~95%).

- 40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,69~1,82(m, 4H), 1,85~2,03(m, 4H), 3,66(ddd, J=3,7, 8,1, 12,1, 1H), 3,83~3,90(m, 2H), 4,84(d, J=8,4, 1H), 7,26~7,41(m, 5H)

Ejemplo de preparación 229: (2R, 3S)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo

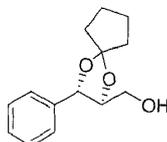


45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 225, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~75%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,71\sim 1,80(\text{m}, 4\text{H}), 1,87\sim 1,94(\text{m}, 1\text{H}), 2,00\sim 2,08(\text{m}, 3\text{H}), 3,79(\text{s}, 3\text{H}), 4,35(\text{d}, \text{J}=7,2, 1\text{H}), 5,08(\text{d}, \text{J}=7,2, 1\text{H}), 7,32\sim 7,45(\text{m}, 5\text{H})$

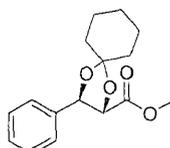
5 Ejemplo de preparación 230: ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.4]nonan-2-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 228, excepto que se usó (2R, 3S)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 229) en lugar de (2S, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 227), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,69\sim 1,82(\text{m}, 4\text{H}), 1,85\sim 2,03(\text{m}, 4\text{H}), 3,66(\text{ddd}, \text{J}=3,7, 8,1, 12,1, 1\text{H}), 3,83\sim 3,90(\text{m}, 2\text{H}), 4,84(\text{d}, \text{J}=8,4, 1\text{H}), 7,26\sim 7,41(\text{m}, 5\text{H})$

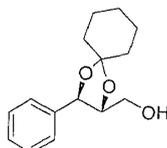
Ejemplo de preparación 231: (2S,3R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 227, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~75%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,41\sim 1,49(\text{m}, 2\text{H}), 1,58\sim 1,76(\text{m}, 4\text{H}), 1,79\sim 1,90(\text{m}, 4\text{H}), 3,78(\text{s}, 3\text{H}), 4,36(\text{d}, \text{J}=7,6, 1\text{H}), 5,16(\text{d}, \text{J}=7,2, 1\text{H}), 7,31\sim 7,44(\text{m}, 5\text{H})$

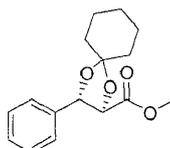
Ejemplo de preparación 232: ((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.5]decan-2-il)metanol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 224, excepto que se usó (2S, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 231) en lugar de (4S, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 223), para obtener el compuesto del título (1,0g, 70~95%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,41\sim 1,50(\text{m}, 2\text{H}), 1,61\sim 1,89(\text{m}, 8\text{H}), 3,60\sim 3,66(\text{m}, 1\text{H}), 3,85\sim 3,90(\text{m}, 2\text{H}), 4,91(\text{d}, \text{J}=8,4, 1\text{H}), 7,30\sim 7,42(\text{m}, 5\text{H})$

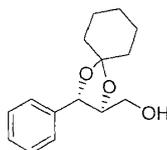
Ejemplo de preparación 233: (2R, 3S)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 229, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 50~75%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,41\sim 1,49(\text{m}, 2\text{H}), 1,58\sim 1,76(\text{m}, 4\text{H}), 1,79\sim 1,90(\text{m}, 4\text{H}), 3,78(\text{s}, 3\text{H}), 4,36(\text{d}, \text{J}=7,6, 1\text{H}), 5,16(\text{d}, \text{J}=7,2, 1\text{H}), 7,31\sim 7,44(\text{m}, 5\text{H})$

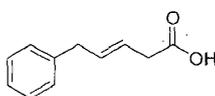
Ejemplo de preparación 234: ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.5]decano-2-il)metanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 232, excepto que se usó (2R, 3S)-3-fenil-1,4-dioxapero[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 233) en lugar de (2S, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapero[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 231), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1,41~1,50(m, 2H), 1,61~1,89(m, 8H). 3,60~3,66(m, 1H), 3,85~3,90(m, 2H), 4,91(d,  $J$ =8,4, 1H), 7,30~7,42(m, 5H)

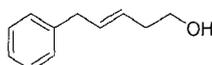
Ejemplo de preparación 235: ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico



15 Se trató una disolución de ácido malónico (17,06 g, 163,96 mmol) en DMSO (65 ml) con una disolución de AcOH (0,1 ml, 1,49 mmol) y piperidina (0,15 ml, 1,49 mmol) en DMSO (4 ml). Se calentó la disolución de reacción hasta 65°C y se añadió hidrocinnamaldehído (10 g, 74,53 mmol) gota a gota en un plazo de 1,5 h. Después de que terminó la adición, se agitó la mezcla de reacción adicionalmente durante 2 h a 65°C. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, se recogió en  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se lavaron los extractos orgánicos combinados con  $\text{KHSO}_4$  acuoso al 5% y salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (10,4 g, 75~90%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =3,19(d,  $J$ =6,9, 2H), 3,46(d,  $J$ = 6,9, 2H), 5,69~5,78(m, 1H), 5,83~5,91(m, 1H), 7,01~7,56(m, 5H), 11,79(s, 1H)

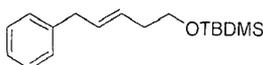
Ejemplo de preparación 236: (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol



30 A una disolución con agitación de LAH ( $\text{LiAlH}_4$ , 3,3 g, 86,73 mmol) en THF (66 ml) se le añadió una disolución de ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico (ejemplo de preparación 235, 11,0g, 57,82 mmol) en THF (44 ml) gota a gota a 0°C luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  a 0°C, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7,2 g, 70~90%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,40 (s a, 1H), 2,31(q,  $J$ =6,3, 2H), 3,37(d,  $J$ =6,8, 2H), 3,66(t,  $J$ =6,4, 2H), 5,49(dt,  $J$ =4,9, 11,0, 1H), 5,73(dt,  $J$ =4,8, 10,9, 1H), 7,17~7,31(m, 5H)

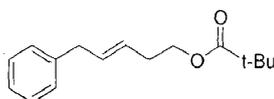
40 Ejemplo de preparación 237: (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano



45 A una disolución con agitación de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 236, 6,3 g, 38,83 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió imidazol (3,4 g, 50,48 mmol) y TBDMS-Cl (7,7 g, 50,48 mmol) a 0°C luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (10,6 g, 80~98%).

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =0,00(s, 6H), 0,84(s, 9H), 2,21(ddd,  $J$ =6,8, 13,6, 0,8, 2H), 3,29(d,  $J$ =6,8, 2H), 3,59(t,  $J$ =6,8, 2H), 5,41~5,49(m, 1H), 5,56~5,63(m, 1H), 7,13~7,26(m, 5H)

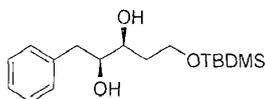
Ejemplo de preparación 238: pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo



5 A una disolución con agitación de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 236, 3,8 g, 23,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se le añadió piridina (2,3 ml, 28,1 mmol) y cloruro de pivaloilo (3,5 ml, 28,1 mmol) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla durante 14 h. Se diluyó la mezcla resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (5,5 g, 80~95%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,17(s, 9H), 2,36(q, J=6,7, 2H), 3,34(d, J=6,8, 2H), 4,09(t, J=6,8, 2H), 5,45~5,51(m, 1H), 5,64~5,69(m, 1H), 7,16~7,21(m, 3H), 7,26~7,30(m, 2H)

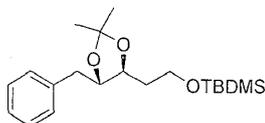
Ejemplo de preparación 239: (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol



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

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,00(s, 6H), 0,82(s, 9H), 1,57~1,62(m, 1H), 1,73~1,80(m, 1H), 2,51(d, J=6,0, 1H), 2,77(dq, J=6,9, 14,9, 2H), 3,50(d, J=3,6, 1H), 3,59~3,62(m, 1H), 3,66(dq, J=3,1, 5,4, 1H), 3,72~3,82(m, 2H), 7,12~7,25(m, 5H)

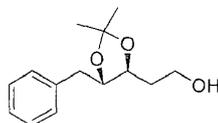
25 Ejemplo de preparación 240: 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano



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

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,00(s, 6H), 0,85(s, 9H), 1,29(s, 3H), 1,34(s, 3H), 1,52~1,58(m, 2H), 2,87(dq, J=5,5, 14,2, 2H), 3,64~3,69(m, 2H), 3,80~3,88(m, 2H), 7,18~7,27(m, 5H)

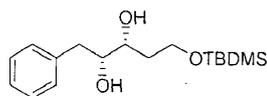
Ejemplo de preparación 241: 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



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

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,50~1,63(m, 2H), 2,29(t, J=5,4, 1H), 2,82(dd, J=5,8, 13,8, 1H), 3,01(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,72(q, J=5,5, 2H), 3,86(dt, J=3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97(m, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

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

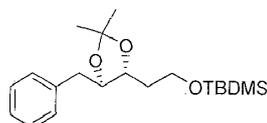


5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 220, excepto que se usó (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 237) en lugar de (E)-cinamato de metilo (ejemplo de preparación 216), para obtener el compuesto del título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

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,00(s, 6H), 0,82(s, 9H), 1,57~1,62(m, 1H), 1,73~1,80(m, 1H), 2,51(d, J=6,0, 1H), 2,77(dq, J=6,9, 14,9, 2H), 3,50(d, J=3,6, 1H), 3,59~3,62(m, 1H), 3,66(dq, J=3,1, 5,4, 1H), 3,72~3,82(m, 2H), 7,12~7,25(m, 5H)

10

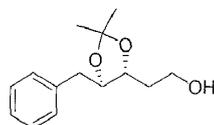
Ejemplo de preparación 243: (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 221, excepto que se usó (2R,3R)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (ejemplo de preparación 242) en lugar de (2R,3S)-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (11,5 g, 70~95%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,00(s, 6H), 0,85(s, 9H), 1,29(s, 3H), 1,34(s, 3H), 1,52~1,58(m, 2H), 2,87(dq, J=5,5, 14,2, 2H), 3,64~3,69(m, 2H), 3,80~3,88(m, 2H), 7,18~7,27(m, 5H)

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

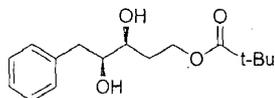


25

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

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,50~1,63(m, 2H), 2,29(t, J=5,4, 1H), 2,82(dd, J=5,8, 13,8, 1H), 3,01(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,72(q, J=5,5, 2H), 3,86(dt, J=3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97(m, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

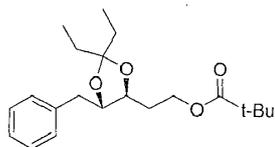
35 Ejemplo de preparación 245: pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo



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

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,16(s, 9H), 1,83~1,88(m, 2H), 2,08(d, J=4,8, 1H), 2,67(d, J=5,2, 1H), 2,80(dd, J=8,0, 13,6, 1H), 2,92(dd, J=5,2, 13,6, 1H), 3,50~3,55(m, 1H), 3,66~3,71(m, 1H), 4,09~4,19(m, 1H), 4,35~4,41(m, 1H), 7,22~7,25(m, 3H), 7,29~7,33(m, 2H)

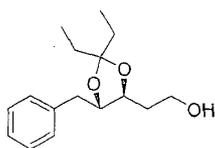
Ejemplo de preparación 246: pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 223, excepto que se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (ejemplo de preparación 245) en lugar de (2R, 3S)-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,15(s, 9H), 1,76(q,  $J$ =7,6, 2H), 1,84~1,90(m, 2H), 2,00~2,07(m, 2H), 3,85(dt,  $J$ =3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27(m, 2H), 5,17(d,  $J$ =8,4, 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,64(dd,  $J$ =1,4, 7,8, 1H)

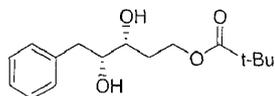
Ejemplo de preparación 247: 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etanol



A una disolución con agitación de pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 246, 1,0 g, 2,87 mmol) en MeOH (10mL) se le añadió NaOMe (0,47 g, 8,61 mmol) y luego se calentó hasta 45°C. Se agitó la mezcla durante 14h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,7g, 80-95%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,89(t,  $J$ =7,4, 6H), 1,44~1,50(m, 1H), 1,54~1,66(m, 5H), 2,37(t,  $J$ =5,6, 1H), 2,80(dd,  $J$ =5,6, 14,0, 1H), 3,03(dd,  $J$ =6,4, 14,0, 1H), 3,72(q,  $J$ =5,5, 2H), 3,80~3,85(m, 1H), 3,89~3,94(m, 1H), 7,21~7,24(m, 3H), 7,28~7,31(m, 2H),

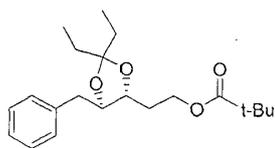
Ejemplo de preparación 248: pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 242, excepto que se usó pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo (ejemplo de preparación 238) en lugar de (E)-terc-butildimetilo (5-fenilpent-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (4,5 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,16(s, 9H), 1,83~1,88(m, 2H), 2,08(d,  $J$ =4,8, 1H), 2,67(d,  $J$ =5,2, 1H), 2,80(dd,  $J$ =8,0, 13,6, 1H), 2,92(dd,  $J$ =5,2, 13,6, 1H), 3,50~3,55(m, 1H), 3,66~3,71(m, 1H), 4,09~4,19(m, 1H), 4,35~4,41(m, 1H), 7,22~7,25(m, 3H), 7,29~7,33(m, 2H)

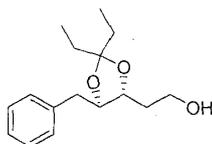
Ejemplo de preparación 249: pivalato de (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 246, excepto que se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (ejemplo de preparación 248) en lugar de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (ejemplo de preparación 245), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,15(s, 9H), 1,76(q,  $J$ =7,6, 2H), 1,84~1,90(m, 2H), 2,00~2,07(m, 2H), 3,85(dt,  $J$ =3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27(m, 2H), 5,17(d,  $J$ =8,4, 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,64(dd,  $J$ =1,4, 7,8, 1H)

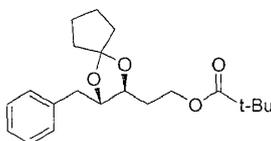
Ejemplo de preparación 250: 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etanol



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 247, excepto que se usó pivalato de (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 249) en lugar de pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,89(t, J=7,4, 6H), 1,44~1,50(m, 1H), 1,54~1,66(m, 5H), 2,37(t, J=5,6, 1H), 2,80(dd, J=5,6, 14,0, 1H), 3,03(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,72(q, J=5,5, 2H), 3,80~3,85(m, 1H), 3,89~3,94(m, 1H), 7,21~7,24(m, 3H), 7,28~7,31(m, 2H)

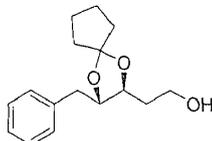
Ejemplo de preparación 251: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 246, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 60~85%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,18(s, 9H), 1,53~1,80(m, 10H), 2,81(dd, J=6,0, 13,6, 1H), 3,00(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,75~3,80(m, 1H), 3,84~3,89(m, 1H), 4,05~4,16(m, 2H), 7,20~7,24(m, 3H), 7,27~7,31(m, 2H)

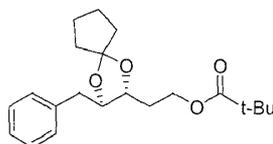
Ejemplo de preparación 252: 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)etanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 247, excepto que se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)etilo (ejemplo de preparación 251) en lugar de pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,7g, 80~95%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,44~1,51(m, 1H), 1,56~1,60(m, 1H), 1,63~1,70(m, 4H), 1,72~1,81(m, 4H), 2,26(t, J=5,4, 1H), 2,80(dd, J=6,0, 14,0, 1H), 3,03(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,71(q, J=5,5, 2H), 3,81~3,92(m, 2H), 7,22~7,24(m, 3H), 7,28~7,32(m, 2H)

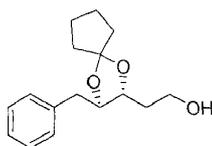
35 Ejemplo de preparación 253: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)etilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 249, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,7g, 60~85%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,18(s, 9H), 1,53~1,80(m, 10H), 2,81(dd, J=6,0, 13,6, 1H), 3,00(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,75~3,80(m, 1H), 3,84~3,89(m, 1H), 4,05~4,16(m, 2H), 7,20~7,24(m, 3H), 7,27~7,31(m, 2H)

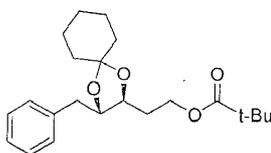
Ejemplo de preparación 254: 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 252, excepto que se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 253) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 251), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 80~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,44~1,51(m, 1H), 1,56~1,60(m, 1H), 1,63~1,70(m, 4H), 1,72~1,81(m, 4H), 2,26(t, J=5,4, 1H), 2,80(dd, J=6,0, 14,0, 1H), 3,03(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,71(q, J=5,5, 2H), 3,81~3,92(m, 2H), 7,22~7,24(m, 3H), 7,28~7,32(m, 2H)

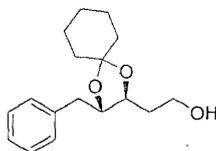
Ejemplo de preparación 255: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 251, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,18(s, 9H), 1,53~1,60(m, 10H), 1,61~1,66(m, 2H), 2,83(dd, J=5,6, 14,0, 1H), 2,98(dd, J=6,0, 14,0, 1H), 3,78(dt, J=3,5, 8,2, 1H), 3,86~3,91(m, 1H), 4,11~4,15(m, 2H), 7,20~7,31(m, 5H)

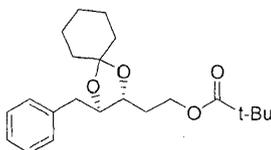
Ejemplo de preparación 256: 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 254, excepto que se usó pivalato de 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)etilo (ejemplo de preparación 255) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 253), para obtener el compuesto del título (1,0g, 80~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,34~1,43(m, 2H), 1,48~1,61(m, 10H), 2,42(t, J=5,6, 1H), 2,81(dd, J=5,6, 14,0, 1H), 3,02(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,72(q, J=5,5, 2H), 3,82~3,87(m, 1H), 3,91~3,96(m, 1H), 7,21~7,31(m, 5H)

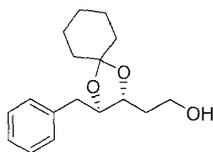
Ejemplo de preparación 257: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 253, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,6 g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,18(s, 9H), 1,53~1,60(m, 10H), 1,61~1,66(m, 2H), 2,83(dd, J=5,6, 14,0, 1H), 2,98(dd, J=6,0, 14,0, 1H), 3,78(dt, J=3,5, 8,2, 1H), 3,86~3,91(m, 1H), 4,11~4,15(m, 2H), 7,20~7,31(m, 5H)

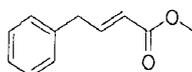
Ejemplo de preparación 258: 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 256, excepto que se usó pivalato de 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 257) en lugar de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 255), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 80-95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,34~1,43(m, 2H), 1,48~1,61(m, 10H), 2,42(t, J=5,6, 1H), 2,81(dd, J=5,6, 14,0, 1H), 3,02(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,72(q, J=5,5, 2H), 3,82~3,87(m, 1H), 3,91~3,96(m, 1H), 7,21~7,31(m, 5H)

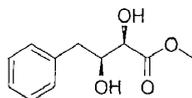
Ejemplo de preparación 259: (E)-4-fenilbut-2-enoato de metilo



A una disolución de fenilacetaldehído (5,0 g, 41,61 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (13,9 g, 41,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se añadió éter/hexano(=1:1, v/v) al producto bruto a  $0^\circ\text{C}$  luego se agitó durante 30 min. Se concentró el filtrado luego se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (5,9 g, 70~90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,47(d, J=6,8, 2H), 3,67(s, 3H), 5,79(d, J=15,4, 1H), 7,06(dt, J=15,4, 6,8, 1H), 7,28~7,12(m, 5H)

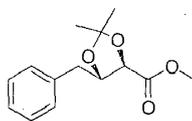
Ejemplo de preparación 260: (2R, 3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 245, excepto que se usó (E)-4-fenilbut-2-enoato de metilo (ejemplo de preparación 259) en lugar de pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo (ejemplo de preparación 238), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,96(ddd, J=7,3, 13,5, 17,1, 2H), 3,10(d, J=5,2, 1H), 3,80(s, 3H), 4,08(dd, J=1,4, 5,4, 1H), 7,23~7,34(m, 5H)

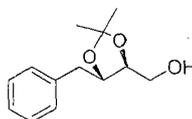
Ejemplo de preparación 261: (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 240, excepto que se usó (2R, 3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 260) en lugar de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (ejemplo de preparación 239), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,42(s, 3H), 1,43(s, 3H), 3,01(dd, J=6,8, 14,4, 1H), 3,12(dd, J=4,4, 14,4, 1H), 3,72(s, 3H), 4,19(d, J=7,6, 1H), 4,40(ddd, J=4,4, 7,0, 7,8, 1H), 7,22~7,33(m, 5H)

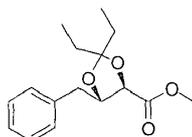
Ejemplo de preparación 262: ((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 234, excepto que se usó (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 261) en lugar de (4S, 5R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 233), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,41(s, 6H), 1,79(q, J=4,3, 1H), 2,83(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,29(ddd, J=4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54(ddd, J=2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83(ddd, J=3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15(q, J=7,1, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

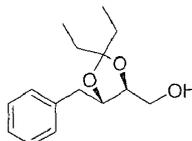
10 Ejemplo de preparación 263: (4R,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



15 A una disolución con agitación de (2R, 3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 260, 2,0 g, 9,51 mmol) en 3-pentanona (5 ml, 47,55 mmol) se le añadió una cantidad catalítica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,051 ml, 0,951 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 20 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,2 g, 50~75%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,85(t, J=6,0, 3H), 0,92(t, J=7,6, 3H), 1,66(dq, J=7,6, 14,7, 4H), 3,01(dd, J=6,6, 14,2, 1H), 3,10(dd, J=4,4, 14,4, 1H), 3,71(s, 3H), 4,17(d, J=8,4, 1H), 4,32~4,37(m, 1H), 7,23~7,32(m, 5H)

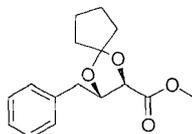
Ejemplo de preparación 264: ((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 262, excepto que se usó (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 263) en lugar de (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,91(dt, J=1,9, 7,5, 6H), 1,61~1,68(m, 4H), 1,77(t, J=6,2, 1H), 2,81(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,09(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,24~3,30(m, 1H), 3,49~3,54(m, 1H), 3,78~3,82(m, 1H), 4,08~4,13(m, 1H), 7,21~7,32(m, 5H)

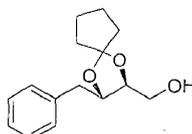
35 Ejemplo de preparación 265: (2R, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 263, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,3 g, 60~85%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,61~1,79(m, 5H), 1,85~1,92(m, 3H), 3,00~3,11(m, 2H), 3,70(s, 3H), 4,17(d, J=7,2, 1H), 4,32 (dt, J=4,9, 7,0, 1H), 7,21~7,33(m, 5H)

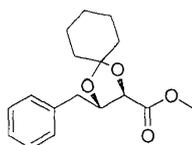
Ejemplo de preparación 266: ((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 264, excepto que se usó (2R, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 265) en lugar de (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70-95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,57~1,88(m, 8H), 2,82(dd, J=6,6, 13,8, 1H), 3,08(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,27~3,33(m, 1H), 3,47~3,52(m, 1H), 3,79~3,83(m, 1H), 4,07(q, J=6,8, 1H), 7,21~7,32(m, 5H)

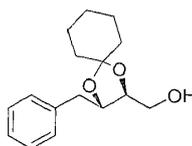
Ejemplo de preparación 267: (2R,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 265, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 60~85%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,54~1,74(m, 10H), 2,99~3,12(m, 2H), 3,70(s, 3H), 4,18(d, J=7,6, 1H), 4,36~4,41(m, 1H), 7,21~7,32(m, 5H)

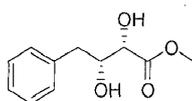
Ejemplo de preparación 268: ((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]decan-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 266, excepto que se usó (2R, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 267) en lugar de (2R, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 265), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,53~1,65(m, 10H), 2,82(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J=6,4, 13,6, 1H), 3,24~3,30(m, 1H), 3,52~3,56(m, 1H), 3,80~3,84(m, 1H), 4,10~4,15(m, 1H), 7,21~7,31(m, 5H)

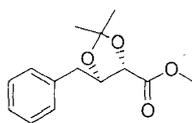
Ejemplo de preparación 269: (2S, 3R)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 242, excepto que se usó (E)-4-fenilbut-2-enoato de metilo (ejemplo de preparación 259) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70-95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,96(ddd, J=7,3, 13,5, 17,1, 2H), 3,10(d, J=5,2, 1H), 3,80(s, 3H), 4,08(dd, J=1,4, 5,4, 1H), 7,23~7,34(m, 5H)

Ejemplo de preparación 270: (4S, 5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo

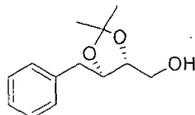


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 261, excepto que se usó (2S, 3R)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 269) en lugar de (2R, 3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (3,4 g, 70~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,41(s, 6H), 1,79(q, J=4,3, 1H), 2,83(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J=6,4, 14,0, 1H),

3,29(ddd, J=4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54(ddd, J=2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83(ddd, J=3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15(q, J=7,1, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

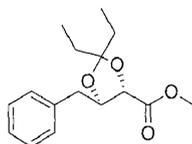
Ejemplo de preparación 271: ((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 262, excepto que se usó (4S,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 270) en lugar de (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 70~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,41(s, 6H), 1,79(q, J=4,3, 1H), 2,83(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,29(ddd, J=4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54(ddd, J=2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83(ddd, J=3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15(q, J=7,1, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

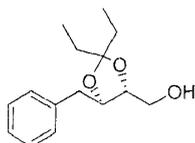
Ejemplo de preparación 272: (4S, 5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 263, excepto que se usó (2S, 3R)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 269) en lugar de (2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato (ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 50~75%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,85(t, J=6,0, 3H), 0,92(t, J=7,6, 3H), 1,66(dq, J=7,6, 14,7, 4H), 3,01(dd, J=6,6, 14,2, 1H), 3,10(dd, J=4,4, 14,4, 1H), 3,71(s, 3H), 4,17(d, J=8,4, 1H), 4,32~4,37(m, 1H), 7,23~7,32(m, 5H)

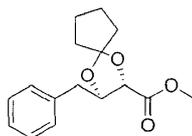
Ejemplo de preparación 273: ((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 264, excepto que se usó (4S,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 272) en lugar de (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70-95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,91(dt, J=1,9, 7,5, 6H), 1,61~1,68(m, 4H), 1,77(t, J=6,2, 1H), 2,81(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,09(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,24~3,30(m, 1H), 3,49~3,54(m, 1H), 3,78~3,82(m, 1H), 4,08~4,13(m, 1H), 7,21~7,32(m, 5H)

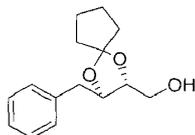
Ejemplo de preparación 274: (2S, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 272, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 60~85%).

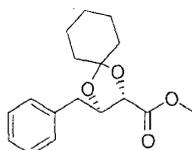
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,61~1,79(m, 5H), 1,85~1,92(m, 3H), 3,00~3,11(m, 2H), 3,70(s, 3H), 4,17(d, J=7,2, 1H), 4,32(dt, J=4,9, 7,0, 1H), 7,21~7,33(m, 5H)

Ejemplo de preparación 275: ((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol



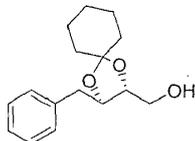
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 266, excepto que se usó (2S, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 274) en lugar de (2R, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 265), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 70-95%).
- 10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,57\sim 1,88(\text{m}, 8\text{H}), 2,82(\text{dd}, \text{J}=6,6, 13,8, 1\text{H}), 3,08(\text{dd}, \text{J}=6,4, 14,0, 1\text{H}), 3,27\sim 3,33(\text{m}, 1\text{H}), 3,47\sim 3,52(\text{m}, 1\text{H}), 3,79\sim 3,83(\text{m}, 1\text{H}), 4,07(\text{q}, \text{J}=6,8, 1\text{H}), 7,21\sim 7,32(\text{m}, 5\text{H})$

Ejemplo de preparación 276: (2S, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



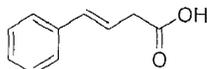
- 15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 274, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 60~85%).
- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,54\sim 1,74(\text{m}, 10\text{H}), 2,99\sim 3,12(\text{m}, 2\text{H}), 3,70(\text{s}, 3\text{H}), 4,18(\text{d}, \text{J}=7,6, 1\text{H}), 4,36\sim 4,41(\text{m}, 1\text{H}), 7,21\sim 7,32(\text{m}, 5\text{H})$

Ejemplo de preparación 277: ((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-il)metanol



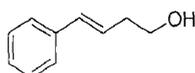
- 25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 268, excepto que se usó (2S, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 276) en lugar de (2R, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 267), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95%).
- 30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,53\sim 1,65(\text{m}, 10\text{H}), 2,82(\text{dd}, \text{J}=6,2, 13,8, 1\text{H}), 3,07(\text{dd}, \text{J}=6,4, 13,6, 1\text{H}), 3,24\sim 3,30(\text{m}, 1\text{H}), 3,52\sim 3,56(\text{m}, 1\text{H}), 3,80\sim 3,84(\text{m}, 1\text{H}), 4,10\sim 4,15(\text{m}, 1\text{H}), 7,21\sim 7,31(\text{m}, 5\text{H})$

35 Ejemplo de preparación 278: ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico



- 40 A una disolución con agitación de 2-fenilacetaldehído (5,0 g, 32,3 mmol) y ácido malónico (4,0 g, 38,8 mmol) en piridina (25,0 ml) se le añadió una cantidad catalítica de piperidina (0,64 ml, 6,46 mmol), luego se calentó a reflujo. Después de 3 h, se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió lentamente HCl 2 N al producto bruto. Se eliminó por filtración el precipitado blanco y se secó a vacío para dar el compuesto del título (3,5 g, 55~80%).
- 45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,39(\text{d}, \text{J}=8,8, 2\text{H}), 6,31(\text{td}, \text{J}=7,9, 14,8, 1\text{H}), 6,94(\text{d}, \text{J}=16, 1\text{H}), 7,17\sim 7,45(\text{m}, 3\text{H}), 7,56\sim 7,59(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo de preparación 279: (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol

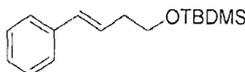


- 50

A una disolución con agitación de  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  (40,0 ml, 20,0 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota una disolución de ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico (ejemplo de preparación 278, 2,0 g, 10,0 mmol) en THF (5 ml) a 0°C luego se calentó a reflujo durante 0,5 h. Se extinguió la mezcla de reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  a 0°C, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,0g, 50~75%).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,55(ddd,  $J$ = 4,1, 11,9, 21,5, 2H), 3,82(t,  $J$ =5,8, 2H), 6,24(td,  $J$ =7,2, 15,7, 1H), 6,87(d,  $J$ =14,8, 1H), 7,12~7,25(m, 3H), 7,36(dd,  $J$ =1,2, 8,0, 1H), 7,52(dd,  $J$ =1,6, 9,2, 1H)

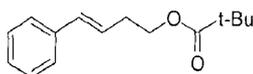
Ejemplo de preparación 280: (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 237, excepto que se usó (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 279) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (1,7g, 80-98%).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,07(s, 3H), 0,10(s, 3H), 0,92(d,  $J$ =6,4, 9H), 2,51(q,  $J$ =4,5, 2H), 3,78(t,  $J$ =6,6, 2H), 6,26(td,  $J$ =7,2, 15,7, 1H), 6,84(d,  $J$ =15,6, 1H), 7,13~7,24(m, 3H), 7,36(dd,  $J$ =5,6, 12,4, 1H), 7,53(dd,  $J$ =1,4, 7,8, 1H)

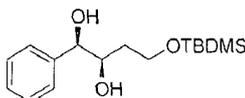
Ejemplo de preparación 281: pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 238, excepto que se usó (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 279) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (10,8 g, 75~95%).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,22(s, 9H), 2,57(ddd,  $J$ =1,3, 6,7, 13,5, 2H), 4,22(t,  $J$ =6,6, 2H), 6,19(td,  $J$ =7,0, 16,0, 1H), 6,49(d,  $J$ =16,0, 1H), 7,23~7,26(m, 1H), 7,31~7,41(m, 4H)

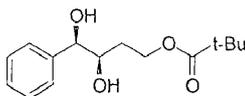
Ejemplo de preparación 282: (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 239, excepto que se usó (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 280) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95%).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,10(s, 3H), 0,11(s, 3H), 0,92(s, 9H), 1,69~1,70(m, 1H), 1,93~2,07(m, 1H), 3,51(d,  $J$ =4,8, 1H), 3,86(d,  $J$ =3,2, 1H), 3,87(dd,  $J$ =3,2, 9,2, 1H), 3,91~3,96(m, 1H), 4,01~4,06(m, 1H), 5,05(t,  $J$ =4,6, 1H), 7,22~7,26(m, 1H), 7,31~7,37(m, 2H), 7,59(dd,  $J$ =1,2, 7,6, 1H)

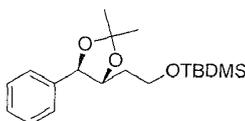
Ejemplo de preparación 283: pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 282, excepto que se usó pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo (ejemplo de preparación 281) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (8,7g, 70~95%).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,18(s, 9H), 1,65~1,74(m, 2H), 2,83(d,  $J$ =2,4, 1H), 2,96(d,  $J$ =3,2, 1H), 3,74~3,79(m, 1H), 4,10~4,17(m, 1H), 4,33(ddd,  $J$ =4,0, 7,2, 12,6, 1H), 4,49(d,  $J$ =5,6, 1H), 7,31~7,41(m, 5H)

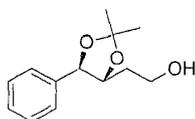
Ejemplo de preparación 284: terc-butil-2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 218, excepto que se usó (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (ejemplo de preparación 282) en lugar de (2R, 3S)-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70-95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,02(s, 3H), 0,07(s, 3H), 0,86(s, 9H), 1,50(s, 3H), 1,58(s, 3H), 1,82~1,99(m, 2H), 3,68~3,78(m, 2H), 3,95(dt, J=3,3, 8,7, 1H), 5,16(d, J=8,4, 1H), 7,21~7,27(m, 1H), 7,31~7,38(m, 2H), 7,60(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

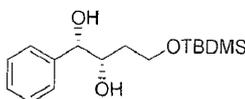
Ejemplo de preparación 285: 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 244, excepto que se usó terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 284) en lugar de (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (ejemplo de preparación 243), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 80~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,56(s, 3H), 1,62(s, 3H), 1,92~2,04(m, 2H), 2,26(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,90(m, 2H), 3,94(td, J=3,9, 8,5, 1H), 5,23(d, J=15,6, 1H), 7,22~7,27(m, 1H), 7,33~7,39(m, 2H), 7,62(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

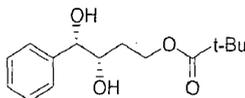
25 Ejemplo de preparación 286: (1S, 2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 242, excepto que se usó (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 280) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,10(s, 3H), 0,11(s, 3H), 0,92(s, 9H), 1,69~1,70(m, 1H), 1,93~2,07(m, 1H), 3,51(d, J=4,8, 1H), 3,86(d, J=3,2, 1H), 3,87(dd, J=3,2, 9,2, 1H), 3,91~3,96(m, 1H), 4,01~4,06(m, 1H), 5,05(t, J=4,6, 1H), 7,22~7,26(m, 1H), 7,31~7,37(m, 2H), 7,59(dd, J=1,2, 7,6, 1H)

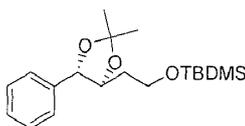
Ejemplo de preparación 287: pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 286, excepto que se usó pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo (ejemplo de preparación 281) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (10,4 g, 70~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,18(s, 9H), 1,65~1,74(m, 2H), 2,83(d, J=2,4, 1H), 2,96(d, J=3,2, 1H), 3,74~3,79(m, 1H), 4,10~4,17(m, 1H), 4,33(ddd, J=4,0, 7,2, 12,6, 1H), 4,49(d, J=5,6, 1H), 7,31~7,41(m, 5H)

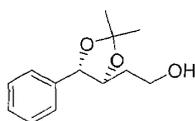
50 Ejemplo de preparación 288: terc-butil(2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 284, excepto que se usó (1S, 2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (ejemplo de preparación 286) en lugar de (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (ejemplo de preparación 282), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,02(s, 3H), 0,07(s, 3H), 0,86(s, 9H), 1,50(s, 3H), 1,58(s, 3H), 1,82~1,99(m, 2H), 3,68~3,78(m, 2H), 3,95(dt, J=3,3, 8,7, 1H), 5,16(d, J=8,4, 1H), 7,21~7,27(m, 1H), 7,31~7,38(m, 2H), 7,60(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

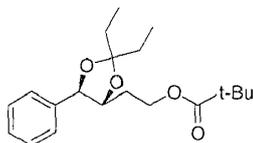
Ejemplo de preparación 289: 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 285, excepto que se usó terc-butil(2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 288) en lugar de terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 284), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 80~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,56(s, 3H), 1,62(s, 3H), 1,92~2,04(m, 2H), 2,26(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,90(m, 2H), 3,94(td, J=3,9, 8,5, 1H), 5,23(d, J=15,6, 1H), 7,22~7,27(m, 1H), 7,33~7,39(m, 2H), 7,62(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

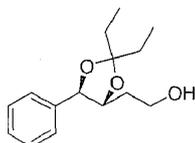
Ejemplo de preparación 290: pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 264, excepto que se usó pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (ejemplo de preparación 283) en lugar de (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95%)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,00(t, J=7,4, 3H), 1,08(t, J=7,6, 3H), 1,14(s, 9H), 1,76(q, J=7,5, 2H), 1,81~1,89(m, 2H), 1,91~1,98(m, 2H), 3,87(td, J=5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 4,22~4,28(m, 1H), 4,58(d, J=8,8, 1H), 7,31~7,43(m, 5H)

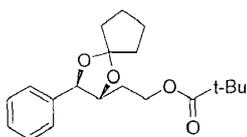
Ejemplo de preparación 291: pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 258, excepto que se usó pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 290) en lugar de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 257), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,01(t, J=7,4, 3H), 1,07(t, J=7,6, 3H), 1,79(q, J=7,5, 2H), 1,83~1,90(m, 4H), 2,38(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,87(m, 2H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,63(d, J=8,8, 1H), 7,32~7,43(m, 5H)

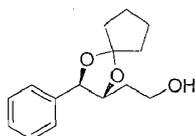
Ejemplo de preparación 292: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 290, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,8 g, 60~85%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,14(s, 9H), 1,67~1,83(m, 4H), 1,88~2,07(m, 6H), 3,84(td, J=6,0, 8,4, 1H), 4,13(td, J=7,0, 11,1, 1H), 4,24(td, J=6,4, 11,2, 1H), 4,55(d, J=8,4, 1H), 7,31~7,39(m, 5H)

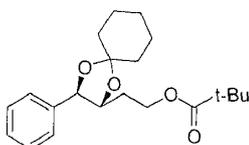
10 Ejemplo de preparación 293: 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 291, excepto que se usó pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 292) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 290), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,711,81(m, 4H), 1,87~2,07(m, 6H), 2,27(q, J=3,7, 1H), 3,79~3,85(m, 2H), 3,89~3,92(m, 1H), 4,59(d, J=8,4, 1H), 7,32~7,41(m, 5H)

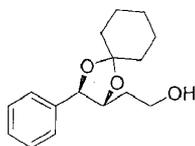
Ejemplo de preparación 294: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 292, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,0g, 60~85%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,14(s, 9H), 1,67~1,83(m, 4H), 1,88~2,07(m, 6H), 3,84(td, J=6,0, 8,4, 1H), 4,10~4,17(m, 1H), 4,21~4,27(m, 1H), 4,55(d, J=8,4, 1H), 7,31~7,39(m, 5H)

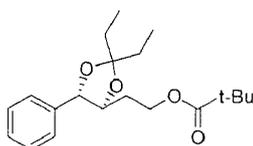
Ejemplo de preparación 295: 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etanol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 293, excepto que se usó pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 294) en lugar de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 292), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 80~95%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,71~1,83(m, 4H), 1,87~2,05(m, 6H), 2,27(q, J=3,7, 1H), 3,79~3,85(m, 2H), 3,86~3,91(m, 1H), 4,59(d, J=8,4, 1H), 7,32~7,41(m, 5H)

Ejemplo de preparación 296: pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

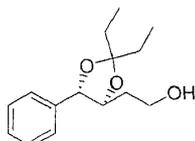


45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 290, excepto que se usó pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (ejemplo de preparación 287) en lugar de pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (preparación: ejemplo 283), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,00(t, J=7,4, 3H), 1,08(t, J=7,6, 3H), 1,14(s, 9H), 1,76(q, J=7,5, 2H), 1,81~1,89(m, 2H), 1,91~1,98(m, 2H), 3,87(td, J=5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 4,22~4,28(m, 1H), 4,58(d, J=8,8, 1H), 7,31~7,43(m, 5H)

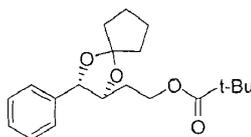
10 Ejemplo de preparación 297: pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 295, excepto que se usó pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 296) en lugar de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 294), para obtener el compuesto del título (0,7g, 80~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,01(t, J=7,4, 3H), 1,07(t, J=7,6, 3H), 1,79(q, J=7,5, 2H), 1,83~1,90(m, 4H), 2,38(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,87(m, 2H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,63(d, J=8,8, 1H), 7,32~7,43(m, 5H)

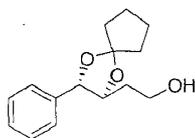
Ejemplo de preparación 298: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 296, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60~85%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,14(s, 9H), 1,67~1,83(m, 4H), 1,88~2,07(m, 6H), 3,84(td, J=6,0, 8,4, 1H), 4,13(td, J=7,0, 11,1, 1H), 4,24(td, J=6,4, 11,2, 1H), 4,55(d, J=8,4, 1H), 7,31~7,39(m, 5H)

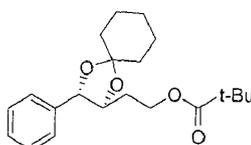
Ejemplo de preparación 299: 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etanol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 297, excepto que se usó pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 298) en lugar de pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 296), para obtener el compuesto del título (07 g, 80~95%)

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,71~1,81(m, 4H), 1,87~2,07(m, 6H), 2,27(q, J=3,7, 1H), 3,79~3,85(m, 2H), 3,89~3,92(m, 1H), 4,59(d, J=8,4, 1H), 7,32~7,41(m, 5H)

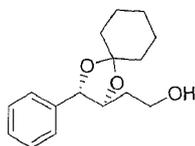
45 Ejemplo de preparación 300: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 298, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,14(s, 9H), 1,67~1,83(m, 4H), 1,88~2,07(m, 6H), 3,84(td,  $J=6,0, 8,4, 1\text{H}$ ), 4,10~4,17(m, 1H), 4,21~4,27(m, 1H), 4,55(d,  $J=8,4, 1\text{H}$ ), 7,31~7,39(m, 5H)

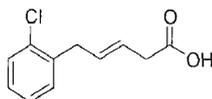
5 Ejemplo de preparación 301: 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 299, excepto que se usó pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 300) en lugar de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 298), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 80~95%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,71~1,83(m, 4H), 1,87~2,05(m, 6H), 2,27(q,  $J=3,7, 1\text{H}$ ), 3,79~3,85(m, 2H), 3,86~3,91(m, 1H), 4,59(d,  $J=8,4, 1\text{H}$ ), 7,32~7,41(m, 5H)

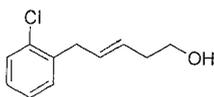
Ejemplo de preparación 302: ácido (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enoico



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 235, excepto que se usó 3-(2-clorofenil)propanal en lugar de hidrocinamaldehído (6,1 g, 70-90%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =3,15(dd,  $J=0,8, 6,8, 2\text{H}$ ), 3,53(d,  $J=6,4, 2\text{H}$ ), 5,61~5,69(m, 1H), 5,75~5,82(m, 1H), 7,16~7,28(m, 3H), 7,36~7,38(m, 1H)

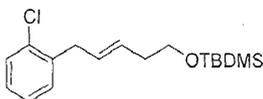
Ejemplo de preparación 303: (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 236, excepto que se usó ácido (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enoico (ejemplo de preparación 302) en lugar de ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico (ejemplo de preparación 235), para obtener el compuesto del título (4,6 g, 70~90%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =2,33(dq,  $J=1,0, 6,5, 2\text{H}$ ), 3,50(dd,  $J=1,8, 5,0, 2\text{H}$ ), 3,67(q,  $J=6,0, 2\text{H}$ ), 5,45~5,53(m, 1H), 5,70~5,77(m, 1H), 7,15~7,37(m, 4H)

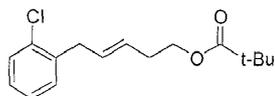
Ejemplo de preparación 304: (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 237, excepto que se usó (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 303) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (4,9 g, 75~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =0,60(s, 6H), 0,90(s, 9H), 2,28(dq,  $J=1,0, 6,7, 2\text{H}$ ), 3,47(d,  $J=6,4, 2\text{H}$ ), 3,65(t,  $J=6,8, 2\text{H}$ ), 5,49~5,56(m, 1H), 5,62~5,70(m, 1H), 7,14~7,36(m, 4H)

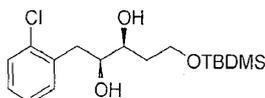
50 Ejemplo de preparación 305: pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 238, excepto que se usó (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 303) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (7,2 g, 75~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,18(s, 9H), 2,36(q, J=6,7, 2H), 3,45(d, J=6,4, 2H), 4,08(t, J=6,6, 2H), 5,43~5,50(m, 1H), 5,63~5,70(m, 1H), 7,12~7,35(m, 4H)

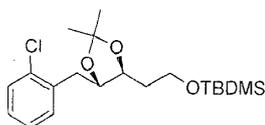
10 Ejemplo de preparación 306: (2S, 3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 239, excepto que se usó (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 304) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (2,8 g, 90%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,11(s, 6H), 0,92(s, 9H), 1,68~1,77(m, 1H), 1,87~1,96(m, 1H), 2,64(d, J=6,0, 1H), 2,93(dd, J=8,2, 13,4, 1H), 3,07(dd, J=4,8, 13,6, 1H), 3,68(d, J=3,2, 1H), 3,76~3,96(m, 4H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,35~7,39(m, 2H)

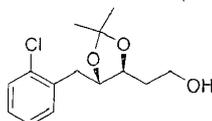
Ejemplo de preparación 307: (2-(4S, 5S)-5-(2clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 240, excepto que se usó (2S, 3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (ejemplo de preparación 306) en lugar de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (ejemplo de preparación 239), para obtener el compuesto del título (3,6 g, 75~90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,06(s, 6H), 0,91(s, 9H), 1,39(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,69(q, J=6,5, 2H), 3,05(dq, J=5,8, 15,1, 2H), 3,70~3,80(m, 2H), 3,86~3,93(m, 1H), 3,97~4,02(m, 1H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

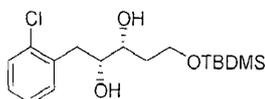
35 Ejemplo de preparación 308: 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 241, excepto que se usó (2-(4S, 5S)-5-(2clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano (ejemplo de preparación 307) en lugar de (2-(4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil) dimetilsilano (ejemplo de preparación 240), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 80~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,50~1,63(m, 2H), 2,29(t, J=5,4, 1H), 2,82(dd, J=5,8, 13,8, 1H), 3,01(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,72(q, J=5,5, 2H), 3,86(dt, J=3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97(m, 1H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

Ejemplo de preparación 309: (2R, 3R)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol

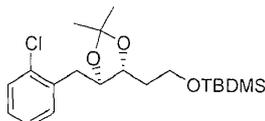


50

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 242, excepto que se usó (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 304) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (4,4 g, 90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,11(s, 6H), 0,92(s, 9H), 1,68~1,77(m, 1H), 1,87~1,96(m, 1H), 2,64(d, J=6,0, 1H), 2,93(dd, J=8,2, 13,4, 1H), 3,07(dd, J=4,8, 13,6, 1H), 3,68(d, J=3,2, 1H), 3,76~3,96(m, 4H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,35~7,39(m, 2H)

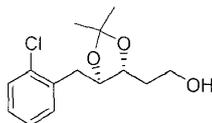
Ejemplo de preparación 310: (2-(4R, 5R)-5-(2clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 307, excepto que se usó (2R, 3R)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (ejemplo de preparación 309) en lugar de (2S, 3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (ejemplo de preparación 306), para obtener el compuesto del título (4,6 g, 70-95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,06(s, 6H), 0,91(s, 9H), 1,39(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,69(q, J=6,5, 2H), 3,05(dq, J=5,8, 15,1, 2H), 3,70~3,80(m, 2H), 3,86~3,93(m, 1H), 3,97~4,02(m, 1H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

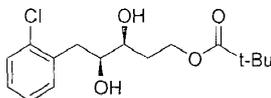
Ejemplo de preparación 311: 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 241, excepto que se usó (2-(4S, 5S)-5-(2clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (ejemplo de preparación 307) en lugar de (2-(4S, 5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (ejemplo de preparación 240), para obtener el compuesto del título (3,0g, 80-95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,50~1,63(m, 2H), 2,29(t, J=5,4, 1H), 2,82(dd, J=5,8, 13,8, 1H), 3,01(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,72(q, J=5,5, 2H), 3,86(dt, J=3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97(m, 1H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

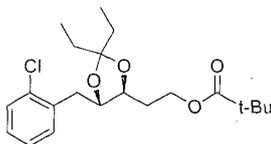
Ejemplo de preparación 312: pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 306, excepto que se usó pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enil (ejemplo de preparación 305) en lugar de (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 304), para obtener el compuesto del título (6,0 g, 70-95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,16(s, 9H), 1,85~1,91(m, 2H), 2,17(d, J=6,0, 1H), 2,73(d, J=5,2, 1H), 2,91(dd, J=8,4, 13,6, 1H), 3,08(dd, J=5,6, 13,6, 1H), 3,52~3,55(m, 1H), 3,77~3,80(m, 1H), 4,11~4,19(m, 1H), 4,37~4,41(m, 1H), 7,18~7,23(m, 2H), 7,31(dd, J=2,2, 7,0, 1H), 7,36(dd, J=1,8, 7,4, 1H)

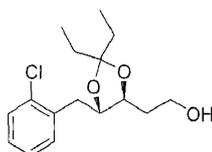
Ejemplo de preparación 313: pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-chlorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 246, excepto que se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (ejemplo de preparación 312) en lugar de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (ejemplo de preparación 245), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,90(t, J=7,4, 6H), 1,21(s, 9H), 1,58~1,66(m, 4H), 1,70~1,77(m, 2H), 3,06(d, J=5,6, 2H), 3,81~3,86(m, 1H), 3,94~3,99(m, 1H), 4,15~4,25(m, 2H), 7,18~7,24(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

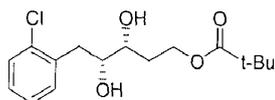
Ejemplo de preparación 314: 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 247, excepto que se usó pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-chlorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 313) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,91(dt, J=2,5, 7,5, 6H), 1,46~1,79(m, 6H), 2,42(t, J=5,6, 1H), 3,01~3,12(m, 2H), 3,79(q, J=5,6, 2H), 3,88~3,93(m, 1H), 3,98~4,06(m, 1H), 7,18~7,25(m, 2H), 7,35~7,39(m, 2H)

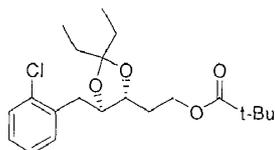
Ejemplo de preparación 315: pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 309, excepto que se usó pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enilo (ejemplo de preparación 305) en lugar de (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 304), para obtener el compuesto del título (4,4 g, 70~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,11(s, 6H), 0,92(s, 9H), 1,68~1,77(m, 1H), 1,87~1,96(m, 1H), 2,64(d, J=6,0, 1H), 2,93(dd, J=8,2, 13,4, 1H), 3,07(dd, J=4,8, 13,6, 1H), 3,68(d, J=3,2, 1H), 3,76~3,96(m, 4H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,35~7,39(m, 2H)

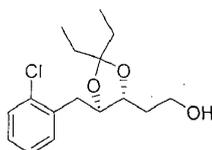
Ejemplo de preparación 316: pivalato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 313, excepto que se usó pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (ejemplo de preparación 315) en lugar de pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (ejemplo de preparación 312), para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =0,90(t, J=7,4, 6H), 1,21(s, 9H), 1,58~1,66(m, 4H), 1,70~1,77(m, 2H), 3,06(d, J=5,6, 2H), 3,81~3,86(m, 1H), 3,94~3,99(m, 1H), 4,15~4,25(m, 2H), 7,18~7,24(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

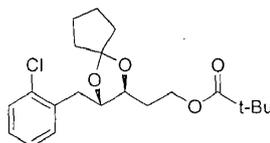
Ejemplo de preparación 317: 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 314, excepto que se usó pivalato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 316) en lugar de pivalato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 313), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80-95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =0,91(dt, J=2,5, 7,5, 6H), 1,46~1,79(m, 6H), 2,42(t, J=5,6, 1H), 3,01~3,12(m, 2H), 3,79(q, J=5,6, 2H), 3,88~3,93(m, 1H), 3,98~4,06(m, 1H), 7,18~7,25(m, 2H), 7,35~7,39(m, 2H)

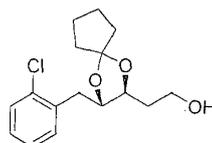
Ejemplo de preparación 318: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 313, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,21(s, 9H), 1,64~1,74(m, 5H), 1,75~1,88(m, 5H), 3,03~3,11(m, 2H), 3,81~3,86(m, 1H), 3,97(q, J=6,5, 1H), 4,12~4,22(m, 2H), 7,18~7,25(m, 2H), 7,34~7,39(m, 2H)

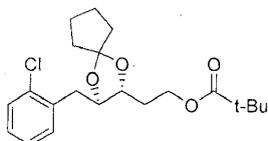
Ejemplo de preparación 319: 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 317, excepto que se usó pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 318) en lugar de pivalato de 2-((4R, 5R)-5-(2-chlorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 316), para obtener el compuesto del título (0,7g, 80-95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,62~1,74(m, 6H), 1,75~1,88(m, 4H), 2,28(t, J=5,6, 1H), 3,03~3,12(m, 2H), 3,78(q, J=5,6, 1H), 3,88~3,95(m, 1H), 3,97~4,06(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,34~7,39(m, 2H)

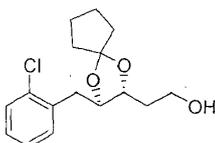
Ejemplo de preparación 320: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 316, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_2$ ):  $\delta$  =1,21(s, 9H), 1,64~1,74(m, 5H), 1,75~1,88(m, 5H), 3,03~3,11(m, 2H), 3,81~3,86(m, 1H), 3,97(q, J=6,5, 1H), 4,12~4,22(m, 2H), 7,18~7,25(m, 2H), 7,34~7,39(m, 2H)

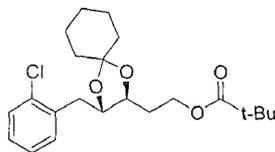
Ejemplo de preparación 321: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 319, excepto que se usó pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 320) en lugar de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 318), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 80~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,62~1,74(m, 6H), 1,75~1,88(m, 4H), 2,28(t, J=5,6, 1H), 3,03~3,12(m, 2H), 3,78(q, J=5,6, 1H), 3,88~3,95(m, 1H), 3,97~4,06(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,34~7,39(m, 2H)

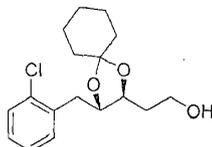
5 Ejemplo de preparación 322: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 318, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,1 g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,21(s, 9H), 1,58~1,61(m, 8H), 1,77(q, J=6,8, 2H), 3,07(d, J=6,0, 2H), 3,81~3,88(m, 1H), 3,96~4,01(m, 1H), 4,16~4,22(m, 2H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,39(m, 2H)

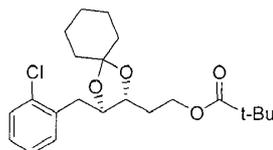
15 Ejemplo de preparación 323: 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etanol



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 321, excepto que se usó pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 322) en lugar de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 320), para obtener el compuesto del título (0,7g, 80~95%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,51~1,64(m, 8H), 1,65~1,74(m, 2H), 2,59~2,63(m, 1H), 3,06(d, J=6,0, 2H), 3,76~3,78(m, 2H), 3,89~3,94(m, 1H), 3,99~4,04(m, 1H), 7,16~7,24(m, 2H), 7,35~7,38(m, 2H)

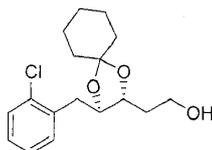
Ejemplo de preparación 324: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 320, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 60~85%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,21(s, 9H), 1,58~1,61(m, 8H), 1,77(q, J=6,8, 2H), 3,07(d, J=6,0, 2H), 3,81~3,88(m, 1H), 3,96~4,01(m, 1H), 4,16~4,22(m, 2H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,39(m, 2H)

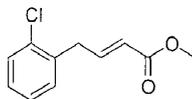
Ejemplo de preparación 325: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etanol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 323, excepto que se usó pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 324) en lugar de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 322), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,51~1,64(m, 8H), 1,65~1,74(m, 2H), 2,59~2,63(m, 1H), 3,06(d, J=6,0, 2H), 3,76~3,78(m, 2H), 3,89~3,94(m, 1H), 3,99~4,04(m, 1H), 7,16~7,24(m, 2H), 7,35~7,38(m, 2H)

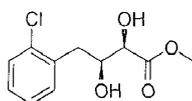
Ejemplo de preparación 326: (E)-4-(2-clorofenil)but-2-enoato de metilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 259, excepto que se usó 2-clorofenilacetaldehído en lugar de fenilacetaldehído, para obtener el compuesto del título (5,0 g, 65-85%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =3,47(d, J=6,8, 2H), 3,67(s, 3H), 5,79(d, J=15,4, 1H), 7,06(dt, J=15,4, 6,8, 1H), 7,12~7,28(m, 4H)

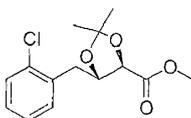
Ejemplo de preparación 327: (2R, 3S)-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-butanoato de metilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 260, excepto que se usó (E)-4-(2-clorofenil)but-2-enoato de metilo (ejemplo de preparación 326) en lugar de (E)-4-fenilbut-2-enoato de metilo (ejemplo de preparación 259), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 70~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =3,08~3,17(m, 2H), 3,84(s, 3H), 4,12(dd, J=1,6, 5,2, 1H), 4,28~4,34(m, 1H), 7,20~7,27(m, 2H), 7,33~7,36(m, 1H), 7,39~7,41(m, 1H)

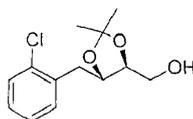
Ejemplo de preparación 328: (4R, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 261, excepto que se usó (2R, 3S)-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-butanoato de metilo (ejemplo de preparación 327) en lugar de (2R, 3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70-95%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,45(s, 3H), 1,49(s, 3H), 3,11(dd, J=7,6, 14,4, 1H), 3,35(dd, J=4,4, 14,4, 1H), 3,74(s, 3H), 4,30(d, J=7,6, 1H), 4,50(dt, J=4,0, 7,6, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,36~7,40(m, 2H)

Ejemplo de preparación 329: ((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

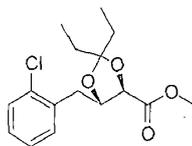


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 262, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 328) en lugar de (4R,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,43(s, 6H), 1,83(q, J=4,3, 1H), 3,06~3,17(m, 2H), 3,45(ddd, J=4,6, 7,4, 12,0, 1H), 3,68(ddd, J=3,2, 5,2, 12,0, 1H), 3,91(ddd, J=3,3, 4,7, 8,0, 1H), 4,22~4,27(m, 1H), 7,20~7,26(m, 2H), 7,35~7,40(m, 2H)

Ejemplo de preparación 330: (4R,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo

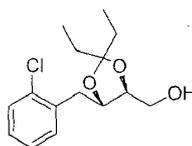
50



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 263, excepto que se usó (2R, 3S)-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidrobutanoato de metilo (ejemplo de preparación 327) en lugar de (2R, 3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~75%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,93(t, J=7,4, 6H), 1,67~1,74(m, 4H), 3,10(dd, J=8,0, 14,4, 1H), 3,35(dd, J=4,0, 14,4, 1H), 3,73(s, 3H), 4,27(d, J=8,4, 1H), 4,42~4,47(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,37~7,40(m, 2H)

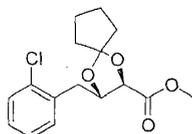
Ejemplo de preparación 331: ((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 329, excepto que se usó (4R,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 330) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 328), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,93(dt, J=2,1, 7,5, 6H), 1,62~1,70(m, 4H), 1,83(q, J=4,3, 1H), 3,11(ddd, J=6,0, 14,2, 28,0, 2H), 3,44(ddd, J=4,8, 7,2, 12,0, 1H), 3,64~3,69(m, 1H), 3,88(ddd, J=3,3, 4,9, 8,3, 1H), 4,18~4,24(m, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,36~7,39(m, 2H)

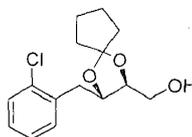
Ejemplo de preparación 332: (2R, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 330, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8 g, 60~85%)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,65~1,80(m, 5H), 1,89~2,00(m, 3H), 3,13(dd, J=7,8, 14,2, 1H), 3,32(dd, J=4,6, 14,2, 1H), 3,72(s, 3H), 4,28(d, J=7,2, 1H), 4,41~4,46(m, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,35~7,40(m, 2H)

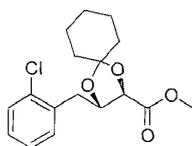
Ejemplo de preparación 333: ((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 331, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 332) en lugar de (4R,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 330), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,69~1,74(m, 3H), 1,77~1,85(m, 5H), 3,11(ddd, J=6,3, 14,1, 31,3, 2H), 3,42~3,48(m, 1H), 3,61~3,66(m, 1H), 3,87~3,91(m, 1H), 4,19(q, J=6,8, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,34~7,40(m, 2H)

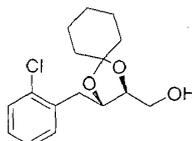
Ejemplo de preparación 334: (2R,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 332, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (0,5 g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,54~1,77(m, 10H), 3,12(dd,  $J=7,6, 14,4, 1\text{H}$ ), 3,32(dd,  $J=4,4, 14,4, 1\text{H}$ ), 3,72(s, 3H), 4,30(d,  $J=7,6, 1\text{H}$ ), 4,46~4,51(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,37~7,39(m, 2H)

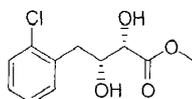
Ejemplo de preparación 335: ((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 333, excepto que se usó (2R, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 334) en lugar de (2R, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 332), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,38-1,45(m, 2H), 1,58~1,63(m, 8H), 1,84(q,  $J=4,3, 1\text{H}$ ), 3,11(ddd,  $J=7,9, 15,9, 22,1, 2\text{H}$ ), 3,43(ddd,  $J=4,6, 7,6, 12,1, 1\text{H}$ ), 3,66~3,71(m, 1H), 3,88~3,92(m, 1H), 4,21~4,26(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,37~7,39(m, 2H)

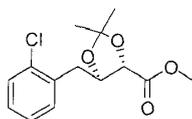
Ejemplo de preparación 336: (2S, 3R)-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-butanoato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 269, excepto que se usó (E)-4-(2-clorofenil)but-2-enoato de metilo (ejemplo de preparación 326) en lugar de (E)-4-fenilbut-2-enoato de metilo (ejemplo de preparación 259), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,08~3,17(m, 2H), 3,84(s, 3H), 4,12(dd,  $J=1,6, 5,2, 1\text{H}$ ), 4,28~4,34(m, 1H), 7,20~7,27(m, 2H), 7,33~7,36(m, 1H), 7,39~7,41(m, 1H)

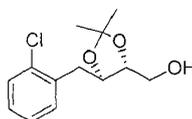
Ejemplo de preparación 337: (4S, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 328, excepto que se usó (2S, 3R)-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-butanoato de metilo (ejemplo de preparación 336) en lugar de (2R, 3S)-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-butanoato de metilo (ejemplo de preparación 327), para obtener el compuesto del título (3,4 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,41(s, 6H), 1,79(q,  $J=4,3, 1\text{H}$ ), 2,83(dd,  $J=6,2, 13,8, 1\text{H}$ ), 3,07(dd,  $J=6,4, 14,0, 1\text{H}$ ), 3,29(ddd,  $J=4,7, 7,5, 12,1, 1\text{H}$ ), 3,54(ddd,  $J=2,8, 5,2, 12,0, 1\text{H}$ ), 3,83(ddd,  $J=3,9, 3,9, 7,1, 1\text{H}$ ), 4,15(q,  $J=7,1, 1\text{H}$ ), 7,22~7,32(m, 5H)

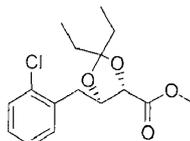
Ejemplo de preparación 338: ((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 335, excepto que se usó (4S,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 337) en lugar de (2R, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 334), para obtener el compuesto del título (2,7g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,41(s, 6H), 1,79(q, J=4,3, 1H), 2,83(dd, J=6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,29(ddd, J=4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54(ddd, J=2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83(ddd, J=3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15(q, J=7,1, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

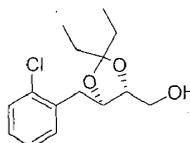
Ejemplo de preparación 339: (4S, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 330, excepto que se usó (2S, 3R)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 336) en lugar de (2R, 3S)-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (ejemplo de preparación 327), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~75%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,93(t, J=7,4, 6H), 1,67~1,74(m, 4H), 3,10(dd, J=8,0, 14,4, 1H), 3,35(dd, J=4,0, 14,4, 1H), 3,73(s, 3H), 4,27(d, J=8,4, 1H), 4,42~4,47(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,37~7,40(m, 2H)

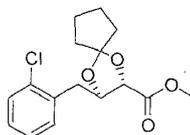
Ejemplo de preparación 340: ((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 338, excepto que se usó (4S, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 339) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 337), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,93(dt, J=2,1, 7,5, 6H), 1,62~1,70(m, 4H), 1,83(q, J=4,3, 1H), 3,11(ddd, J=6,0, 14,2, 28,0, 2H), 3,44(ddd, J=4,8, 7,2, 12,0, 1H), 3,64~3,69(m, 1H), 3,88(ddd, J=3,3, 4,9, 8,3, 1H), 4,18~4,24(m, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,36~7,39(m, 2H)

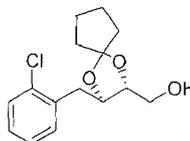
Ejemplo de preparación 341: (2S, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 339, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,5 g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,65~1,80(m, 5H), 1,89~2,00(m, 3H), 3,13(dd, J=7,8, 14,2, 1H), 3,32(dd, J=4,6, 14,2, 1H), 3,72(s, 3H), 4,28(d, J=7,2, 1H), 4,41~4,46(m, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,35~7,40(m, 2H)

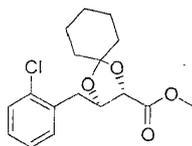
Ejemplo de preparación 342: ((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 340, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 341) en lugar de (4S, 5R)-(5-2-cloro)bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 339), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 70~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,69~1,74(m, 3H), 1,77~1,85(m, 5H), 3,11(ddd, J=6,3, 14,1, 31,3, 2H), 3,42~3,48(m, 1H), 3,61~3,66(m, 1H), 3,87~3,91(m, 1H), 4,19(q, J=6,8, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,34~7,40(m, 2H)

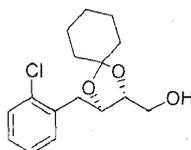
Ejemplo de preparación 343: (2S, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 341, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (0,9 g, 60~85%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,54~1,77(m, 10H), 3,12(dd, J=7,6, 14,4, 1H), 3,32(dd, J=4,4, 14,4, 1H), 3,72(s, 3H), 4,30(d, J=7,6, 1H), 4,46~4,51(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,37~7,39(m, 2H)

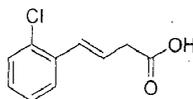
Ejemplo de preparación 344: ((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 342, excepto que se usó (2S, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 343) en lugar de (2S, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 341), para obtener el compuesto del título (0,7g, 70~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,38~1,45(m, 2H), 1,58~1,63(m, 8H), 1,84(q, J=4,3, 1H), 3,11(ddd, J=7,9, 15,9, 22,1, 2H), 3,43(ddd, J=4,6, 7,6, 12,1, 1H), 3,66~3,71(m, 1H), 3,88~3,92(m, 1H), 4,21~4,26(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,37~7,39(m, 2H)

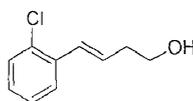
Ejemplo de preparación 345: ácido (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enoico



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 278, excepto que se usó 2-(2-clorofenil)acetaldehído en lugar de fenilacetaldehído, para obtener el compuesto del título (4,0 g, 55~80%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,39(d, J=8,8, 2H), 6,31(td, J=7,9, 14,8, 1H), 6,94(d, J=16, 1H), 7,17~7,45(m, 3H), 7,56~7,59(m, 1H)

Ejemplo de preparación 346: (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol

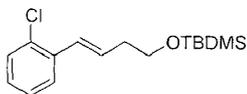


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 279, excepto que se usó ácido (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enoico (ejemplo de preparación 345) en lugar de ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico (ejemplo de preparación 278), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 55~80%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,55(ddd, J= 4,1, 11,9, 21,5, 2H), 3,82(t, J=5,8, 2H), 6,24(td, J=7,2, 15,7, 1H), 6,87(d,

J=14,8, 1H), 7,12~7,25(m, 3H), 7,36(dd, J=1,2, 8,0, 1H), 7,52(dd, J=1,6, 9,2, 1H)

Ejemplo de preparación 347: (E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano



5

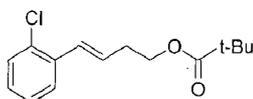
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 280, excepto que se usó (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 346) en lugar de (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 279), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 80~98%).

10

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,07(s, 3H), 0,10(s, 3H), 0,92(d, J=6,4, 9H), 2,51(q, J=4,5, 2H), 3,78(t, J=6,6, 2H), 6,26(td, J=7,2, 15,7, 1H), 6,84(d, J=15,6, 1H), 7,13~7,24(m, 3H), 7,36(dd, J=5,6, 12,4, 1H), 7,53(dd, J=1,4, 7,8, 1H)

Ejemplo de preparación 348: pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo

15



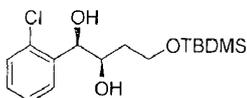
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 281, excepto que se usó (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 346) en lugar de (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (ejemplo de preparación 279), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 75~95%).

20

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,21(s, 9H), 2,55~2,64(m, 2H), 4,24(t, J=6,4, 2H), 6,18(td, J=7,9, 14,8, 1H), 6,86(d, J=16,0, 1H), 7,22~7,26(m, 2H), 7,38(dd, J=3..6, 10,8, 1H), 7,51(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

25

Ejemplo de preparación 349: (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol



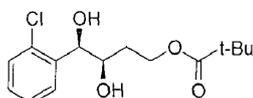
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 282, excepto que se usó (E)-terc-butildimetil(4-2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 347) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95%).

30

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,10(s, 3H), 0,11(s, 3H), 0,92(s, 9H), 1,69~1,70(m, 1H), 1,93~2,07(m, 1H), 3,51(d, J=4,8, 1H), 3,86(d, J=3,2, 1H), 3,87(dd, J=3,2, 9,2, 1H), 3,91~3,96(m, 1H), 4,01~4,06(m, 1H), 5,05(t, J=4,6, 1H), 7,22~7,26(m, 1H), 7,31~7,37(m, 2H), 7,59(dd, J=1,2, 7,6, 1H)

35

Ejemplo de preparación 350: pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo



40

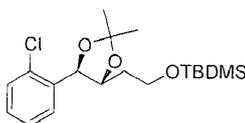
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 349, excepto que se usó pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo (ejemplo de preparación 348) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 347), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 70~95%).

45

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,19(s, 9H), 1,76~1,84(m, 1H), 1,90~1,98(m, 1H), 2,70(d, J=4,4, 1H), 2,86(d, J=5,2, 1H), 3,84~3,90(m, 1H), 4,14~4,21(m, 1H), 4,35~4,41(m, 1H), 5,05(t, J=5,0, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,54(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

50

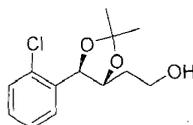
Ejemplo de preparación 351: terc-butyl(2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 284, excepto que se usó (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (ejemplo de preparación 349) en lugar de (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (ejemplo de preparación 282), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,02(s, 3H), 0,07(s, 3H), 0,86(s, 9H), 1,50(s, 3H), 1,58(s, 3H), 1,82~1,99(m, 2H), 3,68~3,78(m, 2H), 3,95(dt, J=3,3, 8,7, 1H), 5,16(d, J=8,4, 1H), 7,21~7,27(m, 1H), 7,31~7,38(m, 2H), 7,60(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

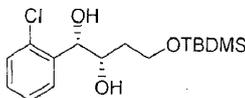
Ejemplo de preparación 352: 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 285, excepto que se usó terc-butil(2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 351) en lugar de terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 284), para obtener el compuesto del título (0,7g, 80~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,56(s, 3H), 1,62(s, 3H), 1,92~2,04(m, 2H), 2,26(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,90(m, 2H), 3,94(td, J=3,9, 8,5, 1H), 5,23(d, J=15,6, 1H), 7,22~7,27(m, 1H), 7,33~7,39(m, 2H), 7,62(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

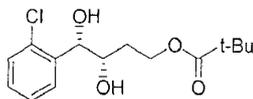
25 Ejemplo de preparación 353: (1S, 2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 286, excepto que se usó (E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 347) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (0,7g, 70~95%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,19(s, 9H), 1,76~1,84(m, 1H), 1,90~1,98(m, 1H), 2,70(d, J=4,4, 1H), 2,86(d, J=5,2, 1H), 3,84~3,90(m, 1H), 4,14~4,21(m, 1H), 4,35~4,41(m, 1H), 5,05(t, J=5,0, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,54(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

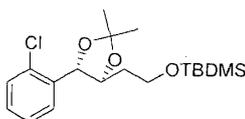
Ejemplo de preparación 354: pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 353, excepto que se usó pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo (ejemplo de preparación 348) en lugar de ((E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (ejemplo de preparación 347), para obtener el compuesto del título (3,0g, 70~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,19(s, 9H), 1,76~1,84(m, 1H), 1,90~1,98(m, 1H), 2,70(d, J=4,4, 1H), 2,86(d, J=5,2, 1H), 3,84~3,90(m, 1H), 4,14~4,21(m, 1H), 4,35~4,41(m, 1H), 5,05(t, J=5,0, 1H), 7,23~7,39(m, 3H), 7,54(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

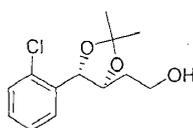
50 Ejemplo de preparación 355: terc-butil(2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 351, excepto que se usó (1S, 2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (ejemplo de preparación 353) en lugar de 1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (ejemplo de preparación 349), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,02(s, 3H), 0,07(s, 3H), 0,86(s, 9H), 1,50(s, 3H), 1,58(s, 3H), 1,82~1,99(m, 2H), 3,68~3,78(m, 2H), 3,95(dt, J=3,3, 8,7, 1H), 5,16(d, J=8,4, 1H), 7,21~7,27(m, 1H), 7,31~7,38(m, 2H), 7,60(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

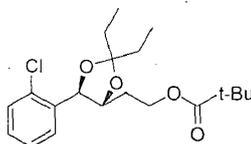
Ejemplo de preparación 356: 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 352, excepto que se usó terc-butil(2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 355) en lugar de terc-butil(2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (ejemplo de preparación 351), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 80~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,56(s, 3H), 1,62(s, 3H), 1,92~2,04(m, 2H), 2,26(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,90(m, 2H), 3,94(td, J=3,9, 8,5, 1H), 5,23(d, J=15,6, 1H), 7,22~7,27(m, 1H), 7,33~7,39(m, 2H), 7,62(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

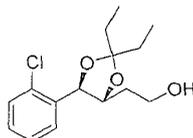
25 Ejemplo de preparación 357: pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 290, excepto que se usó pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (ejemplo de preparación 350) en lugar de pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (ejemplo de preparación 283), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,15(s, 9H), 1,76(q, J=7,6, 2H), 1,84~1,90(m, 2H), 2,00~2,07(m, 2H), 3,85(dt, J=3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27(m, 2H), 5,17(d, J=8,4, 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,64(dd, J=1,4, 7,8, 1H)

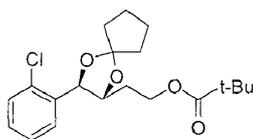
Ejemplo de preparación 358: pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 291, excepto que se usó pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 357) en lugar de pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 290), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 80~95%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,02(t, J=7,4, 3H), 1,08(t, J=7,4, 3H), 1,80(q, J=7,5, 2H), 1,86~1,91(m, 2H), 1,96~2,00(m, 2H), 2,37(q, J=3,7, 1H), 3,76~3,95(m, 3H), 5,23(d, J=8,4, 1H), 7,25~7,27(m, 1H), 7,32~7,39(m, 2H), 7,65(dd, J=1,8, 7,8, 1H)

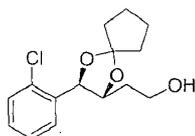
50 Ejemplo de preparación 359: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 357, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8 g, 60~85%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,17(s, 9H), 1,58~2,02(m, 10H), 3,86(ddd,  $J=3,8, 8,2, 8,2$ , 1H), 4,11~4,28(m, 2H), 5,13(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,20~7,39(m, 3H), 7,58(dd,  $J=1,6, 8,0$ , 1H)

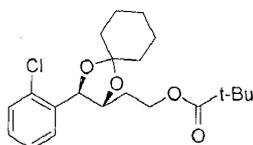
10 Ejemplo de preparación 360: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 358, excepto que se usó pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 359) en lugar de pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 357), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 80~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,72~1,90(m, 4H), 1,93~1,98(m, 6H), 2,28(q,  $J=3,7$ , 1H), 3,76~3,93(m, 3H), 5,18(d,  $J=8,0$ , 1H), 7,24~7,29(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,60(dd,  $J=1,8, 7,8$ , 1H)

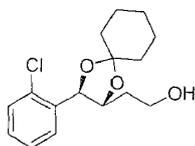
Ejemplo de preparación 361: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 359, excepto que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,0 g, 60~85%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,15(s, 9H), 1,70~1,94(m, 10H), 2,06~2,09(m, 2H), 3,86(dt,  $J=3,5, 8,5$ , 1H), 4,16~4,26(m, 2H), 5,18(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,61(dd,  $J=1,4, 7,8$ , 1H)

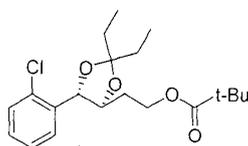
Ejemplo de preparación 362: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etanol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 360, excepto que se usó pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 361) en lugar de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 359), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 80~95%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,42~1,50(m, 2H), 1,63~1,77(m, 5H), 1,82~1,89(m, 5H), 2,41(q,  $J=3,9$ , 1H), 3,78~3,96(m, 3H), 5,25(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,21~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,63(dd,  $J=1,4, 7,8$ , 1H)

Ejemplo de preparación 363: pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo

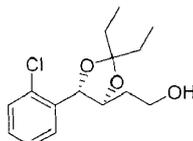


45

5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 357, excepto que se usó pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (ejemplo de preparación 354) en lugar de pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (ejemplo de preparación 350), para obtener el compuesto del título (0,7g, 70~95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,15(s, 9H), 1,76(q, J=7,6, 2H), 1,84~1,90(m, 2H), 2,00~2,07(m, 2H), 3,85(dt, J=3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27(m, 2H), 5,17(d, J=8,4, 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,64(dd, J=1,4, 7,8, 1H)

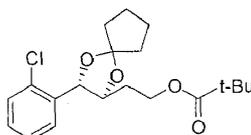
10 Ejemplo de preparación 364: 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 358, excepto que se usó pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 363) en lugar de pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 357), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 80~95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,02(t, J=7,4, 3H), 1,08(t, J=7,4, 3H), 1,80(q, J=7,5, 2H), 1,86~1,91(m, 2H), 1,96~2,00(m, 2H), 2,37(q, J=3,7, 1H), 3,76~3,95(m, 3H), 5,23(d, J=8,4, 1H), 7,25~7,27(m, 1H), 7,32~7,39(m, 2H), 7,65(dd, J=1,8, 7,8, 1H)

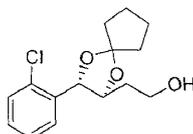
Ejemplo de preparación 365: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 363, excepto que se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,6 g, 60~85%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,17(s, 9H), 1,58~2,02(m, 10H), 3,86(ddd, J=3,8, 8,2, 8,2, 1H), 4,11~4,28(m, 2H), 5,13(d, J=8,0, 1H), 7,20~7,39(m, 3H), 7,58(dd, J=1,6, 8,0, 1H)

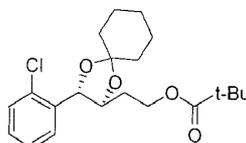
Ejemplo de preparación 366: 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etanol



35 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 364, excepto que se usó pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 365) en lugar de pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (ejemplo de preparación 363), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 80~95%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,72~1,90(m, 4H), 1,93~1,98(m, 6H), 2,28(q, J=3,7, 1H), 3,76~3,93(m, 3H), 5,18(d, J=8,0, 1H), 7,24~7,29(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,60(dd, J=1,8, 7,8, 1H)

45 Ejemplo de preparación 367: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo



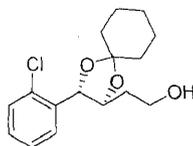
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 366, excepto

que se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (0,7g, 60~85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,15(s, 9H), 1,70~1,94(m, 10H), 2,06~2,09(m, 2H), 3,86(dt,  $J=3,5$ , 8,5, 1H), 4,16~4,26(m, 2H), 5,18(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,61(dd,  $J=1,4$ , 7,8, 1H)

5

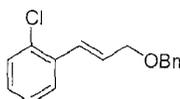
Ejemplo de preparación 368: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 366, excepto que se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 367) en lugar de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo (ejemplo de preparación 365), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 80~95%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,42~1,50(m, 2H), 1,63~1,77(m, 5H), 1,82~1,89(m, 5H), 2,41(q,  $J=3,9$ , 1H), 3,78~3,96(m, 3H), 5,25(d,  $J=8,4$ , 1H), 7,21~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,63(dd,  $J=1,4$ , 7,8, 1H)

Ejemplo de preparación 369: (E)-1-(3-(benciloxi)prop-1-enil)-2-clorobenceno



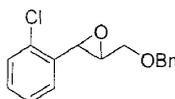
20

A una disolución de (E)-3-(2-clorofenil) prop-2-en-1-ol (ejemplo de preparación 1, 5,3 g, 31,6 mmol) en THF se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 0,91 g, 37,7 mmol) y bromuro de bencilo (4,12 ml, 34,8 mmol), secuencialmente a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. La CCF mostró el consumo completo de los SM. Se extinguió la mezcla de reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  a 0°C luego se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $\text{H}_2\text{O}$ , luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (4,94 g, 70~90%).

25

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (dd,  $J = 7,76$ , 2, 1H), 7,42-7,13 (m, 3H), 7,05 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6,37-6,30 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (dd,  $J = 6$ , 1,6, 2H).

Ejemplo de preparación 370: ( $\pm$ )-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano



35

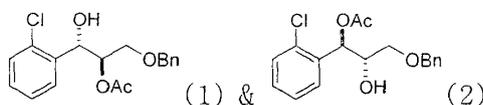
A una disolución de (E)-1-(3-(benciloxi)prop-1-enil)-2-clorobenceno (ejemplo de preparación 369, 4,94 g, 22 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (110 ml) se le añadió ácido 3-cloroperóxibenzoico (70-75%, 8 g, 33 mmol) en porciones a 0°C. Se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. La CCF mostró el consumo completo de los SM. Se extinguió la mezcla de reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  a 0°C luego se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $\text{NaHCO}_3$  sat.,  $\text{H}_2\text{O}$ , luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (4,3 g, 60~80%).

40

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,24 (m, 9H), 4,68 (d,  $J = 14,8$ , 2H), 4,18 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 3,96 (dd,  $J = 11,6$ , 2,8 Hz, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,14 (qt,  $J = 2,4$  Hz, 1H)

Ejemplo de preparación 371: ( $\pm$ )-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxi)propilo y acetato de ( $\pm$ )-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxi)propan-2-ilo

50

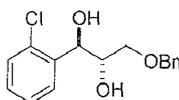


5 A una disolución de ( $\pm$ )-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano (ejemplo de preparación 370, 4,3 g, 15,6 mmol) en ácido acético (78 ml) se le añadió nitrato de cerio y amonio (1,71 g, 3,1 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. La CCF mostró el consumo completo de los SM. Se extinguió la mezcla de reacción con  $\text{NaHCO}_3$  sat. hasta pH 7 a  $0^\circ\text{C}$  luego se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $\text{H}_2\text{O}$ , luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1) (1,2 g, 23 %). (2) (1,8 g, 34 %).

10 (1)  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-7,22 (m, 9H), 5,41 (t,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,33-5,29 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H, -OH), 2,09 (s, 3H).

(2)  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,24 (m, 9H), 6,31 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,52 (d,  $J = 5,2$  Hz, -OH), 2,10 (s, 3H).

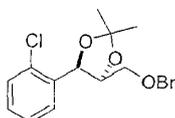
15 Ejemplo de preparación 372: ( $\pm$ )-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (mezcla anti)



20 A una disolución de ( $\pm$ )-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo y acetato de ( $\pm$ )-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropano-2-ilo (ejemplo de preparación 371, 3 g, 8,9 mmol) en MeOH (36 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (4 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,69 g, 26,7 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla durante 1,5 h a  $0^\circ\text{C}$ . La CCF mostró el consumo completo de los SM. Se extinguió la mezcla de reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  a  $0^\circ\text{C}$  luego se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $\text{H}_2\text{O}$ , luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,4 g, 80-95 %).

25  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (dd,  $J = 7,6$ , 1,2 Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 8H), 5,28 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 3H, -OH), 3,02 (d,  $J = 5,2$  Hz, -OH).

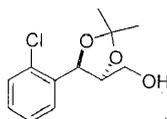
30 Ejemplo de preparación 373: ( $\pm$ )-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



35 A una disolución de ( $\pm$ )-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (ejemplo de preparación 372, 2,4 g, 8,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) se le añadió a  $0^\circ\text{C}$  secuencialmente cloruro de p-toluensulfonilo (15,2 g, 0,08 mmol), y 2,2-dimetoxipropano (8,4 ml, 9,84 mmol). Se agitó la mezcla durante 1,5 h a temperatura ambiente. La CCF mostró el consumo completo de los SM. Se extinguió la mezcla de reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  luego se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $\text{H}_2\text{O}$ , luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,2 g, 75~90 %).

40  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (dd,  $J = 7,4$ , 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 5,63 (d,  $J = 6,8$ , 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,26 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

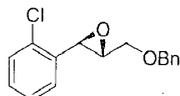
45 Ejemplo de preparación 374: 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (mezcla SR y RS)



50 A una disolución de ( $\pm$ )-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (ejemplo de preparación 375, 2,2 g, 6,6 mmol) en EtOAc (33 ml) se le añadió Pd/C al 10% sobre carbono (0,11 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente bajo  $\text{H}_2$  (g). La CCF mostró el consumo completo de los SM. Se filtró la mezcla de reacción a través de capa de Celite, luego se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,5 g, 80~95 %).

55  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (dd,  $J = 7,4$ , 1,6, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 5,63 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,26 (d,  $J = 12$ , 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 375: (2R,3R)-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano



5

A una disolución de (*E*)-1-(3-(benciloxi)prop-1-enil)-2-clorobenceno (ejemplo de preparación 369, 4,16 g, 18,58 mmol) y 1,2;4,5-di-*O*-isopropiliden- $\beta$ -*D*-eritro-2,3-hexodiulo-2,6-piranososa (5,76 g, 22,30 mmol) en ACN-DMM (3:1, v/v) (185 ml) se le añadió tampón ( $K_2CO_3$ -AcOH 0,2 M en EDTA ac.  $4 \times 10^{-4}$  M, tampón pH = 8,0) (185 ml) y  $Bu_4NH_2SO_4$  (0,26 g, 0,75 mmol). Después de que se enfriara la mezcla hasta 0°C, se añadieron gota a gota de manera separada una disolución de Oxone (15,76 g, 25,64 mmol) en EDTA ac.  $4 \times 10^{-4}$  M (100 ml) y una disolución de  $K_2CO_3$  (13,6 g, 98,47 mmol)  $H_2O$  (100 ml) durante un periodo por encima de 3,5 h por medio de una bomba de jeringa a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 14 h a 0°C. Se extinguió la mezcla de reacción con  $H_2O$  luego se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $H_2O$  luego se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,9 g, 50-65%).

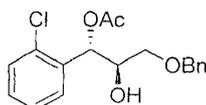
10

15

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,14 (qt,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,96 (dd,  $J = 11,6, 2,8$  Hz, 1H), 4,18 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 4,68 (d,  $J = 14,8, 2$ Hz), 7,42-7,24 (m, 9H),

20

Ejemplo de preparación 376: acetato de (1S, 2R)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo



25

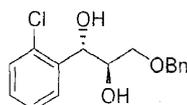
A una disolución de (2R,3R)-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano (ejemplo de preparación 375, 2,9 g, 10,55 mmol) en ácido acético (55 ml) se le añadió nitrato de cerio y amonio (1,15 g, 2,11 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. La CCF mostró el consumo completo de los SM. Se extinguió la mezcla de reacción con  $NaHCO_3$  sat. hasta pH 7 a 0°C luego se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $H_2O$ , luego se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,2 g, 30-50%).

30

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,10 (s, 3H), 2,52 (d,  $J = 5,2$  Hz, -OH), 3,67-3,55 (m, 2H), 4,24-4,22 (m, 1H), 4,55 (d,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 6,31 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,46-7,24 (m, 9H).

35

Ejemplo de preparación 377: (1S, 2R)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol



40

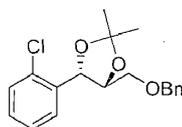
A una disolución de acetato de (1S, 2R)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropilo (ejemplo de preparación 376, 1,2 g, 3,58 mmol) en MeOH (16,2 ml) y  $H_2O$  (1,8 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (1,48 g, 10,74 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 1,5 h a 0°C. La CCF mostró el consumo completo de los SM. Se extinguió la mezcla de reacción con  $H_2O$  a 0°C luego se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $H_2O$ , luego se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,0 g, 80-100%).

45

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,02 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,55-3,42 (m, 3H, -OH), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,46 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 5,28 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 8H), 7,50 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H).

50

Ejemplo de preparación 378: (4R, 5S)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

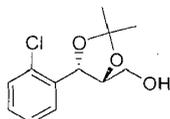


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 373, excepto que se usó (1S, 2R)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (ejemplo de preparación 377) en lugar de ( $\pm$ )-3-

(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (ejemplo de preparación 372), para obtener el compuesto del título (0,77 g, 80-100 %).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 4,26 (d, J = 12 Hz, 2H), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, J = 6,8, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H).

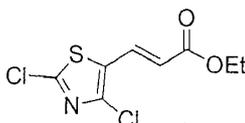
Ejemplo de preparación 379: ((4R, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 374, excepto que se usó ((4R, 5S)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (ejemplo de preparación 378) en lugar de (±)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (ejemplo de preparación 373), para obtener el compuesto del título (0,58 g, 80-100%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 4,26 (d, J = 12, 2H), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, J = 7,4, 1,6, 1H).

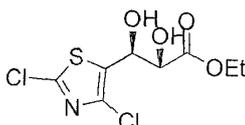
Ejemplo de preparación 380: (E)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de etilo



A una disolución con agitación de 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehído (5,0 g, 27,5 mmol) en THF (200 ml) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (6,6 ml, 32,9 mmol) e hidróxido de litio (0,79 ml, 32,9 mmol), 5 g de tamiz molecular de 4A a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla durante 3h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6,1 g, 80~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,22(q, J=12,5, 3H), 4,23(q, J=7,0, 2H), 6,54(d, J= 16, 1H), 7,54(d, J= 16, 1H).

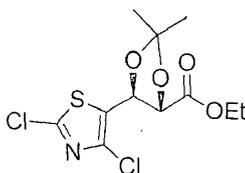
Ejemplo de preparación 381: (2S,3S)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 3, excepto que se usó (E)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 380) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (3,94 g, 50~70%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,22(q, J=12,5, 3H), 4,18(q, J=7,0, 2H), 4,20(dd, J= 2,4, J= 7,6, 1H), 5,19(dd, J= 2,6, J= 5,8, 1H), 6,03(d, J= 7,6, 1H), 6,37(d, J= 5,6, 1H).

Ejemplo de preparación 382: (4S,5S)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



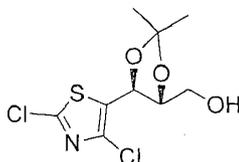
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 26, excepto que se usó (2S,3S)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 381) en lugar de (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (ejemplo de preparación 25), para obtener el

compuesto del título (0,13 g, 65~80%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,20(t,  $J=7,2$ , 3H), 1,42(s, 3H), 1,49(s, 3H), 4,18(m, 2H), 4,66(d,  $J=6,8$ , 1H), 5,44(d,  $J=6,8$ , 1H).

5

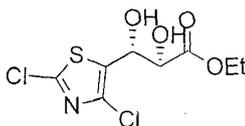
Ejemplo de preparación 383: ((4R,5S)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 27, excepto que se usó (4S,5S)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 382) en lugar de (4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (0,05 g, 50~70%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,42(d,  $J=6,0$ , 6H), 3,59(m, 1H), 3,67(m, 1H), 3,97(m, 1H), 5,04(t,  $J=5,4$ , 1H), 5,10(d,  $J=8,4$ , 1H).

Ejemplo de preparación 384: (2R, 3R)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo

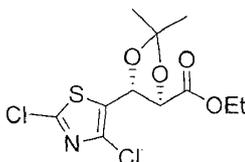


20

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 381, excepto que se usó (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL en lugar de (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL, para obtener el compuesto del título (3,9 g, 50~70%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,22(q,  $J=12,5$ , 3H), 4,18(q,  $J=7,0$ , 2H), 4,20(dd,  $J=2,4$ ,  $J=7,6$ , 1H), 5,19(dd,  $J=2,6$ ,  $J=5,8$ , 1H), 6,03(d,  $J=7,6$ , 1H), 6,37(d,  $J=5,6$ , 1H).

Ejemplo de preparación 385: (4R, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



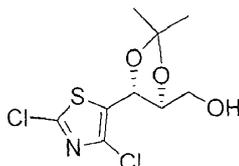
30

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 382, excepto que se usó (2R, 3R)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 384) en lugar de (2S, 3S)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (0,13 g, 65~80%).

35

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,20(t,  $J=7,2$ , 3H), 1,42(s, 3H), 1,49(s, 3H), 4,18(m, 2H), 4,66(d,  $J=6,8$ , 1H), 5,44(d,  $J=6,8$ , 1H).

40 Ejemplo de preparación 386: ((4S, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

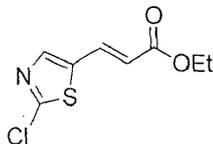


45

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 383, excepto que se usó (4R, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 385) en lugar de (4S, 5S)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 382), para obtener el compuesto del título (0,05 g, 50~70%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,42(d, J=6,0, 6H), 3,59(m, 1H), 3,67(m, 1H), 3,97(m, 1H), 5,04(t, J= 5,4, 1H), 5,10(d, J= 8,4, 1H).

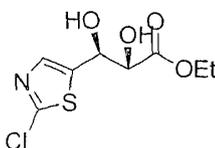
5 Ejemplo de preparación 387: (E)-3-(2-clorotiazol-5-il)acrilato de etilo



10 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 380, excepto que se usó 2-clorotiazol-5-carbaldehído en lugar de 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehído, para obtener el compuesto del título (4,7g, 80~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,25(t, J=7,0, 3H), 4,19(q, J=7,2, 2H), 6,40(d, J= 16, 1H), 7,81(d, J= 16, 1H), 8,11(s, 1H)

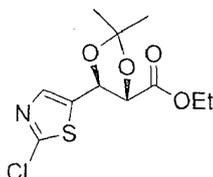
15 Ejemplo de preparación 388: (2S,3S)-3-(2-clorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 381, excepto que se usó (E)-3-(2-clorotiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 387) en lugar de (E)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 380), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 50~70%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,20(t, J=7,0, 3H), 4,12(q, J=7,2, 2H), 5,18(d, J= 1,6, 1H), 5,87(s, 1H), 6,12(s, 1H), 7,63(s, 1H).

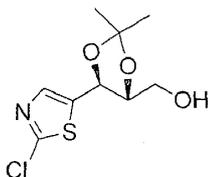
25 Ejemplo de preparación 389: (4S,5S)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 382, excepto que se usó (2S, 3S)-3-(2-clorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 388) en lugar de (2S, 3S)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (1,0g, 65~80%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,44(d, J=16,8, 3H), 4,18(m, 2H), 4,62(d, J= 7,6, 1H), 5,50(d, J= 7,2, 1H), 7,74(s, 1H).

Ejemplo de preparación 390: (4R, 5S)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

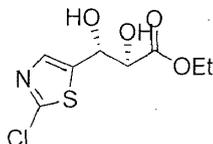


40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 386, excepto que se usó (4S, 5S)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 389) en lugar de (4R, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (0,84 g, 70~90%).

45

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,40(d,  $J=2,0$ , 6H), 3,59(q,  $J=4,7$ , 2H), 3,94(m, 1H), 5,06(t,  $J=6,6$ , 1H), 5,09(d,  $J=0,8$ , 1H), 7,69(s, 1H).

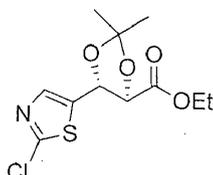
Ejemplo de preparación 391: (2R, 3R)-3-(2-clorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 384, excepto que se usó (E)-3-(2-clorotiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 387) en lugar de (E)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 380), para obtener el compuesto del título (3,9 g, 50~70%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,20(t,  $J=7,0$ , 3H), 4,12(q,  $J=7,2$ , 2H), 5,18(d,  $J=1,6$ , 1H), 5,87(s, 1H), 6,12(s, 1H), 7,63(s, 1H).

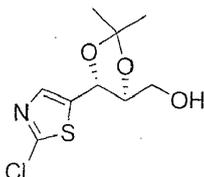
Ejemplo de preparación 392: (4R, 5R)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 382, excepto que se usó (2R, 3R)-3-(2-clorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 391) en lugar de (2S, 3S)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (0,73 g, 65~80%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,44(d,  $J=16,8$ , 3H), 4,18(m, 2H), 4,62(d,  $J=7,6$ , 1H), 5,50(d,  $J=7,2$ , 1H), 7,74(s, 1H).

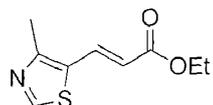
Ejemplo de preparación 393: (4S, 5R)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 386, excepto que se usó (4R, 5R)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 392) en lugar de (4R, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (0,60g, 70~90%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,40(d,  $J=2,0$ , 6H), 3,59(q,  $J=4,7$ , 2H), 3,94(m, 1H), 5,06(t,  $J=6,6$ , 1H), 5,09(d,  $J=0,8$ , 1H), 7,69(s, 1H).

Ejemplo de preparación 394: (E)-3-(4-metiltiazol-5-il)acrilato de etilo

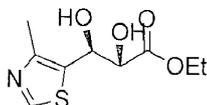


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 380, excepto que se usó 4-metiltiazol-5-carbaldehído en lugar de 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehído, para obtener el compuesto del título (15 g, 80~95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,25(t,  $J=7,0$ , 3H), 1,45(s, 3H), 4,19(q,  $J=7,0$ , 2H), 6,12(d,  $J=16$ , 1H), 7,77(d,  $J=16$ ,

1H), 9,09(s, 1H).

Ejemplo de preparación 395: (2S,3S)-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



5

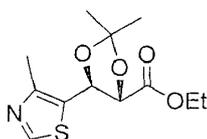
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 2, excepto que se usó (E)-3-(4-metiltiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 394) en lugar de (E)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (4,0g, 50~70%).

10

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,11(t,  $J=7,0$ , 3H), 1,43(s, 3H), 4,04(m, 2H), 5,11(t,  $J=3,8$ , 1H), 5,70(d,  $J=20,7$ , 1H), 5,92(d,  $J=4,0$ , 1H), 6,81(s, 1H), 8,86(s, 1H).

Ejemplo de preparación 396: (4S,5S)-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo

15



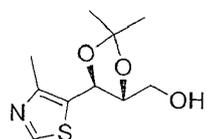
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 382, excepto que se usó (2S, 3S)-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 395) en lugar de (2S, 3S)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (2,6 g, 55~70%).

20

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,17(t,  $J=3,6$ , 3H), 1,43(s, 3H), 1,49(s, 3H), 2,34(s, 3H), 4,17(q,  $J=7,0$ , 2H), 4,40(d,  $J=14,0$ , 1H), 5,53(d,  $J=7,2$ , 1H), 9,01(s, 1H).

25

Ejemplo de preparación 397: (4R, 5S)-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



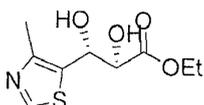
30

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 386, excepto que se usó (4S, 5S)-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 396) en lugar de (4R, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~90%).

35

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,42(d,  $J=7,6$ , 6H), 2,36(s, 3H), 3,58(m; 2H), 3,80(d,  $J=3,2$ , 1H), 5,02(t,  $J=5,4$ , 1H), 5,17(d,  $J=8,4$ , 1H), 8,98(s, 1H).

Ejemplo de preparación 398: (2R, 3R)-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



40

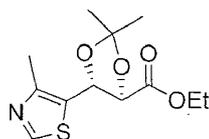
Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 384, excepto que se usó (E)-3-(4-metiltiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 394) en lugar de (E)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 380), para obtener el compuesto del título (6,0g, 50~70%).

45

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,11(t,  $J=7,0$ , 3H), 1,43(s, 3H), 4,04(m, 2H), 5,11(t,  $J=3,8$ , 1H), 5,70(d,  $J=20,7$ , 1H), 5,92(d,  $J=4,0$ , 1H), 6,81(s, 1H), 8,86(s, 1H).

Ejemplo de preparación 399: (4R, 5R)-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo

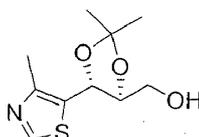
50



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 382, excepto que se usó (2R, 3R)-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 398) en lugar de (2S, 3S)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (5,0g, 65~80%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,17(t, J=3,6, 3H), 1,43(s, 3H), 1,49(s, 3H), 2,34(s, 3H), 4,17(q, J=7,0 2H), 4,40(d, J= 14,0, 1H), 5,53(d, J= 7,2, 1H), 9,01(s, 1H).

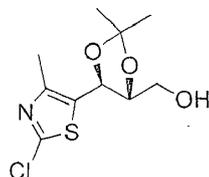
Ejemplo de preparación 400: (4S, 5R)-5-(4-metiltiazol-5-il)2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 386, excepto que se usó (4R, 5R)-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 399) en lugar de (4R, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 70~90%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,42(d, J=7,6, 6H), 2,36(s, 3H), 3,58(m, 2H), 3,80(d, J=3,2, 1H), 5,02(t, J=5,4, 1H), 5,17(d, J= 8,4, 1H), 8,98(s, 1H).

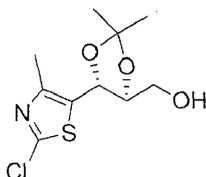
Ejemplo de preparación 401: (4R, 5S)-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



25 A una disolución con agitación de (4R, 5S)-5-(4-metiltiazol-5-il)2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 397, 3,1 g, 14,3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió n-butil-litio (14,3 ml, 35,7 mmol) y CCl<sub>4</sub> (4,1 ml, 42,8 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla durante 0,5 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,8 g, 70~90%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,40(d, J=5,6, 6H), 2,28(s, 3H), 3,58(m, 2H), 3,80(m, 1H), 5,06(m, 1H), 5,13(d, J= 8,4, 1H).

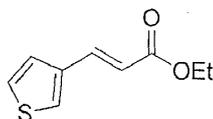
35 Ejemplo de preparación 402: (4S, 5R)-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 401, excepto que se usó (4S, 5R)-5-(4-metiltiazol-5-il)2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 400) en lugar de (4R, 5S)-5-(4-metiltiazol-5-il)2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 397), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~90%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,40(d, J=5,6, 6H), 2,28(s, 3H), 3,58(m, 2H), 3,80(m, 1H), 5,06(m, 1H), 5,13(d, J= 8,4, 1H).

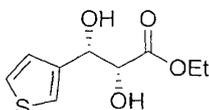
Ejemplo de preparación 403: (E)-3-(tiofen-3-il)acrilato de etilo



- 5 A una disolución con agitación de fosfonoacetato de trietilo (5,36 ml, 26,7 mmol) en THF (40ml) se le añadió t-BuOK (3 g, 26,7 mmol) gota a gota a t.a. y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Luego se añadió tiofen-3-carbaldehído (3 g, 26,7 mmol) y se agitó a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se extinguió el producto con disolución de HCl 1 M. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo de agua. Se secó la fase orgánica combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,9 g, 70~90%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,34(t, J=7,2, 3H), 4,26(q, J=7,2, 2H), 6,31(d, J=15,6, 1H), 6,89 (d, J=4, 1H), 7,69(s, 1H), 7,73(d, J=4, 1H), 7,80(d, J=15,6, 1H)

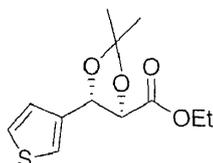
- 15 Ejemplo de preparación 404: (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de etilo



- 20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 384, excepto que se usó (E)-3-(tiofen-3-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 403) en lugar de (E)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 380), para obtener el compuesto del título (6,0g, 60~80%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,34(t, J=7,2, 3H), 4,26(q, J=7,2, 2H), 4,65(d, J=5,5, 1H), 5,13(d, J=5,5, 1H), 6,93(dd, J=6,09, J=1,32, 1H), 7,47(dd, J=6,09, J=1,73, 1H), 7,88(dd, J=1,73, J=1,32, 1H)

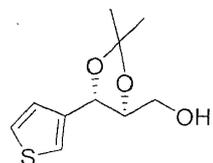
- 25 Ejemplo de preparación 405: (4R,5S)-2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 382, excepto que se usó (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de etilo (ejemplo de preparación 404) en lugar de (2S, 3S)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (3,0g, 65~80%).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,18(t, J=7,1, 3H), 1,41(s, 3H), 1,43(s, 3H), 4,16(q, J=7,1, 2H), 4,21(d, J=7,0, 1H), 4,94(d, J=7,0, 1H) 6,95( dd, J=6,0, J=1,3, 1H), 7,48(dd, J=6,0, J=1,7, 1H), 7,90(dd, J=1,7, J=1,3, 1H)

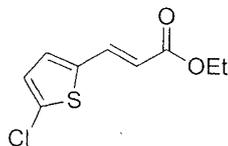
Ejemplo de preparación 406: ((4S,5S)-2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol



- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 386, excepto que se usó (4R, 5R)-2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 405) en lugar de (4R, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~90%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,39 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,47~3,6 (m, 2H), 3,84~3,88(m, 1H) 4,82 (d, J=7,0, 1H), 6,93 (dd, J=6,1, J=1,3, 1H), 7,47 (dd, J=6,1, J=1,7, 1H), 7,89 (dd, J=1,7, J=1,3, 1H)

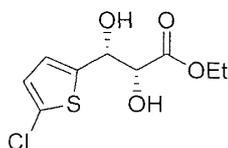
Ejemplo de preparación 407: (E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acrilato de etilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 403, excepto que se usó 5-clorotiofen-2-carbaldehído en lugar de tiofen-3-carbaldehído, para obtener el compuesto del título (4,0 g, 70~90%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,36(\text{t}, J=7,2, 3\text{H}), 4,20(\text{q}, J=7,2, 2\text{H}), 6,13(\text{d}, J=15,6, 1\text{H}), 6,89(\text{d}, J=4, 1\text{H}), 7,65(\text{d}, J=15,6, 1\text{H}), 7,83(\text{d}, J=4,2, 1\text{H})$

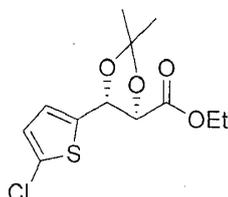
Ejemplo de preparación 408: (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(5-clorotiofen-2-il)propanoato de etilo



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 404, excepto que se usó (E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 407) en lugar de (E)-3-(tiofen-3-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 403), para obtener el compuesto del título (2,8 g, 60~80%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34(t,  $J=7,2, 3\text{H}), 2,76(\text{d}, J=8,4, 1\text{H}), 3,32(\text{d}, J=5,6, 1\text{H}), 4,33(\text{q}, J=7,2, 2\text{H}), 4,4(\text{dd}, J=2,4, J=5,2, 1\text{H}), 5,16(\text{dd}, J=2, J=8, 1\text{H}), 6,82(\text{d}, J=4, 1\text{H}), 6,88(\text{dd}, J=0,8, J=3,6, 1\text{H})$

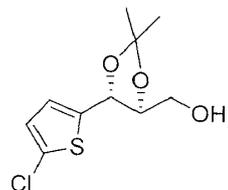
Ejemplo de preparación 409: (4R,5S)-2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 405, excepto que se usó (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(5-clorotiofen-2-il)propanoato de etilo (ejemplo de preparación 408) en lugar de (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de etilo (ejemplo de preparación 404), para obtener el compuesto del título (0,85 g, 65~80%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,31(\text{t}, J=7,2, 3\text{H}), 1,54(\text{s}, 3\text{H}), 1,58(\text{s}, 3\text{H}), 4,29\sim 4,36(\text{m}, 2\text{H}), 4,42(\text{d}, J=7,2, 1\text{H}), 5,29(\text{d}, J=7,2, 1\text{H}), 6,81(\text{q}, J=4, 1\text{H}), 6,88(\text{d}, J=3,2, 1\text{H})$

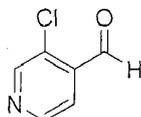
35 Ejemplo de preparación 410: ((4S,5S)-2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol



40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 406, excepto que se usó (4R, 5R)-2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 409) en lugar de (4R, 5R)-2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 405), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,39 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,54~3,79 (m, 2H), 4,28~4,42(m, 1H), 5,17(d, J=7,2, 1H), 6,47 (d, J=6,1, 1H), 6,51(d, J=6,1,1H)

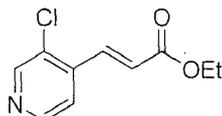
Ejemplo de preparación 411: 3-cloroisonicotinaldehído



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió LDA (11 ml, 22,02 mmol) a 3-cloropiridina (1 g, 8,80 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$ , y se agitó a la misma temperatura durante 1~2hr. Luego se añadió DMF (822  $\mu\text{l}$ , 10,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se añadieron AE (acetato de etilo) y agua a la mezcla de reacción, y después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa adicionalmente con el disolvente orgánico. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se secaron y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,33 g, 30~65%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (d, J = 8,0, 1H) 8,71 (d, J = 4,0, 1H) 8,81 (s, 1H) 10,52 (s, 1H)

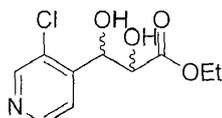
Ejemplo de preparación 412: (E)-3-(3-cloropiridin-4-il)acrilato de etilo



Se disolvió 3-cloroisonicotinaldehído (ejemplo de preparación 411, 0,54 g, 3,79 mmol) en benceno. Se añadieron fosfoacetato de trietilo (753  $\mu\text{l}$ , 3,79 mmol) y terc-butóxido de potasio (468 mg, 4,17 mmol) a temperatura ambiente, y se agitaron. Cuando se completó la reacción, se lavó el producto obtenido con agua y acetato de etilo (AE). Luego, se deshidrató la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,57 g, 70~90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (t, J = 12, 3H) 4,13 (q, J = 6,6, 2H) 6,61(d, J = 16,0, 1H) 7,46 (d, J = 16,0, 1H) 7,97 (d J = 8,0, 1H) 8,51 (d, J = 4,0, 1H) 8,66 (s, 1H).

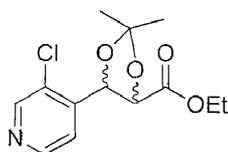
Ejemplo de preparación 413: 3-(3-cloropiridin-4-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



Se disolvió (E)-3-(3-cloropiridin-4-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 412, 0,57g, 2,69 mmol) en la mezcla de acetona(11,4 ml)/agua (2,3 ml)/t-BuOH (2,3 ml). A eso se le añadió NMO (0,47 g, 4,03 mmol), tetróxido de osmio (13,6 mg, 0,05 mmol) y se agitó a  $40^\circ\text{C}$ . Cuando se completó la reacción, el producto obtenido se lavó con agua y acetato de etilo (AE). Luego, se deshidrató la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,44 g, 60~80%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,28 (t, J = 12,0, 3H) 4,15 (q, J = 6,6, 2H) 4,26 (d, J = 4,0, 1H) 5,24 (d, J = 4,0, 1H) 5,44 (s a, 1H) 5,98 (s a, 1H) 7,59(d, J = 8,0, 1H) 8,52 (d, J = 4,0, 1H) 8,56 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 414: 5-(3-cloropiridin-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo

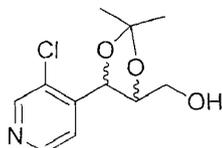


Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 405, excepto que se usó 3-(3-cloropiridin-4-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 413) en lugar de (2R,3S)-

2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de etilo (ejemplo de preparación 404), para obtener el compuesto del título (5,26 g, 70~90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,28 (t,  $J = 12,0$ , 3H) 1,61 (s, 3H) 1,65 (s, 3H) 4,23 (q,  $J = 6,0$  2H) 4,38 (d,  $J = 7,2$  1H) 5,67 (d,  $J = 8,0$ , 1H) 7,55 (d,  $J = 8,0$ , 1H) 8,56 (d,  $J = 4,0$ , 1H) 8,57 (s, 1H)

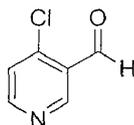
Ejemplo de preparación 415: (5-(3-cloropiridin-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 406, excepto que se usó 5-(3-cloropiridin-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 414) en lugar de (4R, 5R)-2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 405), para obtener el compuesto del título (0,18 g, 70~90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (s, 3H) 1,59 (s, 3H) 3,79~3,67 (m, 1H) 3,85 (dd,  $J = 8,0$ , 6,0, 1H) 4,06~3,90 (m, 1H) 4,14 (dd,  $J = 8,0$ , 6,0, 1H) 5,37 (d,  $J = 8,0$ , 1H) 7,57 (d,  $J = 6,0$ , 1H) 8,57 (d,  $J = 12$ , 2H)

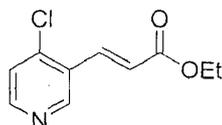
Ejemplo de preparación 416: 4-cloroisonicotinaldehído



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 411, excepto que se usó etil 4-cloropiridina en lugar de 3-cloropiridina, para obtener el compuesto del título (3,0 g, 60~80%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,45(d,  $J=5,2$ , 1H), 8,70(d,  $J=5,2$ , 1H), 9,06(s, 1H), 10,52(s, 1H)

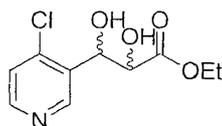
Ejemplo de preparación 417: (E)-3-(4-cloropiridin-3-il)acrilato de etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 412, excepto que se usó etil 4-cloronicotinaldehído (ejemplo de preparación 416) en lugar de 3-cloroisonicotinaldehído (ejemplo de preparación 411), para obtener el compuesto del título (4,0g, 70~90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,37(t,  $J=7,0$ , 3H), 4,33(q,  $J=6,6$ , 2H), 6,57(d,  $J=16,4$ , 1H), 7,39 (d,  $J=5,2$ , 1H), 7,98(d,  $J=16,0$ , 1H), 8,49(d,  $J=5,2$ , 1H), 8,82(s, 1H)

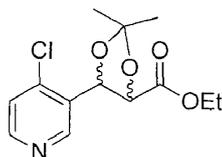
Ejemplo de preparación 418: 3-(4-cloropiridin-3-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 413, excepto que se usó (E)-3-(4-cloropiridin-3-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 417) en lugar de (E)-3-(3-cloropiridin-4-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 412), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60~80%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,34(t,  $J=7,2$ , 3H), 4,35(q,  $J=7,0$ , 2H), 4,45(d,  $J=2,4$ , 1H), 5,49 (d,  $J=2,0$ , 1H), 7,32(d,  $J=5,2$ , 1H), 8,46(d,  $J=4,4$ , 1H), 8,79(s, 1H)

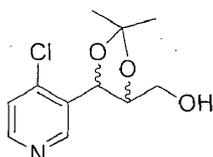
Ejemplo de preparación 419: 5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 414, excepto que se usó 3-(4-cloropiridin-3-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 418) en lugar de 3-(3-cloropiridin-4-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 413), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~90%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,25(t,  $J$ =7,2 3H), 1,59(s,3H), 1,64(s, 3H); 4,22 (q,  $J$ =8,27 2H), 4,37(d,  $J$ =7,6,1H), 5,56(d,  $J$ =7,6, 1H), 7,31(d,  $J$ =5,2,1H), 8,48(d,  $J$ =5,2, 1H), 8,78(s,1H)

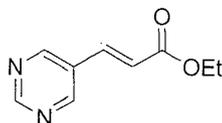
Ejemplo de preparación 420: (5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 415, excepto que se usó 5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 419) en lugar de 5-(3-cloropiridin-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 414), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~90%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1,56(s,3H), 1,63(s,3H), 1,64(s, 3H), 3,73~3,77 (m, 1H), 3,95~3,99(m, 2H); 5,39(d,  $J$ =8,4, 1H), 7,32(d,  $J$ =5,6,1H), 8,46(d,  $J$ =5,2, 1H), 8,82(s,1H)

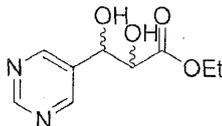
25 Ejemplo de preparación 421: (E)-3-(pirimidin-5-il)acrilato de etilo



30 Se añadió 5-bromopirimidina (5 g, 31,4 mmol) en DMF (75 ml) a acrilato de etilo (9,5 ml, 94,4 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron diisopropilamina (7,5 ml, 42,8 mmol), fosfato de trimetilo (0,19 ml, 1,6 mmol),  $\text{Pd}(\text{Pac})_2$  (0,18 g, 0,78 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con  $\text{H}_2\text{O}$ , luego se extrajo con AE (acetato de etilo). Se extrajo la fase acuosa con AE y se separó. Se lavó la fase orgánica combinada con  $\text{H}_2\text{O}$ , luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,9 g, 70~90%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38 (t,  $J$  = 6,8, 3H), 4,29-4,35 (m, 1H), 6,61 (d,  $J$  = 17,2, 1H), 7,63 (d,  $J$  = 16,4, 1H), 8,90 (s, 2H), 9,22 (s, 1H).

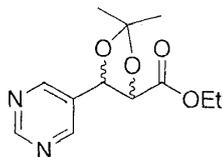
40 Ejemplo de preparación 422: 3-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 418, excepto que se usó (E)-3-(pirimidin-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 421) en lugar de (E)-3-(4-cloropiridin-3-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 417), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 40~60%).

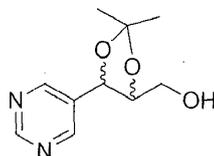
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,07-1,39 (m, 3H), 4,16-4,34 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 9,01 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 423: 2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



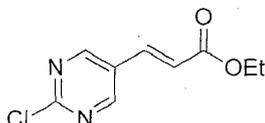
- 5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 419, excepto que se usó 3-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 422) en lugar de 3-(4-cloropiridin-3-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 418), para obtener el compuesto del título (0,97g, 40~60%).
- 10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,2$ , 3H), 1,55 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 1H), 4,35 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 5,18 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 8,82 (s, 2H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 424: (2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol



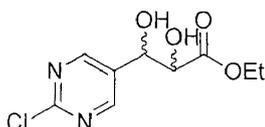
- 15
- Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 420, excepto que se usó 2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 423) en lugar de 5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 419), para obtener el compuesto del título (0,65 g, 70~90%).
- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,53 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,75 (s, -OH), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 2H), 5,0 (d,  $J = 8,4$ , 1H), 8,79 (s, 2H), 9,18 (s, 1H).

25 Ejemplo de preparación 425: (E)-3-(2-cloropirimidin-5-il)acrilato de etilo



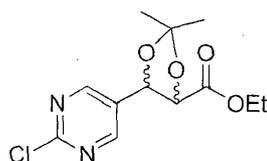
- 30 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 421, excepto que se usó 2-cloro-5-bromopirimidina en lugar de 5-bromopirimidina, para obtener el compuesto del título (9,7 g, 50~70%).
- 35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37 (t,  $J = 6,8$ , 3H), 4,32 (qt,  $J = 7,2$ , 2H), 6,59 (d,  $J = 16,4$ , 1H), 7,60 (d,  $J = 16,4$ , 1H), 8,77 (s, 2H).

Ejemplo de preparación 426: 3-(2-cloropirimidin-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



- 40 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 422, excepto que se usó (E)-3-(2-cloropirimidin-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 425) en lugar de (E)-3-(pirimidin-5-il)acrilato de etilo (ejemplo de preparación 421), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 40~60%).
- 45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,33-1,37 (m, 3H), 2,97 (d,  $J = 7,2$ , 1H), 3,31 (d,  $J = 18,4$ , 1H), 4,34-4,55 (m, 3H), 5,10 (d,  $J = 7,2$ , 1H), 8,72 (s, 2H).

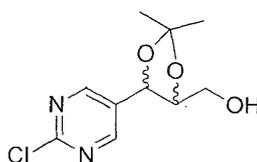
Ejemplo de preparación 427: 2,2-dimetil-5-(2-cloropirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 423, excepto que se usó 3-(2-cloropirimidin-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 426) en lugar de 3-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (ejemplo de preparación 422), para obtener el compuesto del título (0,98 g, 40~60%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 (t,  $J = 7,2$  3H), 1,55 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,27-4,34 (m, 3H), 5,19 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 8,71 (s, 2H).

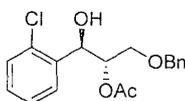
Ejemplo de preparación 428: (2,2-dimetil-5-(2-cloropirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 424, excepto que se usó 2,2-dimetil-5-(2-cloropirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 427) en lugar de 2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 423), para obtener el compuesto del título (0,71 g, 70~90%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,54 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,21 (s, -OH); 3,71-3,76 (m; 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 5,02 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 8,68 (s, 2H).

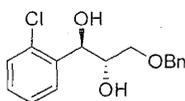
Ejemplo de preparación 429: acetato de (1R, 2S)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ilo



Se separó y purificó un regioisómero de acetato llevando a cabo la cromatografía en columna con gel de sílice tal como se describe en el ejemplo de preparación 376, para obtener el compuesto del título (0,42 g, rendimiento 10~30%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,09 (s, 3H), 3,63-3,70 (m, 2H), 4,47-4,61 (m, 2H), 5,29-5,33 (m, 1H), 5,41 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,22-7,55 (m, 9H).

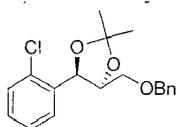
Ejemplo de preparación 430: (1R, 2S)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol



Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 377, excepto que se usó acetato de (1R, 2S)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ilo (ejemplo de preparación 429) en lugar de acetato de (1S, 2R)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropano (ejemplo de preparación 376), para obtener el compuesto del título (0,31 g, 80~95 %).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,02 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,55-3,42 (m, 3H, -OH), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,46 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 5,28 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 8H), 7,50 (dd,  $J = 7,6$ , 1,2 Hz, 1H).

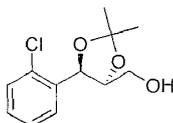
Ejemplo de preparación 431: (4S, 5R)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



5 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 373, excepto que se usó (1R, 2S)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (ejemplo de preparación 430) en lugar de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (ejemplo de preparación 372), para obtener el compuesto del título (0,84 g, 80-100%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  81,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 4,26 (d, J = 12 Hz, 2H), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, J = 6,8, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H).

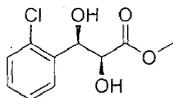
Ejemplo de preparación 432: ((4S, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



15 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 374, excepto que se usó ((4S, 5R)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (ejemplo de preparación 431) en lugar de (±)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (ejemplo de preparación 373), para obtener el compuesto del título (0,82 g, 80-100%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H). 4,26 (d, J = 12, 2H), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, J = 7,4, 1,6, 1H).

Ejemplo de preparación 433: (2S,3R)-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato de metilo



25 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo de preparación 3, excepto que se usó (E)-3-(2-clorofenil)acrilato de metilo (ejemplo de preparación 24) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (14,2 g, 70-90%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,79(d, j=7,2, 1H), 3,13(d, J=6,0, 1H), 3,86(s, 3H), 4,50(dd, J=5,6, 2,4, 1H), 5,51(dd, J=7,2, 2,4, 1H), 7,62~7,26 (m, 4H)

35 Tabla 1: Ejemplo de compuesto de sulfamato (A = fenilo)

N.º	A = Fenilo	n	l	m	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Quiral-1	Quiral-2
1	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
2	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
3	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(sin)	Rac.(sin)
4	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(anti)	Rac.(anti)
5	2-Cl	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
6	2-Cl	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
7	2-Cl	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
8	2-Cl	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
9	2-Cl	1	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
10	2-Cl	1	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
11	2-Cl	1	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
12	2-Cl	1	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S

## ES 2 704 928 T3

13	2-Cl	1	0	0	Metilbenceno	H	H	R	R	
14	2-Cl	1	0	0	Metilbenceno	H	H	S	S	
15	2-F	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
16	2-F	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
17	2-F	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
18	2-F	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
19	2-F	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
20	2-F	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
21	2-F	1	0	0	Ciclopentilo	H	H	R	R	
22	2-F	1	0	0	Ciclopentilo	H	H	S	S	
23	2-F	1	0	0	Ciclohexilo	H	H	R	R	
24	2-F	1	0	0	Ciclohexilo	H	H	S	S	
25	2-F	1	0	0	Metilbenceno	H	H	R	R	
26	2-F	1	0	0	Metilbenceno	H	H	S	S	
27	2-I	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
28	2-I	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
29	2-I	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
30	2-I	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
31	2-I	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
32	2-I	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
33	2-I	1	0	0	Ciclopentilo	H	H	R	R	
34	2-I	1	0	0	Ciclopentilo	H	H	S	S	
35	2-I	1	0	0	Ciclohexilo	H	H	R	R	
36	2-I	1	0	0	Ciclohexilo	H	H	S	S	
37	2-I	1	0	0	Metilbenceno	H	H	R	R	
38	2-I	1	0	0	Metilbenceno	H	H	S	S	
39	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
40	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
41	2,4-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	R	R
42	2,4-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	S	S
43	2,4-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	R	R
44	2,4-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
45	2,4-Cl	2	0	0	Ciclopentilo	H	H	R	R	
46	2,4-Cl	2	0	0	Ciclopentilo	H	H	S	S	
47	2,4-Cl	2	0	0	Ciclohexilo	H	H	R	R	
48	2,4-Cl	2	0	0	Ciclohexilo	H	H	S	S	
49	2,4-Cl	2	0	0	Metilbenceno	H	H	R	R	
50	2,4-Cl	2	0	0	Metilbenceno	H	H	S	S	
51	2,6-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
52	2,6-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
53	2,6-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	R	R
54	2,6-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	S	S
55	2,6-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	R	R

## ES 2 704 928 T3

56	2,6-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
57	2,6-Cl	2	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
58	2,6-Cl	2	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
59	2,6-Cl	2	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
60	2,6-Cl	2	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
61	2,6-Cl	2	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
62	2,6-Cl	2	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
63	2-NH2	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
64	2-NH2	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
65*	2-NH2	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
66*	2-NH2	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
67	2-NH2	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
68	2-NH2	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
69	2-NH2	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
70	2-NH2	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
71	2-NH2	1	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
72	2-NH2	1	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
73	2-NH2	1	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
74	2-NH2	1	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
75	2-NH2	1	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
76	2-NH2	1	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
77	2-NO2	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
78	2-NO2	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
79	2-NO2	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
80	2-NO2	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
81	2-NO2	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
82	2-NO2	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
83	2-NO2	1	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
84	2-NO2	1	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S
85	2-NO2	1	0	0	Ciclohexilo		H	H	R	R
86	2-NO2	1	0	0	Ciclohexilo		H	H	S	S
87	2-NO2	1	0	0	Metilbenceno		H	H	R	R
88	2-NO2	1	0	0	Metilbenceno		H	H	S	S
89	2-NO2	1	0	0	Ciclocarbonilo		H	H	R	R
90	2-NO2	1	0	0	Ciclocarbonilo		H	H	S	S
91	2-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
92	2-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
93	2-Me	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
94	2-Me	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
95	2-Me	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
96	2-Me	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
97	2-Me	1	0	0	Ciclopentilo		H	H	R	R
98	2-Me	1	0	0	Ciclopentilo		H	H	S	S

## ES 2 704 928 T3

99	2-Me	1	0	0	Ciclohexilo	H	H	R	R
100	2-Me	1	0	0	Ciclohexilo	H	H	S	S
101	2-Me	1	0	0	Metilbenceno	H	H	R	R
102	2-Me	1	0	0	Metilbenceno	H	H	S	S
103	2-MeNH	1	0	0	Me	Me	Me	H	R
104	2-MeNH	1	0	0	Me	Me	Me	H	S
105	H	1	0	0	Me	Me	H	H	R
106	H	1	0	0	Me	Me	H	H	S
107	H	1	0	0	Et	Et	H	H	R
108	H	1	0	0	Et	Et	H	H	S
109	H	1	0	0	Ciclopentilo	H	H	R	R
110	H	1	0	0	Ciclopentilo	H	H	S	S
111	H	1	0	0	Ciclohexilo	H	H	R	R
112	H	1	0	0	Ciclohexilo	H	H	S	S
113	H	1	1	1	Me	Me	H	H	R
114	H	1	1	1	Me	Me	H	H	S
115	H	1	1	1	Et	Et	H	H	R
116	H	1	1	1	Et	Et	H	H	S
117	H	1	1	1	Ciclopentilo	H	H	R	R
118	H	1	1	1	Ciclopentilo	H	H	S	S
119	H	1	1	1	Ciclohexilo	H	H	R	R
120	H	1	1	1	Ciclohexilo	H	H	S	S
121	H	1	1	0	Me	Me	H	H	R
122	H	1	1	0	Me	Me	H	H	S
123	H	1	1	0	Et	Et	H	H	R
124	H	1	1	0	Et	Et	H	H	S
125	H	1	1	0	Ciclopentilo	H	H	R	R
126	H	1	1	0	Ciclopentilo	H	H	S	S
127	H	1	1	0	Ciclohexilo	H	H	R	R
128	H	1	1	0	Ciclohexilo	H	H	S	S
129	H	1	0	1	Me	Me	H	H	R
130	H	1	0	1	Me	Me	H	H	S
131	H	1	0	1	Et	Et	H	H	R
132	H	1	0	1	Et	Et	H	H	S
133	H	1	0	1	Ciclopentilo	H	H	R	R
134	H	1	0	1	Ciclopentilo	H	H	S	S
135	H	1	0	1	Ciclohexilo	H	H	R	R
136	H	1	0	1	Ciclohexilo	H	H	S	S
137	Cl	1	1	1	Me	Me	H	H	R
138	Cl	1	1	1	Me	Me	H	H	S
139	Cl	1	1	1	Et	Et	H	H	R
140	Cl	1	1	1	Et	Et	H	H	S
141	Cl	1	1	1	Ciclopentilo	H	H	R	R

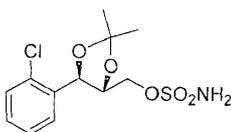
142	Cl	1	1	1	Ciclopentilo	H	H	S	S	
143	Cl	1	1	1	Ciclohexilo	H	H	R	R	
144	Cl	1	1	1	Ciclohexilo	H	H	S	S	
145	Cl	1	1	0	Me	Me	H	H	R	R
146	Cl	1	1	0	Me	Me	H	H	S	S
147	Cl	1	1	0	Et	Et	H	H	R	R
148	Cl	1	1	0	Et	Et	H	H	S	S
149	Cl	1	1	0	Ciclopentilo	H	H	R	R	
150	Cl	1	1	0	Ciclopentilo	H	H	S	S	
151	Cl	1	1	0	Ciclohexilo	H	H	R	R	
152	Cl	1	1	0	Ciclohexilo	H	H	S	S	
153	Cl	1	0	1	Me	Me	H	H	R	R
154	Cl	1	0	1	Me	Me	H	H	S	S
155	Cl	1	0	1	Et	Et	H	H	R	R
156	Cl	1	0	1	Et	Et	H	H	S	S
157	Cl	1	0	1	Ciclopentilo	H	H	R	R	
158	Cl	1	0	1	Ciclopentilo	H	H	S	S	
159	Cl	1	0	1	Ciclohexilo	H	H	R	R	
160	Cl	1	0	1	Ciclohexilo	H	H	S	S	
161	Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
162	Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
177*	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S

\*: Sal de sodio

Tabla 2: Ejemplo de compuesto de sulfamato(A = anillo heterocíclico)

N.º	A	X	n	l	m	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Quiral-1	Quiral-2
163	Tiazol	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	S
164	Tiazol	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	R
165	Tiazol	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
166	Tiazol	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
167	Tiazol	4-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
168	Tiazol	4-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
169	Tiazol	2-Cl, 4-Me	2	0	0	Me	Me	H	H	R	S
170	Tiazol	2-Cl, 4-Me	2	0	0	Me	Me	H	H	S	R
171	Tiofeno	H	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
172	Tiofeno	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
173	Piridina	3-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(sin)	Rac.(sin)
174	Piridina	4-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(sin)	Rac.(sin)
175	Pirimidina	H	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(sin)	Rac.(sin)
176	Pirimidina	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(sin)	Rac.(sin)

5 Ejemplo 1-1: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



5 A un matraz de 100 ml se le añadió acetonitrilo (2,26 ml, 43,2 mmol), y se enfrió hasta 0°C. Se le añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (1,5 ml, 17,3 mmol), y ácido fórmico (0,65 ml, 17,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió lentamente ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 6, 1,05 g, 4,3 mmol) en N,N-dimetilacetamida (13,2 ml, 142,7 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,00g, 50~80%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,53~4,42 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,37 (d, J = 8,4, 1H), 7,28~7,56 (m, 4H)

15 Ejemplo 1-2: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

20 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (ejemplo de preparación 6, 10,0 g, 41,2 mmol), 50 ml de tolueno, 7,92 g (82,4 mmol) de sulfamida y 13,0 g (165 mmol) de piridina, a T.A. Se sometió la mezcla a reflujo durante 1,5 h (temperatura de baño 135°C). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente luego se extrajo la disolución con 27,5 ml (82,4 mmol) de disolución de NaOH 3 N. Se lavó la fase acuosa con 50 ml de tolueno. Se añadió a la mezcla 50 ml de metanol y 35 ml de agua luego se acidificó hasta pH 6,0 añadiendo lentamente ácido acético para dar el compuesto del título (9,9 g 60~80%).

25 Según el método descrito en el ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos de los ejemplos 2 a 64, 67 a 88, 91 a 102, 105 a 176:

[Tabla 3] Caracterización de los ejemplos de compuestos de sulfamato

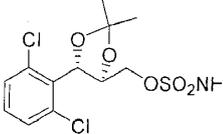
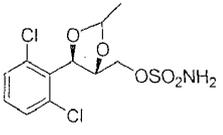
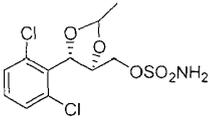
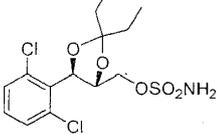
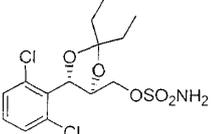
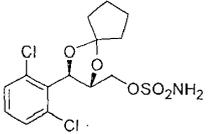
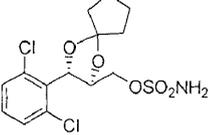
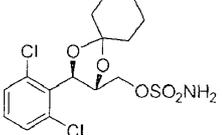
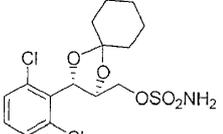
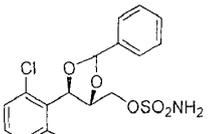
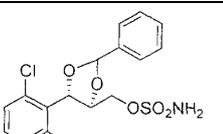
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	Material de partida	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz)
2		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 7, 27	<sup>C</sup> δ 1,59 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,12~4,07 (m, 1H), 4,54~4,42 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,37 (d, J = 8,8, 1H), 7,29~7,65 (m, 4H)
3		sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla SS y RR)	Ejemplo de preparación 8	<sup>C</sup> δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,53~4,42 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,37 (d, J = 8,4, 1H) 7,28~7,65 (m, 4H)
4		sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla SR y RS)	Ejemplo de preparación 374	<sup>C</sup> δ 1,59 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,50~4,42 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,35 (d, J = 8,4, 1H) 7,28~7,65 (m, 4H)
5		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 61	<sup>D</sup> δ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,22 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,08 (d, J = 7,0, 1H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).
6		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 63	<sup>D</sup> δ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,22 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,08 (d, J = 7,0, 1H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).
7		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 65	<sup>C</sup> δ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,4, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, J = 8,4, 1H), 6,68 (d, J = 8,4, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

8		sulfamato de (((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 67	$^C\delta$ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,96 (d, J = 8,4, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, J = 8,4, 1H), 6,68 (d, J = 8,4, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)
9		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 69	$^D\delta$ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,85~19,8 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,17~4,25 (m, 1H), 5,20 (d, J = 7,2, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H)
10		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 71	$^D\delta$ 1,64~1,75 (m, 4H), 1,85~19,9 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,17~4,25 (m, 1H), 5,20 (d, J = 7,2, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H)
11		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 73	$^D\delta$ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)
12		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 75	$^D\delta$ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)
13		sulfamato de (((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 77	$^D\delta$ 4,25 (dt, J = 3,3, J = 5,7, 1H), 4,55 (d, J = 5,7, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,72~7,75 (m, 2H), 6,92~7,33 (m, 5H), 7,29 (m, 1H), 7,76 (m, 1H)
14		sulfamato de (((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 79	$^D\delta$ 4,28 (dt, J = 3,3, J = 5,7, 1H), 4,58 (d, J = 5,7, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 5,62 (m, 1H), 6,72~7,75 (m, 2H), 6,92~7,33 (m, 5H), 7,29 (m, 1H), 7,76 (m, 1H)
15		sulfamato de (((4R, 5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 13	$^D\delta$ 1,47 (d, J=11,6, 6H), 3,35~3,94 (m, 1H), 4,02~4,20 (m, 1H), 4,23 (d, J=2,0 1H), 5,07 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,58 (m, 4H)
16		sulfamato de (((4S, 5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 15	$^D\delta$ 1,47 (d, J=11,6, 6H), 3,35~3,94 (m, 1H), 4,02~4,20 (m, 1H), 4,23 (d, J=2,0 1H), 5,07 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,58 (m, 4H)
17		sulfamato de (((4R, 5R)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo sulfamato	Ejemplo de preparación 84	$^D\delta$ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 4,22 (dt, J = 3,3, J = 7,0, 1H), 5,08 (d, J = 7,0, 1H), 7,26~7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).
18		sulfamato de (((4S, 5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 86	$^D\delta$ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 4,22 (dt, J = 3,3, J = 7,0, 1H), 5,18 (d, J = 7,0, 1H), 7,26~7,40 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,61

				(dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).
19		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 88	$^C\delta$ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,4, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, J = 8,4, 1H), 6,68 (d, J = 8,4, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)
20		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 90	$^C\delta$ 1,59 (s, 10H), 4,14 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,4, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,59 (t, J = 8,4, 1H), 6,65 (d, J = 8,4, 1H), 7,04~7,60 (m, 4H)
21		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 92	$^D\delta$ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,84~19,8 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,19~4,25 (m, 1H), 5,25 (d, J = 7,2, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H)
22		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 94	$^D\delta$ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,85~19,8 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,17~4,25 (m, 1H), 5,20 (d, J = 7,2, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H)
23		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 96	$^D\delta$ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)
24		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 98	$^D\delta$ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, J = 8,0, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)
25		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 100	$^D\delta$ 4,25(dt, J=5,7, J=3,3, 1H), 4,59(d, J=5,7, 1H), 4,75(d, J=3,3, 2H), 5,59(m, 1H), 6,72~7,75(m, 2H), 6,92~7,33(m, 5H), 7,25 (m, 1H), 7,76(m, 1H)
26		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 102	$^D\delta$ 4,25(dt, J=5,7, J=3,3, 1H), 4,59(d, J=5,7, 1H), 4,75(d, J=3,3, 2H), 5,59(m, 1H), 6,72~7,75(m, 2H), 6,92~7,33(m, 5H), 7,25 (m, 1H), 7,76(m, 1H)
27		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 21	$^D\delta$ 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H) 4,21~4,11 (m, 3H), 5,10(d, J = 7,6, 1H), 7,56~7,13(m, 3H) 7,60 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,0, 1H)
28		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 23	$^D\delta$ 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H) 4,21~4,11 (m, 3H), 5,10(d, J = 7,6, 1H), 7,56~7,13(m, 3H) 7,60 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,0, 1H)
29		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 107	$^D\delta$ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 4,22 (dt, J = 3,3, J = 7,0, 1H), 5,10 (d, J = 7,0, 1H), 7,26-

				7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H),
30		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 109	$^D\delta$ 1,40 (d, J = 6,4, 3H), 4,7 (d, J = 3,2, 2H), 5,46 (m, J = 6,4, 1H), 4,22 (dt, J = 3,3, J = 7,0, 1H), 5,08 (d, J = 7,0, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,65 (dd, J = 1,2, J = 7,6, 1H).
31		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 111	$^C\delta$ 0,90(t, J = 8,0, 6H), 1,59(q, J = 8,0, 4H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,13~7,56(m, 4H)
32		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 113	$^C\delta$ 1,46~1,90(m, 8H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,13~7,56(m, 4H)
33		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 115	$^D\delta$ 1,46~1,90(m, 8H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,13~7,56(m, 4H)
34		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 117	$^D\delta$ 1,46~1,92(m, 8H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0, 1H), 4,88(s, 2H), 5,22(d, J = 7,0, 1H), 7,13~7,59(m, 4H)
35		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 119	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 4,02-4,31(m, 2H), 4,51(q, J = 7,0, 1H), 4,97(s, 2H), 5,25(d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,65(m, 4H)
36		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 121	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 4,02-4,31(m, 2H), 4,51(q, J = 7,0, 1H), 4,97(s, 2H), 5,25(d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,6m, 4H)
37		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 123	$^D\delta$ 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0, 1H), 4,92(s, 2H), 5,20(d, J = 7,0, 1H), 5,97(s, 1H), 7,14~7,38(m, 9H)
38		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 125	$^D\delta$ 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0, 1H), 4,92(s, 2H), 5,20(d, J = 7,0, 1H), 5,97(s, 1H), 7,14~7,38(m, 9H)
39		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 38	$^C\delta$ 1,27(s, 6H), 3,90-4,15(m, 2H), 4,37(q, J = 7,0, 1H), 4,79(s, 2H), 5,12(d, J = 7,0, 1H), 7,29~7,42 (m, 2H), 7,79(s, 1H).
40		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 31	$^C\delta$ 1,27(s, 6H), 3,90-4,15(m, 2H), 4,37(q, J = 7,0, 1H), 4,79(s, 2H), 5,12(d, J = 7,0, 1H), 7,29~7,42 (m, 2H), 7,79(s, 1H),

41		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 127	$^C_\delta$ 1,40(s, 3H), 3,81-4,08(m, 2H), 4,25(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,81(s, 2H), 5,03(q, $J = 6,8$ , 1H), 5,12(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,21~7,27(m, 2H), 7,70(s, 1H).
42		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 129	$^C_\delta$ 1,40(s, 3H), 3,81-4,08(m, 2H), 4,25(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,81(s, 2H), 5,03(q, $J = 6,8$ , 1H), 5,12(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,21~7,27(m, 2H), 7,70(s, 1H).
43		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 131	$^C_\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,24~7,30(m, 2H), 7,73(s, 1H).
44		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 133	$^C_\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,24~7,30(m, 2H), 7,73(s, 1H).
45		sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 135	$^D_\delta$ 1,46~1,90(m, 8H), 3,79~4,05(m, 2H), 4,25(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,80(s, 2H), 5,11(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,28~7,34(m, 2H), 7,76(s, 1H).
46		sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 137	$^D_\delta$ 1,46~1,90(m, 8H), 3,79~4,05(m, 2H), 4,25(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,80(s, 2H), 5,11(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,28~7,34(m, 2H), 7,76(s, 1H).
47		sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 139	$^D_\delta$ 10H), 3,78-4,03(m, 2H), 4,22(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,78(s, 2H), 5,07(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,26~7,32(m, 2H), 7,77(s, 1H).
48		sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 141	$^D_\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 3,78-4,03(m, 2H), 4,22(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,78(s, 2H), 5,07(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,26~7,32(m, 2H), 7,77(s, 1H).
49		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 143	$^D_\delta$ 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,97(s, 1H), 7,14~7,39(m, 8H)
50		sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 145	$^D_\delta$ 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,97(s, 1H), 7,14~7,39(m, 8H)
51		sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 41	$^C_{\delta\delta}$ 1,27(s, 6H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,45~7,58(m, 3H).

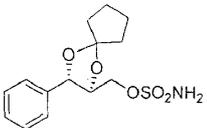
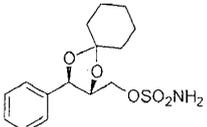
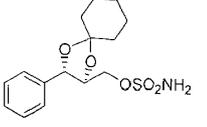
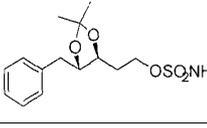
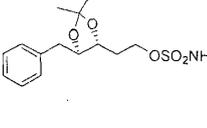
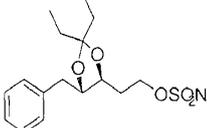
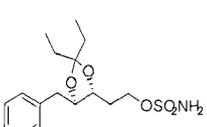
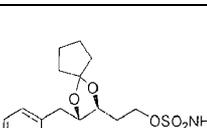
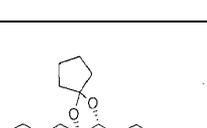
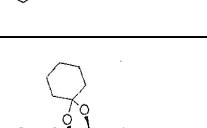
52		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 35	$^{13}\text{C}_\delta$ 1,27(s, 6H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
53		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 147	$^1\text{D}_\delta$ 1,40(s, 3H), 3,88~4,13(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,07(q, $J = 6,8$ , 1H), 5,21(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,97(s, 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
54		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 149	$^1\text{D}_\delta$ 1,40(s, 3H), 3,88~4,13(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,07(q, $J = 6,8$ , 1H), 5,21(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,97(s, 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
55		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 151	$^{13}\text{C}_\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 3,86~4,11(m, 2H), 4,49(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,15(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
56		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 153	$^{13}\text{C}_\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 3,86~4,11(m, 2H), 4,49(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,15(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
57		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 155	$^1\text{D}_\delta$ 1,46~1,90(m, 8H), 3,98~4,24(m, 2H), 4,45(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,20(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
58		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 157	$^1\text{D}_\delta$ 1,46~1,90(m, 8H), 3,98~4,24(m, 2H), 4,45(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,20(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
59		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 159	$^1\text{D}_\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
60		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 161	$^1\text{D}_\delta$ 10H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,45~7,58(m, 3H).
61		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 163	$^1\text{D}_\delta$ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dd, $J = 7,0$ , $J = 7,0$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,79(s, 1H), 7,36~7,38(m, 5H), 7,57~7,58(m, 3H).
62		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 165	$^1\text{D}_\delta$ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dd, $J = 7,0$ , $J = 7,0$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,79(s, 1H), 7,36~7,38(m, 5H), 7,57~7,58(m, 3H).

63		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 47	$^D_\delta$ 1,27(s, 6H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~7,13(m, 4H).
64		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 51	$^D_\delta$ 1,27(s, 6H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~7,13(m, 4H).
67		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 206	$^D_\delta$ 1,40(d, $J = 6,8$ , 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 5,07(q, $J = 7,0$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~7,13(m, 4H).
68		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 207	$^D_\delta$ 1,40(d, $J = 6,8$ , 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 5,07(q, $J = 7,0$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~7,13(m, 4H)
69		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 208	$^C_\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,27(s, 2H), 6,71~7,14(m, 4H).
70		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 209	$^C_\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,27(s, 2H), 6,71~7,14(m, 4H).
71		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 210	$^D_\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,27(s, 2H), 6,70~7,11(m, 4H)
72		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 211	$^D_\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,27(s, 2H), 6,70~7,11(m, 4H)
73		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 212	$^D_\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,43(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,25(s, 2H), 6,71~7,12(m, 4H).
74		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 213	$^D_\delta$ 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,43(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 6,25(s, 2H), 6,71~7,12(m, 4H)

75		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 214	$^D\delta$ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,79(s, 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~6,74(m, 2H), 7,11~7,13(m, 2H), 7,36~7,38(m, 5H).
76		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 215	$^D\delta$ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,79(s, 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~6,74(m, 2H), 7,11~7,13(m, 2H), 7,36~7,38(m, 5H).
77		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 46	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
78		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 50	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
79		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 167	$^D\delta$ 1,40(d, $J = 6,8$ , 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 5,07(q, $J = 7,0$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
80		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 169	$^D\delta$ 1,40(d, $J = 6,8$ , 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$ , 1H), 5,07(q, $J = 7,0$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
81		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 171	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
82		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 173	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
83		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 175	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
84		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 177	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).

85		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 179	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
86		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 181	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
87		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 183	$^D\delta$ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,79(s, 1H), 6,73~6,74(m, 2H), 7,11~7,13(m, 2H), 7,36~7,38(m, 5H).
88		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 185	$^D\delta$ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 5,79(s, 1H), 6,73~6,74(m, 2H), 7,11~7,13(m, 2H), 7,36~7,38(m, 5H).
91		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 56	$^C\delta$ 1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 2,24(s, 3H), 4,29(d, $J=3,3$ , 2H), 4,74(dt, $J=7,0$ , $J=3,3$ , 1H), 5,06(d, $J=7,0$ , 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H)
92		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 59	$^C\delta$ 1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 2,24(s, 3H), 4,29(d, $J=3,3$ , 2H), 4,74(dt, $J=7,0$ , $J=3,3$ , 1H), 5,06(d, $J=7,0$ , 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H)
93		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 187	$^C\delta$ 1,40(d, $J=6,4$ , 3H), 2,24(s, 3H), 4,27(dt, $J=7,0$ , $J=3,3$ , 1H), 4,70(d, $J=3,3$ , 2H), 5,13(d, $J=7,0$ , 1H), 5,40(q, $J=6,4$ , 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H)
94		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 189	$^C\delta$ 1,40(d, $J=6,4$ , 3H), 2,24(s, 3H), 4,27(dt, $J=7,0$ , $J=3,3$ , 1H), 4,70(d, $J=3,3$ , 2H), 5,13(d, $J=7,0$ , 1H), 5,40(q, $J=6,4$ , 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H)
95		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 191	$^C\delta$ 1,05(t, $J=6,8$ , 3H), 1,15(t, $J=6,8$ , 3H), 1,77~1,85(m, 4H), 2,24(s, 3H), 4,35(d, $J=3,3$ , 2H), 4,75(dt, $J=7,0$ , $J=3,3$ , 1H), 5,10(d, $J=7,0$ , 1H), 5,52(s, 2H), 7,18~7,30(m, 4H)
96		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 193	$^C\delta$ 1,05(t, $J=6,8$ , 3H), 1,15(t, $J=6,8$ , 3H), 1,77~1,85(m, 4H), 2,24(s, 3H), 4,35(d, $J=3,3$ , 2H), 4,75(dt, $J=7,0$ , $J=3,3$ , 1H), 5,10(d, $J=7,0$ , 1H), 5,52(s, 2H), 7,18~7,30(m, 4H)
97		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 195	$^C\delta$ 1,60~1,70(m, 4H), 1,74~1,99(m, 4H), 2,24(s, 3H), 4,75(d, $J=3,267$ , 2H), 4,36(dt, $J=7,1$ , $J=3,3$ , 1H), 5,13(d, $J=7,0$ , 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,30(m, 4H)

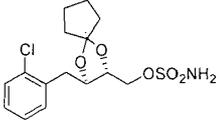
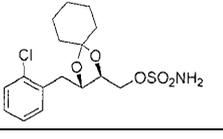
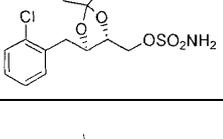
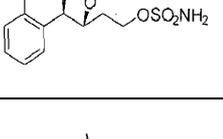
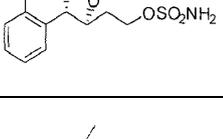
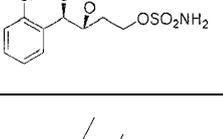
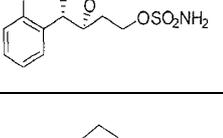
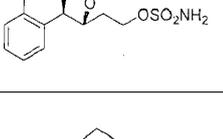
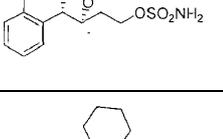
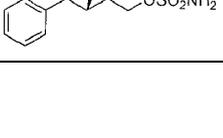
98		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 197	$^C\delta$ 1,60-1,70(m, 4H), 1,74~1,99(m, 4H), 2,24(s, 3H), 4,75(d, $J=3,267$ , 2H), 4,36(dt, $J=7,1$ , $J=3,3$ , 1H), 5,13(d, $J=7,0$ , 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,30(m, 4H)
99		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 199	$^C\delta$ 1,40~1,49(m, 2H), 1,53~1,60(m, 4H), 1,61~2,09(m, 4H), 2,24(s, 3H), 4,23(d, $J=3,3$ , 2H), 4,75(dt, $J=7,0$ , $J=3,3$ , 1H), 5,10 (d, $J=7,0$ , 1H), 5,62(s, 2H), 7,13~7,30(m, 4H)
100		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 201	$^C\delta$ 1,40-1,49(m, 2H), 1,53~1,60(m, 4H), 1,61~2,09(m, 4H), 2,24(s, 3H), 4,23(d, $J=3,3$ , 2H), 4,75(dt, $J=7,0$ , $J=3,3$ , 1H), 5,10 (d, $J=7,0$ , 1H), 5,62(s, 2H), 7,13~7,30(m, 4H)
101		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 203	$^C\delta$ 2,24(s, 3H), 4,35(d, $J=3,3$ , 2H), 4,64(d, $J=5,7$ , 1H), 4,75(dt, $J=5,7$ , $J=3,3$ , 1H), 5,59(m, 1H), 5,78(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H), 7,33(ddt, $J=7,7$ , $J=7,5$ , $J=1,5$ , 1H), 7,40~7,75(m, 4H)
102		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 205	$\delta$ 2,24(s, 3H), 4,35(d, $J=3,3$ , 2H), 4,64(d, $J=5,7$ , 1H), 4,75(dt, $J=5,7$ , $J=3,3$ , 1H), 5,59(m, 1H), 5,78(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H), 7,33(ddt, $J=7,7$ , $J=7,5$ , $J=1,5$ , 1H), 7,40~7,75(m, 4H)
105		sulfamato de ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 219	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
106		sulfamato de ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 222	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
107		sulfamato de ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 224	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
108		sulfamato de ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 226	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
109		sulfamato de ((2R 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 228	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H),

				7,77~7,90(m, 2H).
110		sulfamato de ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 230	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
111		sulfamato de ((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 232	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
112		sulfamato de ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 234	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
113		sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 241	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
114		sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 244	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
115		sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-bencil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 247	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
116		sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-bencil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 250	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
117		sulfamato de 3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 252	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
118		sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 254	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
119		sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 256	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).

120		sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)metilo	Ejemplo de preparación 258	$^D\delta$ 1,33-1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
121		sulfamato de ((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)metilo	Ejemplo de preparación 262	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
122		sulfamato de ((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)metilo	Ejemplo de preparación 271	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
123		sulfamato de ((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-yl)metilo	Ejemplo de preparación 264	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
124		sulfamato de ((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-yl)metilo	Ejemplo de preparación 273	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
125		sulfamato de ((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-yl)metilo	Ejemplo de preparación 266	$^D\delta$ 1,46-1,56(m, 6H), 1,65-1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
126		sulfamato de ((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-yl)metilo	Ejemplo de preparación 275	$^D\delta$ 1,46-1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77-7,90(m, 2H).
127		sulfamato de ((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)metilo	Ejemplo de preparación 268	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
128		sulfamato de ((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)metilo	Ejemplo de preparación 277	$^D\delta$ 1,33-1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
129		sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)metilo	Ejemplo de preparación 285	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

130		sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 289	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
131		sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 291	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
132		sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dietyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 297	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
133		sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 293	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
134		sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 299	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
135		sulfamato de 2-(2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 295	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
136		sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 301	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
137		sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 308	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
138		sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 311	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
139		sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 314	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).

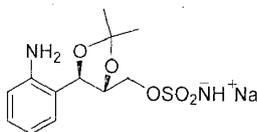
140		sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 317	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
141		sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 319	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
142		sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 321	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)
143		sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 323	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
144		sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 325	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
145		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 329	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
146		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 338	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
147		sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 331	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
148		sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 340	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
149		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 333	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).

150		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 342	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
151		sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 335	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
152		sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo	Ejemplo de preparación 344	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
153		sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 352	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
154		sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 356	$^D\delta$ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
155		sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 358	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
156		sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo	Ejemplo de preparación 364	$^C\delta$ 0,90(t, $J = 8,0$ , 6H), 1,59(q, $J = 8,0$ , 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
157		sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 360	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
158		sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 366	$^D\delta$ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
159		sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 362	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).

160		sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo	Ejemplo de preparación 368	$^D\delta$ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$ , $J = 3,27$ , 1H), 5,17(d, $J = 7,0$ , 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).
161		sulfamato de ((4R, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 379	$^C\delta$ 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 12$ , 2H), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, $J = 7,4$ , 1,6, 1H)
162		sulfamato de ((4S, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 432	$^C\delta$ 1,58 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,68-3,88 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,88-4,93 (m, 1H), 5,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,29-7,66 (m, 4H)
163		sulfamato de ((4R,5S)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 383	$^D\delta$ 1,44(s, 3H), 1,45(s, 3H), 4,21~4,24(m, 1H), 4,25~4,27(m, 2H), 5,17(d, $J = 7,6$ , 1H), 7,64(s a, 2H).
164		sulfamato de ((4S, 5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación	$^D\delta$ 1,44(s, 3H), 1,45(s, 3H), 4,21~4,24(m, 1H), 4,25~4,27(m, 2H), 5,17(d, $J = 7,6$ , 1H), 7,64(s a, 2H).
165		sulfamato de ((4R,5S)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 390	$^D\delta$ 1,42(s, 3H), 1,43(s, 3H), 4,16~4,19(m, 1H), 4,20~4,22(m, 2H), 5,20(d, $J = 8,4$ , 1H), 7,65(s a, 2H), 7,74(s, 1H).
166		sulfamato de ((4R,5S)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 393	$^D\delta$ 1,42(s, 3H), 1,43(s, 3H), 4,16~4,19(m, 1H), 4,20~4,22(m, 2H), 5,20(d, $J = 8,4$ , 1H), 7,65(s a, 2H), 7,74(s, 1H).
167		sulfamato de ((4R, 5S)-2,2-dimetil-5-(4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 397	$^D\delta$ 1,43(s, 3H), 1,47(s, 3H), 2,39(s, 3H), 4,06~4,10(m, 1H), 4,13(d, $J = 4,0$ , 2H), 5,27(d, $J = 8,0$ , 1H), 7,62(s a, 2H), 9,04(s, 1H)
168		sulfamato de ((4S, 5R)-2,2-dimetil-5-(4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 400	$^D\delta$ 1,42(s, 3H), 1,47(s, 3H), 2,39(s, 3H), 4,08~4,11(m, 1H), 4,13(d, $J = 4,0$ , 2H), 5,27(d, $J = 8,0$ , 1H), 7,62(s a, 2H), 9,04(s, 1H).
169		sulfamato de ((4R, 5S)-2,2-dimetil-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 401	$^D\delta$ 1,43(s, 3H), 1,44(s, 3H), 2,33(s, 3H), 4,11~4,25(m, 1H), 4,15(d, $J = 4,4$ , 2H), 5,22(d, $J = 8,0$ , 1H), 7,62(s a, 2H).
170		sulfamato de ((4S, 5R)-2,2-dimetil-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 402	$^D\delta$ 1,43(s, 3H), 1,44(s, 3H), 2,33(s, 3H), 4,11~4,25(m, 1H), 4,15(d, $J = 4,4$ , 2H), 5,22(d, $J = 8,0$ , 1H), 7,62(s a, 2H).
171		sulfamato de ((4S, 5S)-2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 406	$^D\delta$ 1,41(s,3H), 1,45(s, 3H), 4,05~4,15(m, 2H) 4,54~4,71(m, 1H), 4,94(d, $J = 7,6$ , 1H), 7,03(d, $J = 3,6$ , 1H), 7,14(s, 1H), 7,22(s a, 2H), 7,42(d, $J = 3,6$ , 1H)

172		sulfamato de ((4S, 5R)-2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 410	$^D\delta$ 1,51(s, 3H), 1,54(s, 3H), 4,11~4,14(m, 2H), 4,16~4,18(m, 1H), 5,10(d, J=7,6, 1H), 7,05(dd, J=3,6, J=10,0, 2H), 7,63(s a, 2H)
173		sulfamato de (5-(3-cloropiridin-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 415	$^D\delta$ 1,39(s, 3H), 1,48(s, 3H), 4,16~4,21(m, 2H), 4,27~4,22(m, 1H), 5,23(d, J = 8,0, 1H), 7,37(s a, 2H), 7,62(d, J = 4,0, 1H), 8,59 (d, J = 4,0, 1H) 8,66(s, 1H)
174		sulfamato de (5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 420	$^D\delta$ 1,47(s, 3H), 1,54(s, 3H), 4,23~4,30(m, 2H), 4,40(s, 1H), 5,25(d, J=8,0, 1H), 7,58(s a, 2H), 7,59(s, 1H), 8,53(d, J=5,2, 1H), 8,75(s, 1H)
175		sulfamato de 2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 424	$^C\delta$ 1,32(s, 3H), 1,35(s, 3H), 3,86-3,90(m, 1H), 4,06-4,14(m, 2H), 4,82(d, J = 8,0, 2H), 6,92(s a, 2H), 8,63(s, 2H), 8,95(s, 1H).
176		sulfamato de (2,2-dimetil-5-(2-cloropirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo	Ejemplo de preparación 428	$^C\delta$ 1,29(s, 3H), 1,33(s, 3H), 3,86-3,90(m, 1H), 4,10-4,18(m, 2H), 4,62(d, J = 8,0, 2H), 6,92(s a, 2H), 8,67(s, 2H).
$^C$ : $CDCl_3$ , $^D$ : DMSO				

Ejemplo 65: (((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilsulfonil)amida de sodio



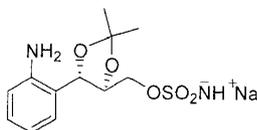
5

A una disolución con agitación de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 63, 5,5 g) en agua destilada (55 ml) se le añadió NaOH 1 N (23 ml), luego se calentó. Después de 30 min, se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió lentamente el producto bruto en AE (acetato de etilo, 16,5 ml) a éter (200 ml) a baja temperatura. Se eliminó por filtración el precipitado, se lavó con hexano, y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (4,7g, 65-85%).

10

$^1H$ -RMN(400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,42(s, 3H), 1,46(s, 3H), 3,79~3,81(m, 2H), 3,99~4,00(m, 1H), 4,94(d, J=8,4, 1H), 6,59~7,16(m, 4H).

15 Ejemplo 66: (((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilsulfonil)amida de sodio



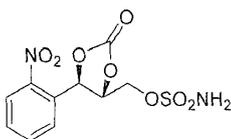
20

Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo 65, excepto que se usó sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 64) en lugar de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 63), para obtener el compuesto del título (4,23 g, 65~85%).

25

$^1H$ -RMN(400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,42(s, 3H), 1,46(s, 3H), 3,79~3,81(m, 2H), 3,99~4,00(m, 1H), 4,94(d, J=8,4, 1H), 6,59~7,16(m, 4H).

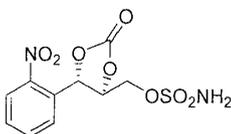
Ejemplo 89: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo



5 A una disolución con agitación de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 77, 5,2 g, 16 mmol) en EtOAc (50 ml) se le añadió HCl 3 N (24,6 ml, 80,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 5 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se añadió CDI (2,91 g, 17,9 mmol) al producto bruto agitado en THF (35 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de SiO<sub>2</sub> para dar el compuesto del título (2,7 g, 60~80%).

10 <sup>1</sup>H-RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,0(s, 2H), 4,08~4,33(m, 2H), 4,72(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,47(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).

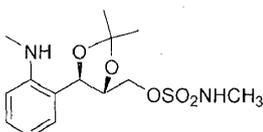
15 Ejemplo 90: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo



20 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo 89, excepto que se usó sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 78) en lugar de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 77), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80%).

25 <sup>1</sup>H-RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,0(s, 2H), 4,08~4,33(m, 2H), 4,72(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,47(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

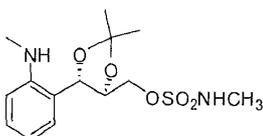
Ejemplo 103: metilsulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



30 A una disolución con agitación de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 63, 0,68 g, 2,25 mmol) y benzotriazol (0,27 g, 2,25 mmol) en EtOH (10ml) se le añadió lentamente formaldehído (10% en peso en H<sub>2</sub>O, 0,62 ml, 2,25 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (0,085 g, 2,25 mmol) a 0°C. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de SiO<sub>2</sub> para obtener el compuesto del título (0,3 g, 30~50%).

35 <sup>1</sup>H-RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40(s, 6H), 2,62(s, 3H), 2,96(s, 3H), 4,25(dt, J=7,0, J=3,3, 1H), 4,75(d, J=3,3, 2H), 4,84(d, J=7,0, 1H), 6,99~7,20(m, 4H)

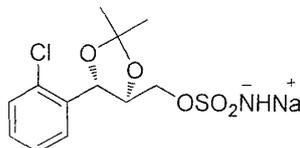
40 Ejemplo 104: metilsulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



45 Se llevó a cabo sustancialmente el mismo método tal como se describe en el ejemplo 103, excepto que se usó sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 64) en lugar de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 63), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40(s, 6H), 2,62(s, 3H), 2,96(s, 3H), 4,25(dt,  $J=7,0$ ,  $J=3,3$ , 1H), 4,75(d,  $J=3,3$ , 2H), 4,84(d,  $J=7,0$ , 1H), 6,99~7,20(m, 4H)

Ejemplo 177: (((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio



A una disolución con agitación de sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (ejemplo 2, 5,0 g, 15,5 mmol) en una mezcla de MTBE e IPA (50 ml, 3:1, v/v) se le añadió disolución acuosa de NaOH 6 N (2,5 ml, 14,2 mmol) a temperatura ambiente, luego se agitó durante 1 h a 0°C. Se eliminó el disolvente de la mezcla resultante. Al residuo concentrado se le añadió una mezcla de H<sub>2</sub>O e IPA (15 ml, 1:2, v/v) a temperatura ambiente, luego se agitó durante 30 min. Se añadió MTBE (75 ml) a la mezcla, luego se agitó durante 1 h a 0°C. Se filtró el producto sólido y se secó al aire para dar un compuesto del título. (4,77 g, 70~90%).

Contenido de agua: 1,54%, P.F: 1° 67,6~67,7°C, 2° 126,9°C

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,43 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,77 (dd,  $J=7,2$ , 11,2, 1H), 3,87 (dd,  $J=2,8$ , 11,2, 1H), 3,99~4,03 (m, 1H), 5,09 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,61 (dd,  $J=1,8$ , 7,4, 1H)

Ejemplo experimental 1: Evaluación de actividad antialodínica en modelo de dolor inflamatorio inducido por adyuvante de Freund completo (CFA).

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

Se indujo dolor inflamatorio inducido por CFA mediante el procedimiento de Nagakura *et al.* (2003) y Gregory P. *et al.* (2010) con leves modificaciones. Se inyectó CFA (Sigma, EE.UU.) en el plantar izquierdo con un volumen de 100  $\mu\text{l}$  con anestesia gaseosa con isoflurano una razón de flujo de 4:4 de  $\text{NO}_2$ . Se inyectó 100  $\mu\text{l}$  de solución salina a los controles del grupo quirúrgico de referencia y los controles con vehículo fueron idénticos al modelo de infusión de CFA, excepto por la administración de los vehículos.

Se evaluó la sensibilidad táctil (alodinia mecánica) usando monofilamentos de von Frey antes y después del tratamiento, y se usaron animales, el valor de umbral de retirada fue menor de 4 g. Una semana después de la cirugía, se sometieron a prueba animales infundidos con CFA (n=4~6), animales operados del grupo quirúrgico de referencia (n=12) y animales operados con vehículo (n=17) para determinar su sensibilidad táctil con 3 ensayos de monofilamentos de von Frey en cada animal. Se colocaron todos los animales en una cámara soldada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de prueba. Se midió la sensibilidad táctil de la pata delantera ipsilateral usando el método "arriba a abajo" (*up-and-down*) (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8, y 15 g) en 3 ensayos. El método de Dixon (Dixon, 1980) siguió a la prueba de sensibilidad táctil. Se calculó el 50% del umbral de retirada de pata para cada pata usando la siguiente fórmula:  $[X^\circ] \log = [vFr] \log + k_y$  donde  $[vFr]$  es la fuerza del último von Frey usado,  $k = 0,2249$  que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey, e y es un valor que depende del patrón de respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondió al filamento más alto de von Frey (15 g), entonces se le asignó a la pata un valor de 18,4 g.

Se evaluó el efecto antialodínico de compuesto de los ejemplos a la dosis de 10, 30 y 60 mg/kg (n=4~6), administrado por vía intraperitoneal en un volumen de 5  $\mu\text{l/g}$  de peso corporal en un vehículo de PEG al 30% (v/v). El ensayo se realizó en el punto máximo de eficacia (0,5 h) después de la administración del compuesto.

Se calcularon los valores relativos comparados con el grupo quirúrgico de referencia (% de control) y se muestran en la tabla 4, que muestra un efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en modelo de dolor inducido por CFA en ratas.

(Tabla 4) Efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en modelo de dolor inducido por CFA

Ejemplo n.º	modelo de CFA : ED50 mg/kg
1	#60 (21,1%, 0,5 h)
2	5,9 (0,5 h)

ES 2 704 928 T3

3	#60 (24,0%, 0,5 h)
4	#60 (49,9%, 0,5 h)
6	#60 (22,4%, 0,5 h)
8	#40 (23,3%, 0,5 h)
10	#60 (20,7%, 0,5 h)
12	#18 (48,8%, 0,5 h)
27	#18 (20,2%, 0,5 h)
28	#40 (17,8%, 0,5 h)
40	#60 (22,5%, 0,5 h)
52	#60 (33,3%, 0,5 h)
66	#60 (16,5%, 1 h)
70	#40 (18,8%, 0,5 h)
72	#40 (22,6%, 0,5 h)
74	#60 (37,1%, 0,5 h)
76	#40 (25,7%, 0,5 h)
90	#60 (15,6%, 0,5 h)
92	#18 (22,3%, 0,5 h)
104	#40 (24,1%, 0,5 h)
106	#18 (23,2%, 0,5 h)
108	#40 (37,5%, 0,5 h)
110	#40 (42,7%, 0,5 h)
112	#40 (41,1%, 0,5 h)
114	#40 (29,8%, 0,5 h)
116	#40 (14,5%, 0,5 h)
118	#40 (25,0%, 0,5 h)
120	#40 (23,0%, 0,5 h)
122	#18 (22,3%, 0,5 h)
124	#40 (34,23%, 0,5 h)
126	#40 (43,47%, 0,5 h)
128	#18 (24,5%, 0,5 h)
130	#40 (19,4%, 0,5 h)
132	#40 (24,8%, 0,5 h)
134	#18 (71,1%, 0,5 h)
136	#18 (32,4%, 0,5 h)
138	#40 (32,7%, 0,5 h)
140	#40 (37,4%, 0,5 h)
142	#40 (24,9%, 0,5 h)
144	#40 (36,6%, 0,5 h)
146	#40 (16,5%, 0,5 h)
148	#40 (15,5%, 0,5 h)
150	#40 (17,6%, 0,5 h)
152	#40 (34,9%, 0,5 h)
154	#40 (32,1%, 0,5 h)

156	#40 (30,8%, 0,5 h)
158	#40 (29,8%, 0,5 h)
160	#40 (38,4%, 0,5 h)
163	#40 (23,1%, 0,5 h)
164	#60 (66,8%, 0,5 h)
165	>60 (ataque)
166	#60 (30,4%, 0,5 h)
167	#60 (38,6%, 0,5 h)
168	#60 (77,2%, 0,5 h)
170	#60 (24,2%, 0,5 h)
171	#60 (29,8%, 0,5 h)
172	#60 (35,9%, 0,5 h)
173	#60 (33,9%, 0,5 h)
174	#60 (24,7%, 0,5 h)
175	#60 (44,4%, 0,5 h)
176	#60 (40,0%, 0,5 h)
177	#15 (67,2%, 0,5 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) comparados con los de control tratados sólo con vehículo	

## Ejemplo experimental 2: Evaluación de actividad antialodínica en modelo de Chung.

5 Se habituaron ratas Sprague-Dawley macho (200-220 g, Nara Bio, Corea) durante 1 semana antes del experimento y se les permitió libre acceso a comida y agua a lo largo de toda la experimentación. Se mantuvo la temperatura ambiente y humedad a  $24\pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $50\pm 10\%$ , respectivamente. Se realizó el modelo de cirugía neuropática (SNL, ligadura de nervios raquídeos) tal como se describe en Kim y Chung (1992). Brevemente, animal con anestesia gaseosa con isoflurano una razón de flujo de 4:4 de  $\text{NO}_2$ . Se aislaron los nervios raquídeos lumbares izquierdos L5 y L6 y se ligaron firmemente con hilo de seda 4-0. La herida se trató con una disolución antibiótica de gentamicina (4 mg/kg, 4 ul/g, peso corporal), y se cerró el músculo de la herida con hilo 4/0 Catgut Chrom y la piel se cerró con hilo 4/0 Daifilon. Se prepararon controles del grupo quirúrgico de referencia de la misma manera que se expusieron los nervios raquídeos, pero sin nervios L5 y L6 ligados. Pero, los controles con vehículo fueron idénticos al modelo de SNL, excepto por la administración de vehículos.

15 Se evaluó la sensibilidad táctil (alodinia mecánica) usando monofilamentos de von Frey antes y después del tratamiento y se usaron animales, el valor de umbral de retirada fue menor de 4 g. Una semana después de cirugía, se sometieron a prueba animales operados con SNL (n=4~6), animales operados del grupo quirúrgico de referencia (n=4~10) y animales operados con vehículo (n=4~13) para determinar su sensibilidad táctil con 3 ensayos con monofilamentos de von Frey en cada animal. Se colocaron todos los animales en una cámara soldada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de prueba. Se midió la sensibilidad táctil de la pata delantera ipsilateral usando el método "arriba a abajo" (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8, y 15 g) en 3 ensayos. El método de Dixon (Dixon, 1980) siguió a la prueba de sensibilidad táctil. Se calculó el 50% del umbral de retirada de pata para cada pata usando la siguiente fórmula:  $[X^{\circ}] \log = [vFr] \log + ky$  donde [vFr] es la fuerza del último von Frey usado,  $k = 0,2249$  que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey, e y es un valor que depende del patrón de respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondió al filamento más alto de von Frey (15 g), entonces se le asignó a la pata un valor de 18,4 g.

20 Todos los animales ayunaron 18 h antes de la administración de los compuestos. Se evaluó el efecto antialodínico de los compuestos a las diferentes dosis (n=5~6), administradas por vía oral en un volumen de 5 ul/g, peso corporal en un vehículo de PEG 400 al 30% (v/v) o Tween 80 al 20% (v/v) o solución salina. Se realizó la prueba en el punto máximo de eficacia (1 h) después de la administración del compuesto.

30 Se calcularon los valores relativos comparados con el grupo quirúrgico de referencia (% de control) y se muestran en la tabla 5, que muestra un efecto antialodínico de los compuestos de prueba en modelo de SNL en ratas.

35

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

## ES 2 704 928 T3

Ejemplo n.º	Modelo de SNL: ED50 mg/kg
2	18,2 (1 h)
15	69,8 (0,5 h)
16	24,6 (0,5 h)
27	#50 (17,3%, 0,5 h)
28	#90 (72,6%, 0,5 h)
72	#50 (35,1%, 0,5 h)
76	#90 (22,9%, 0,5 h)
92	#50 (37,3%, 0,5 h)
106	#50 (25,4%, 0,5 h)
118	#90 (38,3%, 0,5 h)
122	#50 (64,1%, 0,5 h)
138	#90 (71,4%, 0,5 h)
146	#90 (45,8%, 0,5 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) comparados con los de control tratados sólo con vehículo	

### Ejemplo experimental 3: Prueba de contorsión

5 Para examinar el efecto del alivio del dolor de los compuestos derivados de sulfamato, se llevó a cabo una prueba de contorsión en un modelo animal de dolor general refiriéndose a Fischer, L.G. *et al.* (2008).

10 Se habituaron ratones ICR (machos, 24-28g; Orient Bio, Corea) antes de la prueba en la sala de prueba durante 1 hora. Los animales ayunaron 2 h, antes de la administración de compuestos. Los compuestos se administraron por vía oral a la dosis de 20 mg/kg, 10 ul/g, peso corporal (n=3~5/grupo). Se disolvieron todos los compuestos en un vehículo de PEG 400 al 30% (v/v) o Tween 80 al 20% (v/v). El grupo de control se trató con el vehículo sin compuestos.

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

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

20 (Tabla 6) Efecto del compuesto de los ejemplos en prueba de contorsión.

Ejemplo n.º	Prueba de contorsión: ED50 mg/kg
2	28,4 (0,5 h)
12	#50 (37,7%, 0,5 h)
15	#20 (74,4%, 0,5 h)
27	#50 (48,2%, 0,5 h)
28	#90 (66,0%, 0,5 h)
72	#50 (38,1%, 1 h)
76	#90 (40,5%, 0,5 h)
106	#50 (26,4%, 1 h)
108	#90 (23,9%, 1 h)
112	#90 (14,0%, 0,5 h)
122	#50 (48,8%, 1 h)
128	#50 (44,6%, 1 h)

134	#50 (9,6%, 0,5 h)
136	#50 (49,8%, 0,5 h)
138	#90 (35,8%, 0,5 h)
140	#90 (47,5%, 1 h)
154	#90 (73,8%, 0,5 h)
156	#90 (23,9%, 1 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) comparados con los de control tratados sólo con vehículo	

Ejemplo experimental 4: Evaluación de actividad antialodínica en modelo de dolor inducido por post-operatorio.

- 5 Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (Orient Bio, Corea) 300-320g, un total de 201 ratas (detalles en la tabla 7). Las ratas se habituaron durante al menos 3 días antes de la cirugía y libre acceso a comida y agua (se mantuvo la temperatura ambiente y humedad a  $24\pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $50\pm 10\%$ , respectivamente). El procedimiento de realización de la cirugía del modelo post-operatorio se adaptó de Brennan *et al* (1996). Al principio, se excluyeron ratas con alodinia (valor de umbral menor de 8 g) en el ensayo Pre-von Frey. Durante la cirugía post-operatoria, se anestesiaron ratas con anestesia gaseosa con isoflurano al 2%. Las ratas se colocaron boca abajo en una placa fijada a  $37^{\circ}\text{C}$  para evitar la hipotermia. La superficie plantar ipsilateral (lado izquierdo) de la pata delantera se preparó de manera estéril con una disolución de povidona yodada al 10%. Se realizó una incisión longitudinal (1 cm) (figura 2-A) con un bisturí (número 11) a través de la piel y fascia de la superficie plantar ipsilateral de la pata, empezando desde 0,5 cm por debajo del borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos de las patas. Los músculos plantares de las ratas se elevaron y se les realizó una incisión longitudinalmente (figura 2-B). Después de hemostasis con presión suave, la piel se opuso con 2 suturas de colchono (Daifilon 4-0) (figura 2-C). Se cubrió el sitio de la herida con una gasa con disolución de povidona yodada al 10% y se inyectaron antibióticos (gentamicina, 8mg/kg, ip). Las suturas se eliminaron con anestesia con halotano aproximadamente 30 horas después, al final del día 1 de post-operatorio.
- 10 Después de 2-3 días de recuperación, se seleccionaron ratas con una respuesta buena (umbral menor de 4 g) en el ensayo Pre-von Frey. Según esta respuesta, se hicieron tres grupos teniendo cada grupo respuestas promedio iguales: grupo 1, tratados con fármacos y post-operación; grupo 2, tratados con vehículo y post-operación; grupo 3, tratados con vehículo y sin post-operación. En este estudio, el grupo 3 fue el grupo de control quirúrgico de referencia (positivo). El grupo 2 se usó para comprobar posibles fallos para generar dolor post-operatorio.
- 15 Para una medida eficaz, se asignó el 100% de eficacia al valor de umbral del grupo C, y se calculó el porcentaje de los valores de umbral del grupo A comparados con el grupo C (para cada nivel de dosis diferente) como las eficacias. Basándose en los valores de eficacia, se calculó el ED50 usando ajuste logarítmico. Si no había ED50 claro, entonces se marcó el porcentaje de eficacia a la dosis más alta sometida a prueba o mayor que la dosis más alta sometida a prueba.
- 20 Para la prueba de umbral del dolor, se colocaron todos los animales en una cámara soldada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de prueba. Se midió la sensibilidad táctil de la pata delantera ipsilateral usando el método “arriba abajo” (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8, y 15 g) en 3 ensayos. Se calculó el 50% del umbral de retirada de pata para cada pata usando la siguiente fórmula:  $[X^{\circ}] \log = [vFr] \log + ky$  donde  $[vFr]$  es la fuerza del último von Frey usado,  $k = 0,2249$  que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey, y es un valor que depende del patrón de respuestas de retirada y  $X^{\circ}$  es el valor de umbral (Dixon, 1980). Si un animal no respondió al filamento más alto de von Frey (15 g), entonces se le asignó a la pata un valor de 18,4.
- 25 Se disolvieron fármacos en PEG400 al 30% para el ejemplo 2, solución salina al 0,9% para pregabalina, Tween80 al 20% para tilenol, solución salina al 0,9% para topiramato. Estos vehículos se seleccionaron dependiendo de la solubilidad del compuesto. Se realizó inyección intraperitoneal (5  $\mu\text{l/g}$ ) para todos los fármacos.
- 30 Se calcularon los valores relativos comparados con el grupo quirúrgico de referencia (% de control) y se muestran en la tabla 8, que muestra un efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en un modelo de dolor inducido por post-operatorio en ratas.

Tabla 7. Número de animales usados en este estudio

Grupo	ejemplo 2	pregabalina	tilenol	topiramato
A Post-operatorio y tratados con fármacos	35	18	18	6
B Post-operatorio y tratados con vehículos	36	18	18	6

Grupo	ejemplo 2	pregabalina	tilenol	topiramato
C Grupo quirúrgico de referencia	24	6	12	4

La cronología experimental general se representa en la figura 1 y procedimientos más detallados se explican en las siguientes secciones.

5 (Tabla 8) Efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en modelo de dolor inducido por post-operatorio

Ejemplo n.º	Post-operatorio : ED50 mg/kg
2	1,8 (0,5 h)
177	#2 (64,4%, 0,5 h)
# la concentración administrada y el efecto (%) comparados con los de control tratados sólo con vehículo	

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

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

15 Se estableció un modelo de dolor diabético inducido por STZ con un método modificado de Rakieten *et al.* (1963) y Bertrand Aubel *et al.* (2004). Todos los animales ayunaron de 4 a 6 h 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, peso corporal en las ratas. A los controles del grupo quirúrgico de referencia se les inyectó el mismo volumen de tampón de citrato de sodio 20 mM, pH 5,5 y los controles con vehículo fueron idénticos al modelo de STZ, excepto por la administración de vehículos. Se les suministró a las ratas agua con sacarosa al 10% durante 2 días contra hipoglucemia repentina. Se comprobó, 3 días más tarde, la inducción de diabetes por medición de niveles de glucosa en sangre venosa de la cola con un glucómetro en sangre. (Life Scan One Touch Ultra, EE.UU.). Si la glucosa en sangre no era >300 mg/dl antes de 72 h, se excluyó la rata del grupo diabético.

25 Se evaluó la sensibilidad táctil (alodinia mecánica) usando monofilamentos de von Frey antes y después del tratamiento del compuesto de los ejemplos y se usaron animales, el valor de umbral de retirada fue menor de 4 g. Una semana después de la cirugía, se sometieron a prueba animales diabéticos (n=6), controles del grupo quirúrgico de referencia (n=12) y controles con vehículo (n=18) para determinar su sensibilidad táctil con 3 ensayos con monofilamentos de von Frey en cada animal. Se colocaron todos los animales en una cámara soldada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de prueba. Se midió la sensibilidad táctil de la pata delantera ipsilateral usando el método "arriba abajo" (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8, y 15 g) en 3 ensayos. El método de Dixon (Dixon, 1980) siguió a la prueba de sensibilidad táctil. Se calculó el 50% del umbral de retirada de pata para cada pata usando la siguiente fórmula:  $[X^{\circ}] \log = [vFr] \log + ky$  donde  $[vFr]$  es la fuerza del último von Frey usado,  $k = 0,2249$  que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey, e  $y$  es un valor que depende del patrón de respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un animal no respondió al filamento más alto de von Frey (15 g), entonces se le asignó a la pata un valor de 18,4 g.

40 Se evaluó el efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos a las dosis de 10, 30 y 60 mg/kg (n=6), administrado por vía intraperitoneal en un volumen de 5 ul/g, peso corporal en un vehículo de PEG al 30% (v/v). Se realizó la prueba en el punto máximo de eficacia (0,5 h) después de la administración del compuesto.

Se calcularon los valores relativos comparados con el grupo quirúrgico de referencia (% de control) y se muestran en la tabla 9, que muestra un efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en modelo de dolor inducido por STZ en ratas.

45 (Tabla 9) Efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos modelo de dolor inducido por STZ

Ejemplo N.º	Modelo de STZ : ED50 mg/kg
2	7,9 (0,5 h)

50 Ejemplo experimental 6: Prueba de placa caliente

Para examinar el efecto de alivio del dolor de los compuestos derivados de sulfamato, se llevó a cabo una prueba de placa caliente en un modelo animal de dolor general refiriéndose a Current Protocols in Neuroscience; Behavioral

Neuroscience, unidad 8.9.

5 Se habituaron ratones ICR (machos, 30-35 g; Orient Bio, Corea) antes de la prueba en la sala de pruebas durante 1 hora. Los animales ayunaron 2 h antes de la administración de los compuestos. Los compuestos se administraron por vía oral a la dosis de 150 mg/kg, 10 ul/g, peso corporal (n=7~10/grupo). Se disolvieron todos los compuestos en un vehículo de PEG 400 al 30% (v/v) o Tween 80 al 20% (v/v). El grupo de control se trató con el vehículo sin compuestos.

10 Los ratones se colocaron, 0,5 h después de la administración de compuestos, en una placa caliente precalentada hasta 55±1°C (Hu, X. *et al*, 2008), y luego, se midieron como el tiempo de latencia de retirada (tiempo de corte: 30 s) hasta el punto en el que cada ratón retiraba una pata de la placa, agitaba, se lamía una pata o pata delantera, o saltaba de la placa. Se calcularon los valores relativos comparados con el control (% de control) y se muestran en la tabla 10.

15 (Tabla 10) Efecto del compuesto de los ejemplos en prueba de placa caliente.

Ejemplo n.º	Prueba de placa caliente: ED50 mg/kg
2	#200 (123,6%)
15	112,6 (0,5 h)
16	116,3 (1 h)
28	#100 (126,4%)
# la concentración administrada y el efecto (%) comparados con los de control tratados sólo con vehículo	

Ejemplo experimental 7: Evaluación de actividad antialodínica en modelo de dolor inducido por vincristina.

20 Se habituaron ratas Sprague-Dawley macho (300-320 g, Nara Bio, Corea) durante 1 semana antes de la cirugía y se les permitió libre acceso a comida y agua a lo largo de toda la experimentación. Se mantuvo la temperatura ambiente y humedad a 24±2°C y 50±10%, respectivamente.

25 Se estableció vincristina mediante el procedimiento de Natsuko *et al.* (2001) con leves modificaciones. Se infundió vincristina por vía intravenosa continuamente durante 14 días usando una bomba osmótica mini tal como sigue. Se diluyó disolución de sulfato de vincristina (Hospira, Australia) con solución salina al 0,9% hasta 30 ug/kg, dosis final. Las bombas (Alzet Model 2002, EE.UU.) se llenaron con la disolución de vincristina y se purgaron mediante incubación a 37°C durante 4 h antes de la infusión. Brevemente, animal con anestesia gaseosa con isoflurano a una razón de flujo de 4:4 de NO<sub>2</sub>. Se insertó un catéter realizado con un tubo de PE-60 en la vena yugular externa en la

30 rata. Se prepararon controles del grupo quirúrgico de referencia de la misma manera tal como se expuso para la vena yugular externa, pero, sin reducir la vena yugular externa y los grupos de control con vehículos fueron idénticos al modelo de infusión de vincristina, excepto por la administración de vehículos.

35 Se evaluó la sensibilidad táctil (alodinia mecánica) usando monofilamentos de von Frey antes y después del tratamiento y se usaron animales, el valor de umbral de retirada fue menor de 4 g. Una semana después de cirugía, se sometieron a prueba animales infundidos con vincristina (n=6), animales operados del grupo quirúrgico de referencia (n=12) y animales operados con vehículo (n=18) para determinar su sensibilidad táctil con 3 ensayos con monofilamentos de von Frey en cada animal. Se colocaron a todos los animales en una cámara soldada de acero inoxidable y se habituaron durante 30 min en la caja de prueba. Se midió la sensibilidad táctil de la pata delantera ipsilateral usando el método "arriba abajo" (Dixon, 1980) con siete monofilamentos de von Frey (0,4, 1, 2, 4, 6, 8, y 15 g) en 3 ensayos. El método de Dixon (Dixon, 1980) siguió a la prueba de sensibilidad táctil. Se calculó el 50% del umbral de retirada de pata para cada pata usando la siguiente fórmula:  $[X^{\circ}] \log = [vFr] \log + ky$  donde  $[vFr]$  es la fuerza del último von Frey usado,  $k = 0,2249$  que es el intervalo promedio (en unidades logarítmicas) entre los monofilamentos de von Frey,  $e$  y es un valor que depende del patrón de respuestas de retirada (Dixon, 1980). Si un

45 animal no respondió al filamento más alto de von Frey (15 g), entonces se le asignó a la pata un valor de 18,4 g.

Se evaluó el efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos a las dosis de 1, 5 y 10 mg/kg (n=6), administrado por vía intraperitoneal en un volumen de 5 ul/g, peso corporal en un vehículo de PEG al 30% (v/v). Se realizó la prueba en el punto máximo de eficacia (0,5 h) después de la administración del compuesto.

50

Se calcularon los valores relativos comparados con el grupo quirúrgico de referencia (% de control) y se muestran en la tabla 11, que muestra un efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en modelo de dolor inducido por vincristina en ratas.

55 (Tabla 11) Efecto antialodínico del compuesto de los ejemplos en modelo de dolor inducido por vincristina

Ejemplo N.º	Modelo de vincristina : ED50 mg/kg
2	1,0 (0,5 h)

Ejemplo experimental 8: Prueba de retirada de la cola.

- 5 Para examinar el efecto de alivio del dolor de los compuestos de sulfamato, se llevó a cabo una prueba de retirada de la cola en un modelo animal de dolor general refiriéndose a Current Protocols in Neuroscience; Behavioral Neuroscience, unidad 8,9.
- 10 Se habituaron ratones ICR (machos, 25-30 g; Orient Bio, Corea) antes de la prueba en la sala de pruebas durante 1 hora. Los animales ayunaron 2 h antes de la administración de compuestos. Cada compuesto se administró por vía oral a la dosis de 150 mg/kg, 10 ul/g, peso corporal (n=7~10/grupo). Se disolvieron todos los compuestos en un vehículo de PEG 400 al 30% (v/v) o Tween 80 al 20% (v/v). Se trató al grupo de control con el vehículo sin compuestos.
- 15 Después de la administración de compuestos, se colocó la cola de los ratones en un analgesímetro de retirada de la cola. Para evitar daño tisular, se restringió el tiempo de exposición máxima a los estímulos del dolor a 15 s. Se midió la latencia de retirada como el tiempo hasta el punto en el que cada ratón responde al estímulo. Se calcularon los valores relativos comparados con el control (% de control).
- 20 Se calcularon los valores relativos comparados con el grupo quirúrgico de referencia y se muestran en la tabla 12, que muestra el efecto del compuesto de los ejemplos en una prueba de retirada de la cola en ratas.

(Tabla 12) Efecto del compuesto de ejemplos en prueba de retirada de la cola.

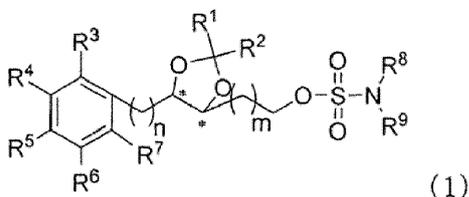
Ejemplo N.º	Prueba de retirada de la cola : dosis
2	>200
15	>200
16	>200
28	>200
# la concentración administrada y el efecto (%) comparados con los de control tratados sólo con vehículo	

25 Análisis estadístico

- 30 Los resultados obtenidos se muestran como media±error estándar de la media. Se analizó estadísticamente la diferencia entre los grupos mediante ANOVA, y luego, se examinaron adicionalmente mediante ensayo de Dunnett o ensayo de Bonferroni. Si p era menor de 0,05, se determinó que la diferencia entre los grupos tenía significancia estadística.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o alivio del dolor que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto derivado de sulfamato representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable:



en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo  $C_1-C_5$ , alqueno  $C_2-C_5$  y grupo arilo  $C_6-C_{10}$ ,  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , o  $R^1$  y  $R^2$  están unidos y junto con el átomo de oxígeno al que se unen forman un grupo carbonilo;  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo  $C_1-C_5$ , alquilo  $C_1-C_5$ , alqueno  $C_2-C_5$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , alcoxicarbonilo  $C_1-C_5$ , carboxilo, acilo  $C_2-C_5$ , alquilo  $C_1-C_5$ , ciano, nitro, amina, alquilamina  $C_1-C_5$  y halógeno;  $R^8$  y  $R^9$  son cada uno independientemente hidrógeno o grupo alquilo  $C_1-C_3$ ; n y m son cada uno independientemente un número entero de 0-4.

2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que  $R^8$  y  $R^9$  son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que m y n son cada uno independientemente un número entero de 0-2.

4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (4) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (6) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (7) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (8) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (9) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (10) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (11) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (12) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (13) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (14) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (15) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (16) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (17) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;

- (18) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (19) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 5 (20) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (21) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (22) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- 10 (23) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (24) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (26) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (27) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 20 (28) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (29) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (30) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (31) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (32) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 30 (33) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (34) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (35) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 35 (36) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (37) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 40 (38) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (39) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (40) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- 45 (41) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (42) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 50 (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (45) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 55 (46) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (47) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- 60 (48) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- (49) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (50) metilsulfamato de (5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 65

- (51) sulfamato de (5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (52) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 5 (53) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 10 (55) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (56) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (57) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;
- 15 (58) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)etilo;
- (59) sulfamato de (5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 20 (60) sulfamato de (5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (61) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (62) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 25 (63) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- 30 (65) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;
- (66) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;
- (67) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- 35 (68) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (69) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;
- 40 (70) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;
- (71) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (72) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 45 (73) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;
- (74) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;
- 50 (75) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (76) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (77) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo; y
- 55 (78) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo.
5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto está en forma de un racemato, un enantiómero, un diastereómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros.
- 60 6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 65 sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

- 5 sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla SS y RR);  
sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla SR y RS);  
sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
10 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
15 sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
20 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
25 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
30 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
35 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
40 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
45 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
50 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
55 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
60 sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
65 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;

- 5 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
10 sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
15 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
20 sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
25 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
30 sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
35 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
40 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
45 sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
50 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
55 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
60 sal de sodio de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sal de sodio sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
65 sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

5 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
10 sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
20 sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
25 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
30 sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
35 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
40 sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
45 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
50 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
55 sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metilo;  
60 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
65 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

5 metilsulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

metilsulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

sulfamato de ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

10 sulfamato de ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

sulfamato de ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

sulfamato de ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

15 sulfamato de ((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;

sulfamato de ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;

20 sulfamato de ((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;

sulfamato de ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;

sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

25 sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

30 sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;

sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;

35 sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-il)etilo;

sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;

40 sulfamato de ((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

sulfamato de ((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

sulfamato de ((4S, 5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

45 sulfamato de ((4R, 5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

sulfamato de ((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;

50 sulfamato de ((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;

sulfamato de ((2S, 3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;

sulfamato de ((2R, 3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;

55 sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

60 sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;

sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;

65 sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;

- sulfamato de 2-(2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;  
 5 sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;  
 10 sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;  
 15 sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;  
 20 sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;  
 sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
 25 sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
 sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
 30 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
 sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)metilo;  
 sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
 35 sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)metilo;  
 sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;  
 40 sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;  
 45 sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.4]nonan-2-il)etilo;  
 50 sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;  
 sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo;  
 sulfamato de ((4S, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo; y  
 55 sulfamato de ((4R, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;  
 (((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilsulfonil)amida de sodio;  
 60 (((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilsulfonil)amida de sodio y  
 (((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio.
7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el dolor es uno o más  
 65 seleccionados del grupo que consiste en dolor nocisensible, dolor psicógeno, dolor inflamatorio y dolor patológico.

8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el dolor es uno o más seleccionados del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor oncológico, dolor postoperatorio, dolor de neuralgia del trigémino, dolor idiopático, dolor neuropático diabético y migraña.

5