

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 184**

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/KR2014/012259**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15088271**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14869307 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3079686**

54 Título: **Compuesto derivado de sulfamato para su uso en la prevención o el tratamiento de la epilepsia**

30 Prioridad:

12.12.2013 US 201361915043 P

12.12.2013 US 201361915047 P

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

27.03.2019

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:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 706 184 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto derivado de sulfamato para su uso en la prevención o el tratamiento de la epilepsia

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la epilepsia que contiene un compuesto derivado de sulfamato y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Además, la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la epilepsia que comprende administrar un compuesto derivado de sulfamato en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que necesita el tratamiento o la prevención de la epilepsia.

[Técnica anterior]

15 Hoy en día los trastornos del SNC afectan a grandes sectores de la población. En particular, debido al aumento de personas de edad avanzada, el número de pacientes aumenta continuamente.

La epilepsia es el trastorno neurológico más común, que afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial. La epilepsia describe una afección en la cual una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso subyacente crónico. La epilepsia se refiere a un fenómeno clínico más que a una única entidad de enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de la epilepsia. Usando una definición de la epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, la incidencia de la epilepsia se estima en 5 a 10 personas por 1000. Una etapa esencial en el diagnóstico y el tratamiento de un paciente con una convulsión es determinar el tipo de convulsión que se ha producido. La principal característica que distingue a las diferentes categorías de convulsiones es si la actividad convulsiva es parcial o generalizada o sin clasificar.

Para la población general, hay aproximadamente de 20 a 70 casos nuevos por cada 100.000 diagnosticados cada año, con un 3-5 % de probabilidad en toda la vida de desarrollar la enfermedad. Los fármacos antiepilépticos (FAE) establecidos más antiguos, la fenitoína, la carbamazepina, el clonazepam, la etosuximida, el ácido valproico y los barbitúricos se prescriben ampliamente, pero producen varios efectos secundarios. Además, hay un grupo significativo de pacientes (20-30 %) que son resistentes a los agentes terapéuticos actualmente disponibles. Desde 1989, se han lanzado varios fármacos nuevos, incluyendo felbamato, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrina, zonisamida y levetiracetam. Si bien muchos de los nuevos FAE muestran mejores eficacias y perfiles de efectos secundarios, aproximadamente el 30 % de los pacientes con epilepsia permanecen sin tratar. Claramente existe la necesidad de una medicación mejorada. El documento US8084490B2 desvela compuestos de sulfonamida similares que tienen anillos que contienen oxígeno para su uso en el tratamiento de la epilepsia.

[Divulgación]**40 [Problema técnico]**

Los fármacos antiepilépticos (FAE) establecidos más antiguos, la fenitoína, la carbamazepina, el clonazepam, la etosuximida, el ácido valproico y los barbitúricos se prescriben ampliamente, pero producen varios efectos secundarios. Además, existe un grupo significativo de pacientes (20-30 %) que son resistentes a los agentes terapéuticos actualmente disponibles. Desde 1989, se han lanzado varios fármacos nuevos, incluyendo felbamato, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrina, zonisamida y levetiracetam. Si bien muchos de los nuevos FAE muestran eficacias y perfiles de efectos secundarios mejores, aproximadamente el 30 % de los pacientes con epilepsia permanecen sin tratar. Claramente existe la necesidad de una medicación mejorada.

50 [Solución técnica]

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la epilepsia que contiene un compuesto derivado de sulfamato y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

[Efectos ventajosos]

Los presentes inventores han descubierto que los derivados de sulfamato representados por la fórmula 1 anterior proporcionan una actividad antiepiléptica altamente potenciada con efectos secundarios significativamente reducidos.

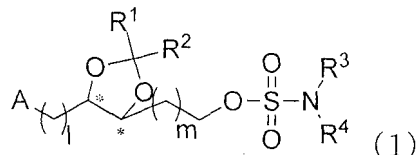
[Mejor modo]

Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos para desarrollar un nuevo fármaco antiepiléptico con excelente actividad y baja toxicidad, que puede ser un tratamiento eficaz para la epilepsia. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que los derivados de sulfamato representados por la fórmula 1 anterior proporcionan una actividad antiepiléptica altamente potenciada con efectos secundarios significativamente reducidos.

En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de sulfamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la epilepsia. El alcance de la invención está definido por 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.

[Modo de la invención]

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



en la que R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅ y arilo C₆-C₁₀, R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂, o R¹ y R² están unidos y ellos junto con el átomo de oxígeno al que están unidos forman un grupo carbonilo; A es un resto arilo o un resto heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₅ alcoxi, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcoxicarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno; R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y 1 y m son cada uno independientemente un número entero de 0-4.

De acuerdo con una realización concreta, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y fenilo o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₆.

En una realización preferida de acuerdo con la invención, un resto arilo representa un grupo arilo C₆-C₁₀.

En una realización preferida de acuerdo con la invención, un resto heterocíclico representa un grupo heterocíclico C₃-C₁₀.

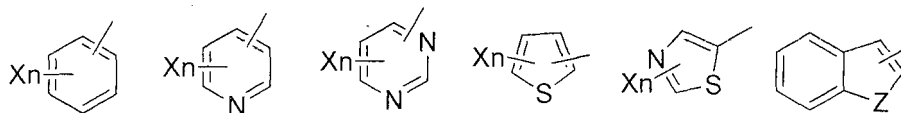
En una realización preferida de acuerdo con la invención, A es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, nitro, amina y alquilamina C₁-C₅ o grupo heterocíclico C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅ y arilo C₆-C₁₀.

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

En una realización preferida de acuerdo con la invención, 1 y m son cada uno independientemente un número entero de 0-2.

En una realización más preferida de acuerdo con la invención, 1 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 los que X se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, amina y alquilo C₁-C₅; n es un número entero de 0-5; y Z se selecciona entre S, O o NH.

En una realización preferida de acuerdo con la invención, n es un número entero de 0-2.

En una realización más preferida de acuerdo con la invención, n es un número entero de 0-1. El término "alquilo" como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena lineal o ramificada de un grupo hidrocarburo saturado, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo y pentilo. "Grupo alquilo C₁-C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo con un número de carbonos de 1-5.

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

5 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos O-alqueno en los que alqueno es como se ha definido anteriormente.

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

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

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

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

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

25 El término "heterocíclico" o "grupo heterocíclico", 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 entre O, S y N, en los que cada anillo de un grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos pueden incluir anillos que tengan solo 4 átomos, pero los anillos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos. Los grupos heterocíclicos de la presente 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).

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

35

- (1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (4) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- 40 (5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[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;
- 45 (10) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (11) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (12) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il) sulfamato de metilo;
- (13) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) sulfamato de metilo;
- (14) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 50 (15) sulfamato de (5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (16) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (17) sulfamato de (3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[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;
- 55 (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-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (23) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (24) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 60 (25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (26) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (27) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (28) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (29) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- 65 (30) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (31) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

- (32) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (33) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (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;
 5 (36) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (37) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (38) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (39) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (40) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 10 (41) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (42) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (45) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 15 (46) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (47) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (48) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (49) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (50) sulfamato de (5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 20 (51) sulfamato de (5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (52) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (53) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (55) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 25 (56) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (57) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 (58) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 (59) sulfamato de (5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (60) sulfamato de (5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 30 (61) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
 (62) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 (63) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (65) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 35 (66) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 (67) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (68) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 (69) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 (70) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 40 (71) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (72) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-(metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (73) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]non-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;
 45 (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;
 50 (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;
 55 (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.

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

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

65 El término "enantiómero", 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. De acuerdo con una realización concreta, el enantiómero de la presente invención es uno en el que los carbonos

quirales de C4 y C5 son diversos en su estereoconfiguración.

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

El término "racemato", 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 materia a partir de los ejemplos a continuación que los compuestos de la presente invención no se limitan a aquellos con una estereoquímica específica.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son aquellas que pueden fabricarse mediante el uso de un método conocido en la técnica, por ejemplo, pero no limitado a, sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido sulfúrico, hidrógeno sulfato de sodio, fosfato, nitrato y carbonato; y sales con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido gentísico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético y ácido acetilsalicílico (aspirina); o sales con aminoácidos tales como glicina, alanina, valina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, ácido aspártico, glutamina, lisina, arginina, tirosina y prolina; sales con ácido sulfónico, tales como sulfonato de metano, sulfonato de etano, sulfonato de benceno y sulfonato de tolueno; sales metálicas por reacción con un metal alcalino, tal como sodio, litio y potasio o sales con ion amonio.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un uso para el tratamiento de la epilepsia que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

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

La composición farmacéutica de la presente invención incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable además del compuesto principio activo. El vehículo farmacéuticamente aceptable contenido en la composición farmacéutica de la presente invención, que se usa habitualmente en la formulación farmacéutica, pero no se limita a, incluye lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, caucho cultivable, fosfato de potasio, arginato, gelatina, silicato de potasio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabes, metilcelulosa, metilhidroxi benzoato, propilhidroxi benzoato, talco, estearato de magnesio y aceites minerales. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente un lubricante, un humectante, un edulcorante, un agente aromatizante, un emulsionante, un agente de suspensión y un conservante. Pueden encontrarse detalles de los vehículos y formulaciones farmacéuticamente aceptables adecuados en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (19ª ed., 1995).

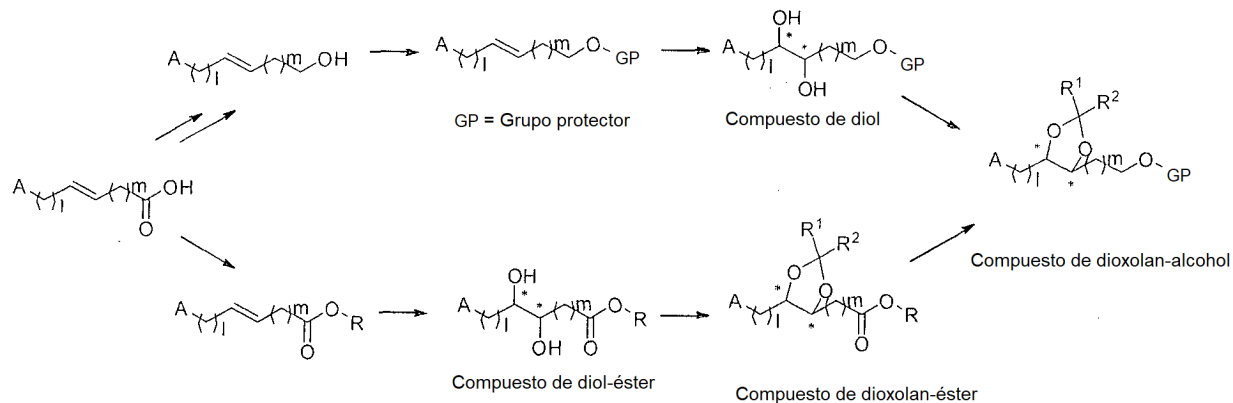
La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral y concretamente, puede administrarse por vía parenteral. Para la administración parenteral, puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica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

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

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

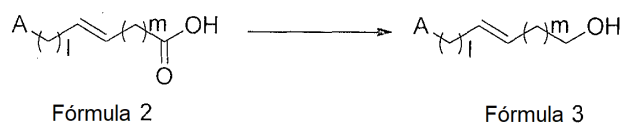
El compuesto de derivados de sulfamato de la presente invención puede prepararse mediante el siguiente esquema de reacción.

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



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

[Esquema de reacción 2] Síntesis de compuesto de alcohol



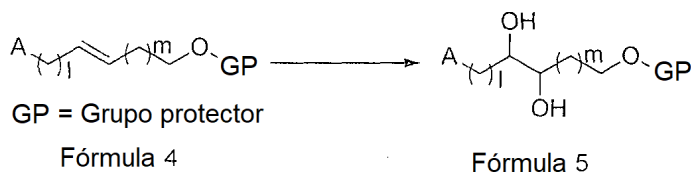
El compuesto de alcohol de fórmula 3 se sintetiza mediante una reacción de reducción usando un agente reductor, incluyendo, pero no limitado a, LiAlH₄ (hidruro de litio y aluminio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), Zn(BH₄)₂ (borohidruro de cinc), NaH (hidruro de sodio), KH (hidruro de potasio), AlH₃ (hidruro de aluminio) y NaOMe (metóxido de sodio) en las condiciones básicas del compuesto de ácido carboxílico de fórmula 2.

[Esquema de reacción 3] Síntesis de compuesto de alcohol protegido



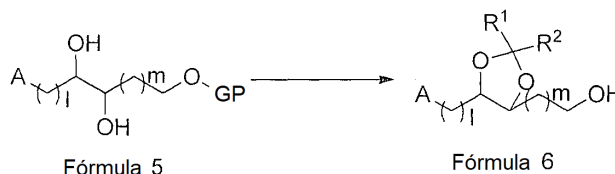
El OH del compuesto de alcohol de fórmula 3 está protegido por un grupo protector, incluyendo, pero no limitado a, TMS (trimetil sililo), TES (trietyl sililo), TIPS (Triisopropil sililo), TBDMS (terc-butildimetil sililo), TBDPS (terc-butildifenil sililo), Piv (pivaloilo), MOM (metoximetilo), acetilo, benzoilo y titilo (trifenilmetilo) en las condiciones básicas para el uso en la siguiente reacción.

[Esquema de reacción 4] Síntesis del compuesto de diol



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

[Esquema de reacción 5] Síntesis de compuesto de dioxolan-alcohol



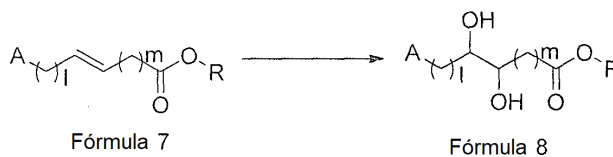
El compuesto de diol de fórmula 5 se hace reaccionar con un compuesto de cetona (tal como acetona, 3-pentanona, ciclopentanona o ciclohexanona), compuesto de alcoxi (tal como dimetoximetano, dimetoxipropano, dietoxietano o metoxipropeno, 3-metoxipent-2-eno, 1-metoxiciclopent-1-eno, 1-metoxiciclohex-1-eno) o compuesto de aldehído (tal como benzaldehído, ciclopentanocarboxaldehído o ciclohexanocarboxaldehído) en condiciones ácidas, por ejemplo, una solución disuelta con un ácido tal como p-TsOH (ácido p-toluenosulfónico), H₂SO₄ (ácido sulfúrico), HNO₃ (ácido nítrico), seguida de la retirada de un grupo protector para proporcionar el compuesto de dioxolan-alcohol de fórmula 6. Pero, aunque se han descrito varios ejemplos del compuesto de cetona, el compuesto de alcoxi, el compuesto de aldehído y el ácido para la reacción anterior, no se limitan a los mismos y pueden seleccionarse de manera adecuada dependiendo del fin deseado.

[Esquema de reacción 6] Síntesis de compuesto de éster



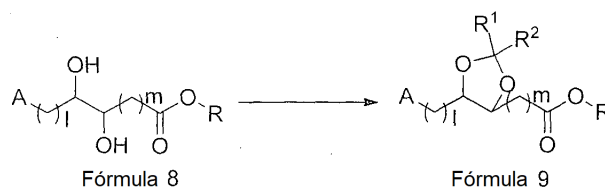
Un compuesto de éster de fórmula 7 que tiene R seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado o alquilo C₃-C₁₀ cíclico, alilo y bencilo se sintetiza mediante una reacción de esterificación en condiciones ácidas del compuesto de ácido carboxílico de fórmula 2.

[Esquema de reacción 7] Síntesis de compuesto de éster-diol



El catalizador de dihidroxilación asimétrica puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en un ligando quirál (por ejemplo, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PHAL, etc.), un catalizador de osmio (por ejemplo, OsO₄, K₂OsO₂(OH)₄, etc.), K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, óxido de N-metilmorfolina (NMO), metano sulfona amida (CH₃SO₂NH₂) y similares. Por ejemplo, el catalizador de dihidroxilación asimétrica puede ser AD-mix-a (K₂OsO₂(OH)₄(cat), K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, (DHQ)₂PHAL(cat)) y amida metano sulfona (CH₃SO₂NH₂) o OsO₄ y óxido de N-metilmorfolina (NMO), no se limita a los mismos y pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto.

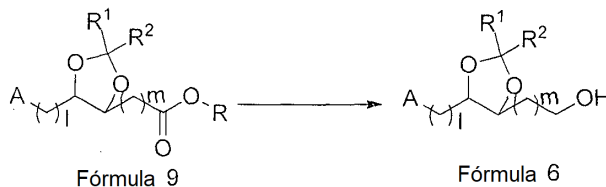
[Esquema de reacción 8] Síntesis de compuesto de dioxolan-éster



El compuesto de diol de fórmula 8 se hace reaccionar con un compuesto de cetona (tal como acetona, 3-pentanona, ciclopentanona o ciclohexanona), un compuesto de alcoxi (tal como dimetoximetano, dimetoxipropano, dietoxietano o metoxipropeno, 3-metoxipent-2-eno, 1-metoxiciclopent-1-eno, 1-metoxiciclohex-1-eno) o un compuesto de aldehído (tal

como benzaldehído, ciclopentanocarboxaldehído o ciclohexanocarboxaldehído) en condiciones ácidas, por ejemplo, solución disuelta con un ácido tal como p-TsOH (ácido p-toluenosulfónico), H₂SO₄ (ácido sulfúrico), HNO₃ (ácido nítrico) para proporcionar el compuesto de dioxolan-alcohol de fórmula 9. Pero, aunque se han descrito varios ejemplos del compuesto de cetona, el compuesto de alcoxi, el compuesto de aldehído y el ácido para la reacción anterior, no se limitan a los mismos y pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto.

[Esquema de reacción 9] Síntesis de compuesto de dioxolan-alcohol

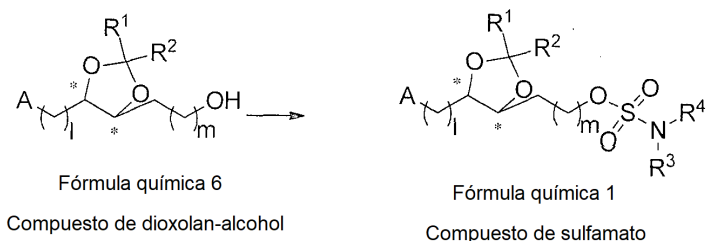


10

El compuesto de dioxolan-alcohol de fórmula 6 se sintetiza mediante una reacción de reducción usando un agente reductor, incluyendo, pero no limitado a, LiAlH₄ (hidruro de litio y aluminio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), Zn(BH₄)₂ (clorhidrato de cinc), NaH (hidruro de sodio), KH (hidruro de potasio), AlH₃ (hidruro de aluminio) y NaOMe (metóxido de sodio) en las condiciones básicas del compuesto de dioxolan-éster de fórmula 9.

15

[Esquema de reacción 10] Síntesis de compuesto de sulfamato



20 El compuesto de dioxolan-alcohol de fórmula 6 se hace reaccionar con sulfamida o cloruro de sulfamoilo en condiciones básicas usando una base, incluyendo, pero no limitada a, piridina, piperidina y piperazina para producir el compuesto de sulfamato de fórmula 1.

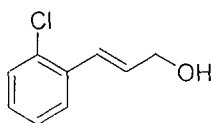
Ejemplos

25

Solamente los ejemplos experimentales son parte de la presente invención. Los otros ejemplos son ejemplos de referencia.

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

30

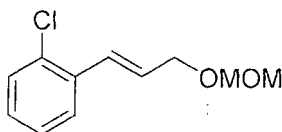


35 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se le añadieron ácido 2-clorocinámico (5 g, 7,3 mmol) y THF (20 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron trietilamina (4,2 ml, 30,1 mmol) y cloroformiato de etilo (2,88 ml, 30,1 mmol). La mezcla de reacción se precipitó en forma de un sólido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

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

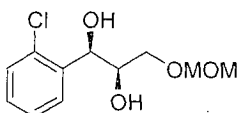
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,67 (s, 1H), 4,39 (t, J = 4,0, 2H), 6,37 (dt J = 5,6, 16,0, 1H), 7,03 (d, J = 16,0, 1H), 7,18~7,38 (m, 4H).

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



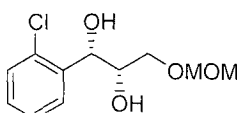
- 5 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, se le añadieron (E)-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ol (2,96 g, 17,5 mmoles, Ejemplo de preparación 1) y diclorometano (17,5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (6,1 ml, 35,1 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C. Se añadió gota a gota metil clorometil éter (2,77 ml, 35,1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaOH 1 N, se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,43 g, 85~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 83,44 (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).

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



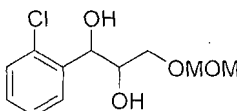
- 20 Un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador magnético, se llenó con 80 ml de alcohol terc-butílico, 80 ml de agua y K₃Fe(CN)₆ (15,93 g, 48,3 mmol), K₂CO₃ (6,7 g, 48,3 mmol), (DHQD)₂-PHAL (0,12 g, 0,16 mmol), K₂OsO₂(OH)₄ (11,8 mg, 0,03 mmol) y metanosulfonamida (1,53 g, 16,1 mmol). La mezcla se agita a 0 °C. Se añadió (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (3,43 g, 16,1 mmol, Ejemplo de preparación 2) de una sola vez y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante la noche. Mientras la mezcla se agitaba a 0 °C, se añadió sulfito de sodio sólido (Na₂SO₃, 24,4 g, 193,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con el disolvente orgánico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KOH 2 N. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,31 g, 75~90 %).
- 25
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 1H).

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



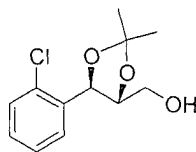
- 35
- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (DHQD)₂-PHAL en lugar de (DHQD)₂-PHAL, para obtener el compuesto del título (3,1 g (75~90 %)).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

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



- 45
- 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/H₂O (5:1:1 V/V). A temperatura ambiente, se añadieron N-metilmorfolina-N-óxido (7,51 g) y OsO₄ (0,54 g) y la mezcla se agitó durante 2-3 horas. Cuando se completó la reacción, el producto obtenido se lavó con agua y cloruro de metileno (MC). Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (7,42 g, 70~90 %).
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,09 (d, J = 5,6, 1H), 3,27 (d, J = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, J = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

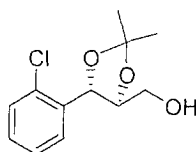
Ejemplo de preparación 6: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



- 5 A (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (3,31 g, 13,4 mmoles, Ejemplo de preparación 3), se le añadió diclorometano y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (3,3 ml, 26,8 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (2 g, 10,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con DCM y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,05 g, 30~40 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

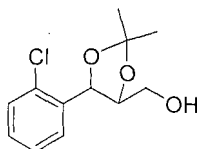
Ejemplo de preparación 7: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

15



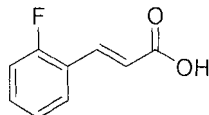
- 20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1S,2S)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 4) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 30~40 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,76~3,83 (m, 1H), 3,88~3,90 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

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



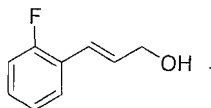
- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó 1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 5) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 30~40 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

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



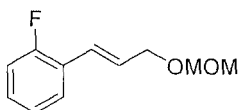
- 40 Se añadió piperidina (247 mg, 2,90 mmol) a una solución concentrada de ácido malónico (3,1 g, 29,00 mmol) y 2-fluoroaldehído (3 g, 24,17 mmol) en piridina a temperatura ambiente en condiciones de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente, después se inactivó con solución de HCl. El residuo se trató con EA y H₂O. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EA. Los extractos combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,66 g, 70~90 %).
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (d, J = 16,0, 1H), 7,24~7,50 (m, 3H), 7,66 (d, J = 16,0, 1H), 7,84 (t, J = 8,0, 1H).

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



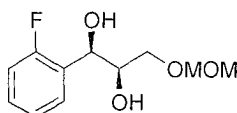
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó ácido (E)-3-(2-fluorofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 9) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (1,6 g, 30~40 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,67 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 4,0, 2H), 6,34~6,41 (m, 1H), 7,00~7,38 (m, 4H).

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



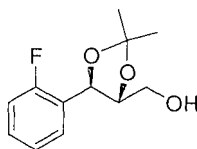
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 2, excepto porque se usó (E)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 10) en lugar de (E)-3-(2-clorofenil)-prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (2,23 g, 85~95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,44 (s, 3H), 4,30 (dd, *J* = 1,6, 8,0, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,27~6,37 (m, 1H), 7,02~7,57 (m, 4H).

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



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-1-fluoro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)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 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,09 (d, *J* = 5,6, 1H), 3,27 (d, *J* = 4,4, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,77 (m, 2H), 3,96~3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (t, *J* = 4,4, 1H), 7,23~7,61 (m, 4H).

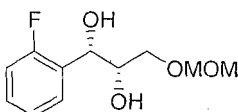
30 Ejemplo de preparación 13: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1R,2R)-1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 12) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para obtener el compuesto del título (1,73 g, 30~40 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

40

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

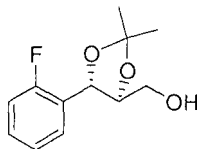


- 45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 4, excepto porque se usó (E)-1-Fluoro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 11) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener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

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

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

5

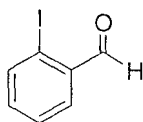


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1S,2S)-1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 14) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para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

10

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

15 Ejemplo de preparación 16: 2-Yodobencenoaldehído

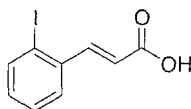


En un matraz, se disolvió alcohol 2-yodobencílico (4 g, 17,09 mmol) en diclorometano (MC, 85 ml) y después se añadió óxido de manganeso (MnO₂, 14,86 g, 170,92 mmol) al mismo. El producto de reacción obtenido se agitó a reflujo. Cuando se completó la reacción, el producto de reacción obtenido se enfrió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

20

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

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



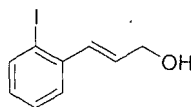
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 9, excepto porque se usó 2-Iodobencenoaldehído (Ejemplo de preparación 16) en lugar de 2-fluoroaldehído, para obtener el compuesto del título (2,06 g, 70~90 %).

30

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

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

35



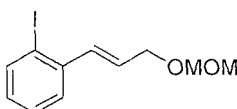
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 1, excepto porque se usó ácido (E)-3-(2-yodofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 17) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (1,08 g, 30~40 %).

40

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

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

45

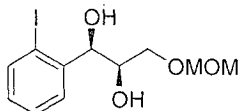


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 2, excepto porque se usó (E)-3-(2-yodofenil)-prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 18) en lugar de (E)-3-(2-clorofenil)-prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 1), para obtener el compuesto del título (1,37 g, 85~95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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,44 (s, 3H), 4,30 (dd, $J = 8,0, 1,6$, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,27~6,34 (m, 1H), 7,02~7,57 (m, 4H).

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

5

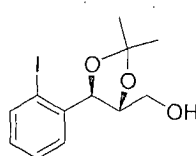


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-1-yodo-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benzoceno (Ejemplo de preparación 19) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benzoceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el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

10

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

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



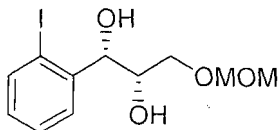
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 6, excepto porque se usó (1R,2R)-1-(2-yodofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 20) en lugar de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 3), para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

20

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

25

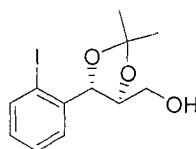
Ejemplo de preparación 22: (1S,2S)-1-(2-yodofenil)-3-(metoximetoxi)propano-1,2-diol



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

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

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

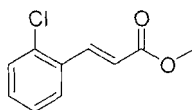


40

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

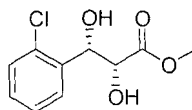
45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,95~1,98 (m, 1H), 3,88~3,89 (m, 1H), 3,90~3,96 (m, 2H), 5,41 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,25~7,66 (m, 4H).

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



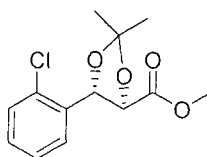
- 5 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, se le añadieron ácido 2-clorocinámico (25 g, 136,9 mmol) y MeOH (56 ml). Se añadió POCl_3 (1,27 ml, 13,6 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3-4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución de NaOH 1 N. La mezcla se extrajo mediante EtOAc y se lavó con H_2O . La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío (26,98 g, 85-97 %).
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H), 6,45 (d, $J = 16,0$, 1H), 7,28-7,65 (m, 4H), 8,12 (d, $J = 16,0$, 1H).

Ejemplo de preparación 25: (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



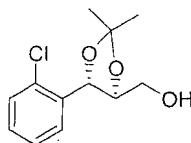
- 15 Un matraz de fondo redondo de 1000 ml, equipado con un agitador magnético, se llenó con 362 ml de alcohol terc-butílico, 362 ml de agua, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (135,53 g, 411,63 mmol), K_2CO_3 (56,89 g, 411,63 mmol), $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (1,06 g, 1,37 mmol), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0,1 g, 0,27 mmol) y metanosulfonamida (13,05 g, 137,21 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C. Se añadió de una sola vez (E)-metil-3-(2-clorofenil)acrilato (26,98 g, Ejemplo de preparación 24) y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante la noche. Mientras la mezcla se agitaba a 0 °C, se añadieron sulfito de sodio sólido (Na_2SO_3 , 24,4 g, 193,5 mmol), EtOAc y agua y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó. Después de la separación de la capa, la capa acuosa se añadió a EtOAc y la capa acuosa se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución 0,3 M de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$ (H_2SO_4 76 ml, H_2O 2 l, Na_2SO_4 360 g) dos veces. Después de la separación de la capa orgánica, la capa orgánica se lavó con H_2O . Después de separar la capa, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (24,42 g, 70-90 %).
- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 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, $J = 7,2$)

- 30 Ejemplo de preparación 26: (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 35 Se añadió diclorometano (DMC) a (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (24,4 g, Ejemplo de preparación 25) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (26 ml, 211,77 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (2 g, 10,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O , se extrajo con DCM, se lavó con H_2O , se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (23,6 g, 70-95 %).
- 40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,63 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, $J = 7,6$, 1H), 5,62 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,28-7,64 (m, 4H).

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

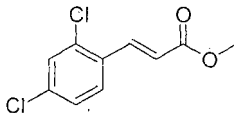


- 45 A una solución de LAH (LiAlH_4 3,31 g, 87,25 mmol) en THF se le añadió gota a gota a una solución de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo (23,6 g, Ejemplo de preparación 26) en THF a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O a 0 °C, se filtró con celite con EtOAc, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (21,13 g 70-95 %).
- 50

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

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

5

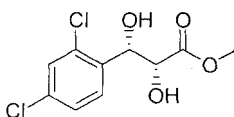


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 24, excepto porque se usó ácido 2,4-diclorocinámico en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (9,7 g, 70~90 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H), 6,44 (d, J = 16, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,4, 1H), 8,04 (d, J = 16, 1H).

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

15

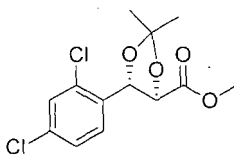


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 25, excepto porque se usó (E)-Metil-3-(2,4-diclorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 28) en lugar de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (3,8 g, 60~80 %).

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

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

25

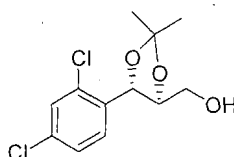


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 26, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 29) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 60~80 %).

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

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

35

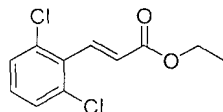


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 30) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

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

45

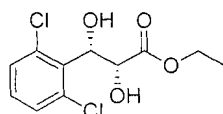
Ejemplo de preparación 32: (E)-Etil-3-(2,6-diclorofenil)acrilato



5 A una solución agitada de 2,6-diclorobenzaldehído (5,0 g, 28,56 mmol) en THF se le añadió acetato de trietil fosfonio (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. La mezcla se agitó durante 10 h y después la mezcla resultante se inactivó con HCl 1 N, se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de SiO₂ (4,3 g, 40–60 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (t, *J* = 3,6, 3H), 4,31 (c, *J* = 3,7, 2H), 6,61 (d, *J* = 16, 1H), 7,21 (t, *J* = 4,2, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,2, 1H), 7,81 (d, *J* = 16, 1H).

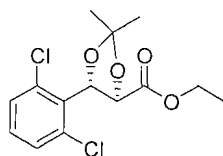
Ejemplo de preparación 33: (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 25, excepto porque se usó (E)-etil-3-(2,6-diclorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 32) en lugar de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (3,9 g, 60–80 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (t, *J* = 7,2, 3H), 3,22 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 4,20–4,28 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,2, 1H), 5,62 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,19–7,36 (m, 3H).

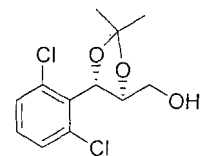
Ejemplo de preparación 34: (4R,5S)-etil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



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

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

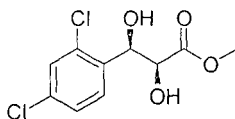
Ejemplo de preparación 35: ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4R,5S)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 33) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70–95 %).

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

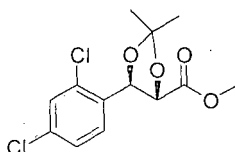
Ejemplo de preparación 36: (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-metilo-3-(2,4-diclorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 28) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 75~90 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,42 (d, J = 2,4, 1H), 5,43 (d, J = 2,0, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,4, 1H).

10

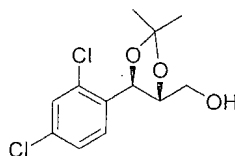
Ejemplo de preparación 37: (4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 26, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 36) en lugar de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 60~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,59 (s, 3H), 1,63 (d, J = 8,8, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,25 (d, J = 7,6, 1H), 5,56 (d, J = 8,0, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,56 (d, J = 8,4, 1H).

20

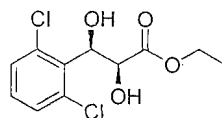
Ejemplo de preparación 38: ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 37) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,56 (s, 3H), 1,62 (d, J = 4,8, 6H), 1,97 (dd, J = 7,6, J = 7,2, 1H), 3,75~3,80 (m, 1H), 3,82~3,86 (m, 1H), 3,89~3,94 (m, 1H), 5,36 (d, J = 8,4, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,56 (d, J = 8,4, 1H).

30

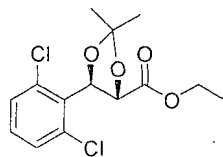
Ejemplo de preparación 39: (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



35

- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-etil-3-(2,6-diclorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 32) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (2,8 g, 75~90 %).
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,42 (d, J = 2,4, 1H), 5,43 (d, J = 2,0, 1H), 7,28~7,33 (m, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,4, 1H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (t, J = 7,2, 3H), 3,22 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 4,20~4,28 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,2, 1H), 5,62 (d, J = 5,6, 1H), 7,19~7,36 (m, 3H).

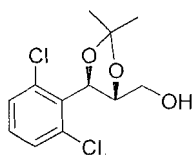
Ejemplo de preparación 40: (4S,5R)-etil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 26, excepto porque se usó (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 39) en lugar de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 60~90 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, J = 7,2, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,24 (c, J = 7,2, 1H), 4,95 (c, J = 4,4, 1H), 5,95 (c, J = 3,0, 1H), 7,20~7,39 (m, 3H).

10

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

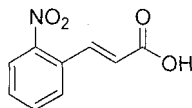


- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 40) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato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

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

20

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



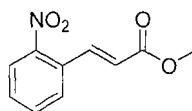
25

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 6,52 (d, J = 15,6, 1H), 7,65 (t, J = 8,1, 1H), 7,75 (t, J = 7,4, 1H), 7,83 (d, J = 15,8, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,1, 1H), 8,05 (dd, J = 8,1, 1,2, 1H).

30

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

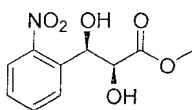


- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 24, excepto porque se usó ácido (E)-3-(2-nitrofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 42) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (15,8 g, 70~90 %).

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

40

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

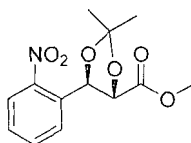


- 45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-metil-3-(2-nitrofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 43) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del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

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

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

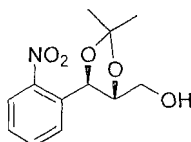
5



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

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

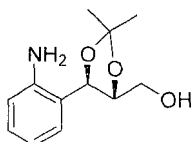
15



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

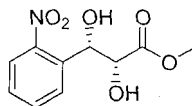
Ejemplo de preparación 47: ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

25



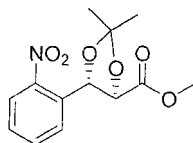
A una solución agitada de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46, 14 g) en EtOAc se le añadió Pd(OH)₂ (20 % en peso, 2,8 g) en hidrógeno gaseoso (globo)). La mezcla se agitó durante 6 h, después la mezcla resultante se filtró a través de celite y se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

35 Ejemplo de preparación 48: (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



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

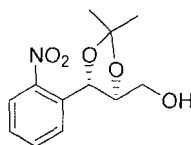
Ejemplo de preparación 49: (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



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

10

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

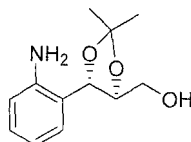


15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 48) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (14 g, 70-95 %).

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

20

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



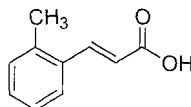
25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó (4S,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 50) en lugar de (4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de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

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

30

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

35



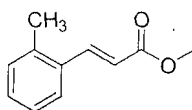
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 9, excepto porque se usó 2-metilbencenoaldehído en lugar de 2-Fluoroaldehído, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70-90 %).

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

40

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

45

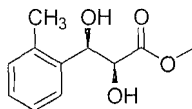


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 24, excepto porque se usó ácido (E)-3-o-tolilacrílico (Ejemplo de preparación 52) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70-90 %).

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

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

5



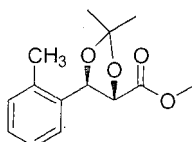
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-metil-3-*o*-tolilacrilato (Ejemplo de preparación 53) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (1,3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

10

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

Ejemplo de preparación 55: (4*S*,5*R*)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

15



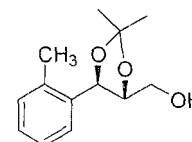
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 26, excepto porque se usó (2*S*,3*R*)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 54) en lugar de (2*R*,3*S*)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título, 60~80 %.

20

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

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

25



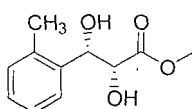
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4*S*,5*R*)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 55) en lugar de (4*R*,5*S*)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato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

30

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

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

35



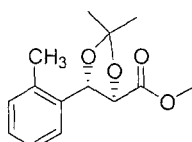
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 25, excepto porque se usó el (E)-metil-3-*o*-tolilacrilato (Ejemplo de preparación 53) en lugar de (E)-metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 60~80 %).

40

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

Ejemplo de preparación 58: (4*R*,5*S*)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

45

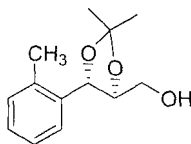


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 26, excepto porque se usó

(2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 57) en lugar de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título, 60~90 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,0, 1H), 5,81 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

5

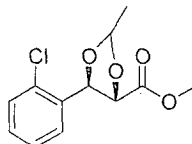
Ejemplo de preparación 59: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

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

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



20

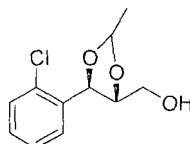
Se añadió diclorometano (MC) a (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433) a temperatura ambiente. Se añadieron 1,1-dietoxietano (8 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,27 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con MC, se lavó con H₂O, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,6 g, 70~95 %).

25

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

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

30

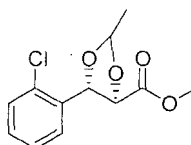


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 60) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

35

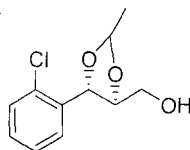
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

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



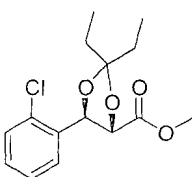
45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 54), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,28~7,64 (m, 4H).

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



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 62) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,19~7,26 (m, 3H), 7,37~7,39 (m, 1H).

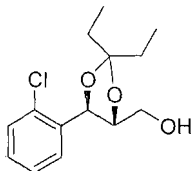
Ejemplo de preparación 64: (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 15 Se añadió 3-pentanona a (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433) a temperatura ambiente. Se añadió ácido sulfúrico (H₂SO₄) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con EA, se lavó con H₂O, se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el
 20 compuesto del título (1,6 g, 60~85 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,22~7,60 (m, 4H).

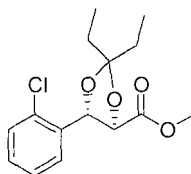
Ejemplo de preparación 65: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

25



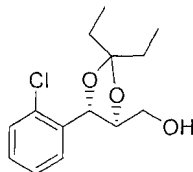
- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,66 (d, J = 8,0, 2H), 5,09 (d, J = 7,6, 1H), 5,88 (d, J = 7,6, 1H), 7,26~7,62 (m, 4H).

35 Ejemplo de preparación 66: (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 64, excepto porque 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 (1,4 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,22~7,60 (m, 4H).

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

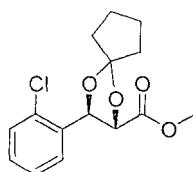


- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 66) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

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

10

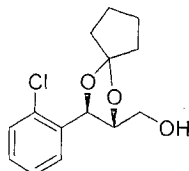
Ejemplo de preparación 68: (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato



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

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

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

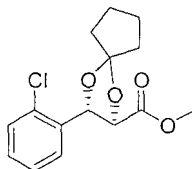


- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 68) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato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

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

30

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

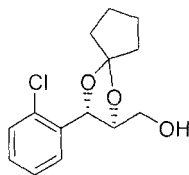


- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 68, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).

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

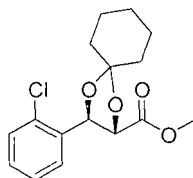
40

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



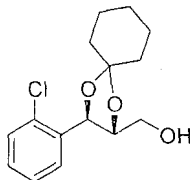
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 69, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 70) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 68), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,34~7,58 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 72: (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



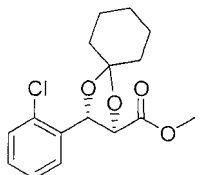
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 64, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,35~7,63 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 73: ((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



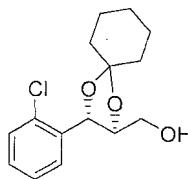
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 72) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,48~7,87 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 74: (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



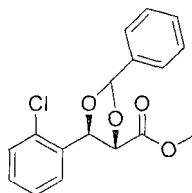
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 72, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,35~7,63 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 75: ((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol

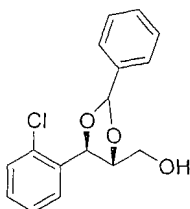


- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 74) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,48~7,87 (m, 4H).

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

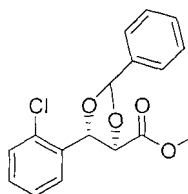


- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 64, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,1 g, 50~70 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,35~7,63 (m, 4H)
- Ejemplo de preparación 77: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.



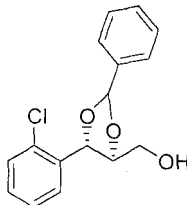
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 76) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,48~7,87 (m, 4H).

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



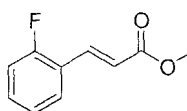
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 66, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,35~7,63 (m, 4H).

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



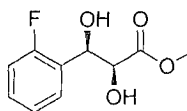
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 78) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70-95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63-1,75 (m, 10H), 3,52-3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,48-7,87 (m, 4H).

Preparación Ejemplo 80: (E)-metil-3-(2-fluorofenil)acrilato



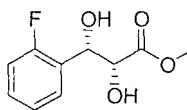
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 24, excepto porque se usó el ácido (E)-3-(2-fluorofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 9) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título. (6,98g, 70~90 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H), 6,45 (d, J = 16,0, 1H), 7,24~7,62 (m, 4H), 8,12 (d, J = 16,0, 1H).

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



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-Metil-3-(2-fluorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 80) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del título (7,5 g, 75~90 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,32~7,70 (m, 4H).

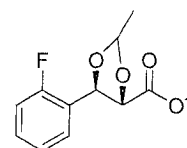
30 Ejemplo de preparación 82: (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 25, excepto porque se usó (E)-metil-3-(2-fluorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 80) en lugar de (E)-metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (7,2 g, 60~80 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,32~7,70 (m, 4H).

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

40

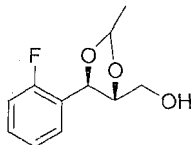


- 45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 81) en lugar de ((2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95 %).

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

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

5

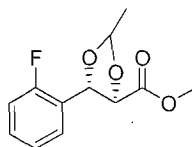


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 83) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

10

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

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



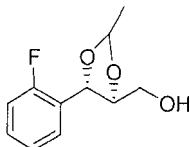
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 82) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,9 g, 70~95 %).

20

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

25

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



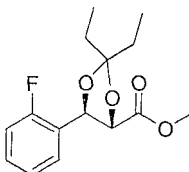
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 85) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,19~7,4.2 (m, 4H).

35

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



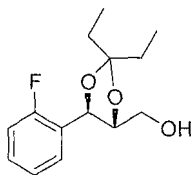
40

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 64, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 81) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 60~85 %).

45

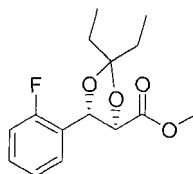
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,20~7,61 (m, 4H).

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



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 87) de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,66 (d, *J* = 8,0, 2H), 5,09 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,23~7,60 (m, 4H).

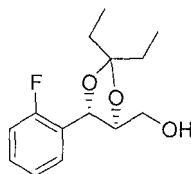
Ejemplo de preparación 89: (4R,5S)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 87, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 82) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 81), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,20~7,61 (m, 4H).

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

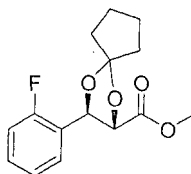
25



- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 88, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 89) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 87), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,66 (d, *J* = 8,0, 2H), 5,09 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,23~7,62 (m, 4H).

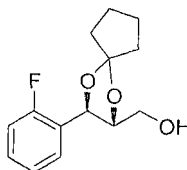
Ejemplo de preparación 91: (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato

35



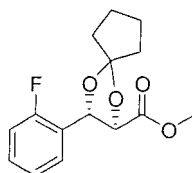
- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 87, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,33~7,62 (m, 4H).

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



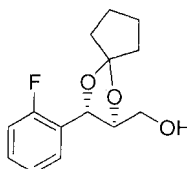
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 91) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,9g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,32~7,57 (m, 4H).

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



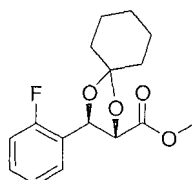
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 91, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 82) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 81), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,39~7,61 (m, 4H).

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



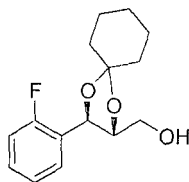
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 88, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 93) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 87), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,38~7,63 (m, 4H).

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



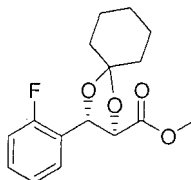
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 91, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,7g, 70~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,37~7,63 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 96: ((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



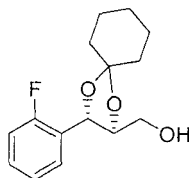
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 73, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 95) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 72), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,42~7,89 (m, 4H).

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



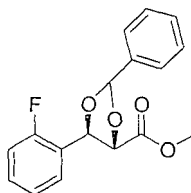
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 95, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 82) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 81), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,32~7,64 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 98: (2S,3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



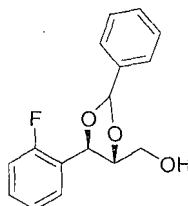
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 96, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 97) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 95), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %)
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,33~7,67 (m, 4H).

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



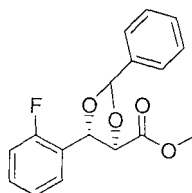
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 87, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,6 g, 50~70 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,33~7,64 (m, 4H).

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



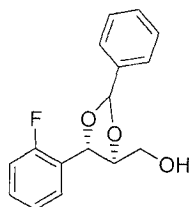
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 99) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,43~7,85 (m, 4H).

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



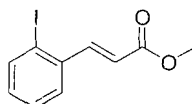
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 89, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,7 g, 50~70 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H),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

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



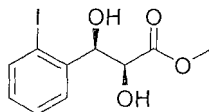
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 101) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

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



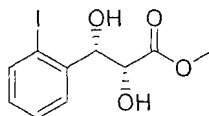
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 24, excepto porque se usó ácido (E)-3-(2-yodofenil)-acrílico (Ejemplo de preparación 17) en lugar de ácido 2-clorocinámico, para obtener el compuesto del título. (3,2 g, 70~90 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):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

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



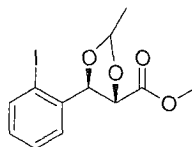
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó el (E)-metil-3-(2-yodofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 103) en lugar de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetoxi)prop-1-enil)benceno (Ejemplo de preparación 2), para obtener el compuesto del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

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



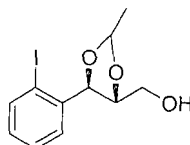
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 25, excepto porque se usó (E)-metil-3-(2-yodofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 103) en lugar de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 24), para obtener el compuesto del título (3,1 g,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

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



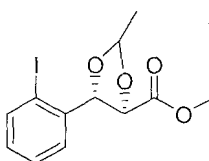
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 104) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 70~95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6), 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,29~7,70 (m, 4H).

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



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

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

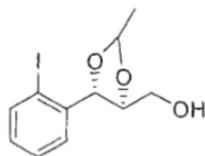


45

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 104) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 70~95 %).

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

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



10

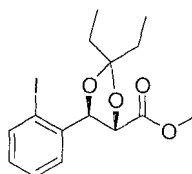
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 108) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).

15

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

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

20

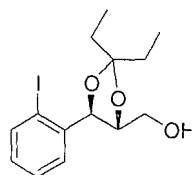


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 64, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 104) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,6 g, 60~85 %).

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,23~7,65 (m, 4H).

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



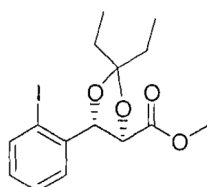
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 110) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).

35

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

40

Ejemplo de preparación 112: (4R,5S)-metil-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



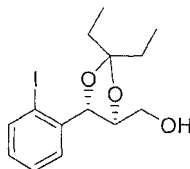
45

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 110, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 105) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-yodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 104), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 60–85 %).

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

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

10

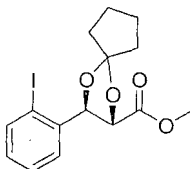


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 112) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70–95 %).

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

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

20

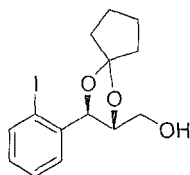


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 110, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,7 g, 70–95 %).

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

Ejemplo de preparación 115: ((2R,2R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol

30

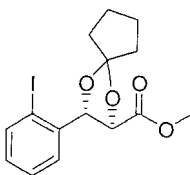


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 114) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70–95 %).

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

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

40



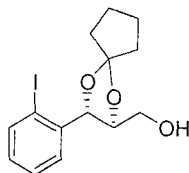
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 112, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,9 g, 70–95 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,69–1,71 (m, 4H), 1,82–1,86 (m, 1H), 1,91–2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 7,2,

1H), 5,39 (d, $J = 7,2$, 1H), 7,19~7,44 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 117: ((2S,2S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol

5



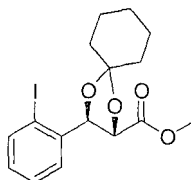
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 116) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

10

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

Ejemplo de preparación 118: (2S,3R)-metil-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

15



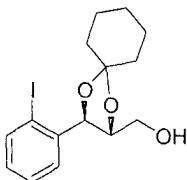
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 114, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).

20

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

Ejemplo de preparación 119: ((2R,3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol

25



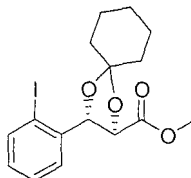
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 118) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

30

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

Ejemplo de preparación 120: (2R,3S)-metil-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

35

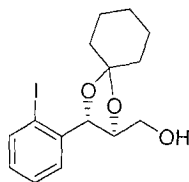


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 116, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70~95 %).

40

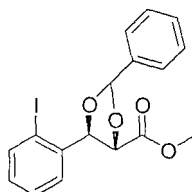
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, $J = 8,0$, 1H), 5,85 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,17~7,43 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 121: ((2S,3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol

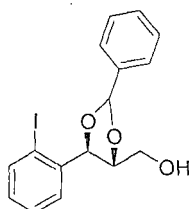


- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 120) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,19~7,49 (m, 4H).

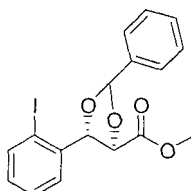
Ejemplo de preparación 122: (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 118, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~7,57 (m, 9H).
 20 Ejemplo de preparación 123: ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

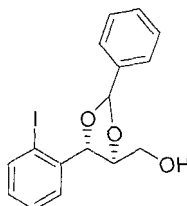


- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 122) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 106), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, *J* = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,94~7,59 (m, 9H).
 30 Ejemplo de preparación 124: (4R,5S)-metil-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



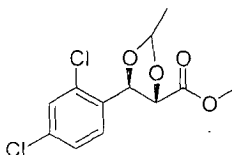
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 120, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 50~70 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~7,57 (m, 9H)

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



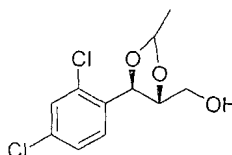
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 107, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-yodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 124) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo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

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, J = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,94~7,59 (m, 9H).
Ejemplo de preparación 126: ((4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



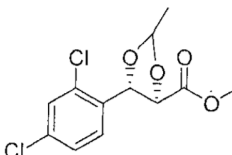
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 36) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,07~7,21 (m, 3H).
Ejemplo de preparación 127: ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

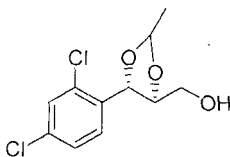
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,08~7,39 (m, 3H).
Ejemplo de preparación 128: ((4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



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

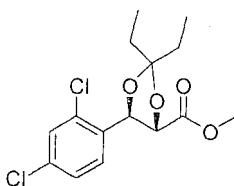
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,07~7,21 (m, 3H).

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



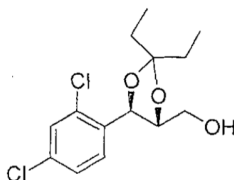
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 128) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,08~7,39 (m, 3H).

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



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 64, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 36) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 60~85 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,12~7,37 (m, 3H).

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



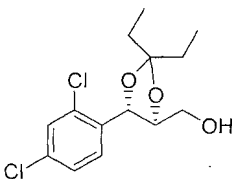
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 130) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,08~7,39 (m, 3H).

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

- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 130, excepto porque se usó (2R,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 29) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 36), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,12~7,37 (m, 3H).

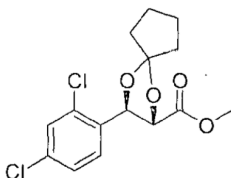
45

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



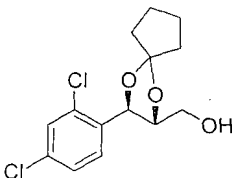
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 131, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 132) en lugar de ((4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 130), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,08~7,39 (m, 3H).

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



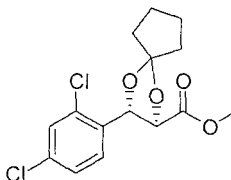
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 131, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,03~7,36 (m, 3H).

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



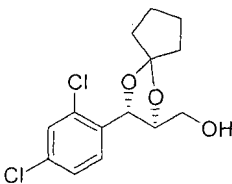
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 134) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,02~7,37 (m, 3H).

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



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 132, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 1H), 1,91~2,00 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, J = 7,2, 1H), 5,39 (d, J = 7,2, 1H), 7,03~7,36 (m, 3H).

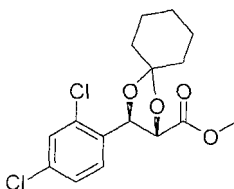
Ejemplo de preparación 137: ((2S,3S)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 135, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (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 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 1H), 3,52~3,65 (m, 2H), 3,82~3,86 (m, 1H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,02~7,37 (m, 3H).

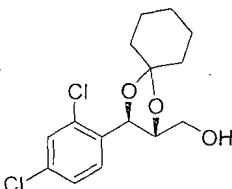
Ejemplo de preparación 138: (2S,3R)-metil-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato



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

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (d, 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)

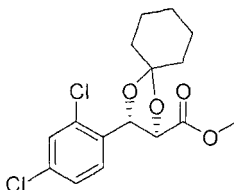
Ejemplo de preparación 139: (2R,3R)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]-2-il decano () metanol



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

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

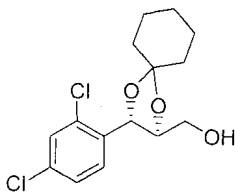
Ejemplo de preparación 140: (2R,3S)-metil-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato



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

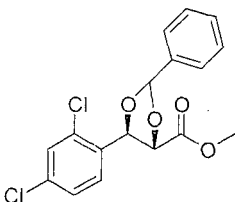
40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (d, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,07~7,41 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 141: ((2S,3S)-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



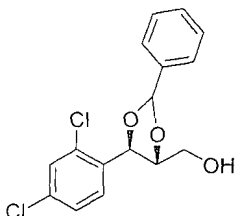
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 139, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 140) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 138), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,04~7,40 (m, 3H).

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



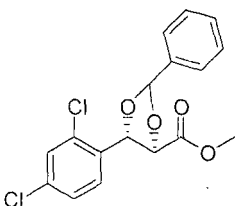
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 138, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,03~7,41 (m, 3H).

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



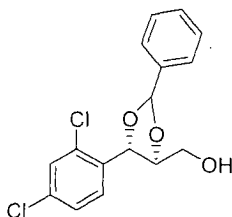
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 65, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 142) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 64), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,04~7,42 (m, 3H).

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



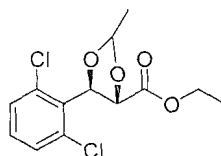
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 140, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,6 g, 50~70 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H),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

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



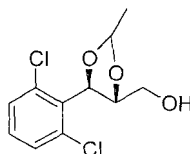
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 143, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 144) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 142), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,04~7,42 (m, 3H).

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



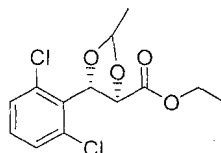
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 39) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, *J* = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,30 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,17~7,36 (m, 3H).

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



- 25
 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó ((4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 146) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,18~7,39 (m, 3H).

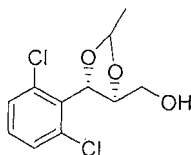
Ejemplo de preparación 148: ((4R,5S)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 35
 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 146, excepto porque se usó (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 33) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 39), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, *J* = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,30 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,17~7,36 (m, 3H).

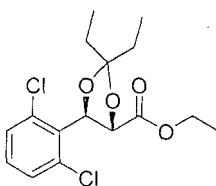
45

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



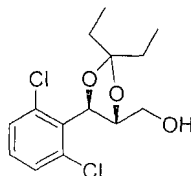
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 147, excepto porque se usó ((4R,5S)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 148) en lugar de ((4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 146), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70-95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62-3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,18-7,39 (m, 3H).

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



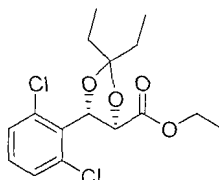
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 130, excepto porque se usó (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 39) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 36), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 60-85 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,30 (t, *J* = 8,0, 3H), 1,59 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,08-7,26 (m, 3H).

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



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 147, excepto porque se usó (4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 150) en lugar de ((4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 146), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70-95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62-3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,07-7,29 (m, 3H).

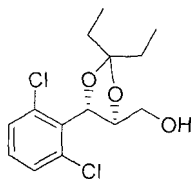
Ejemplo de preparación 152: (4R,5S)-etil-5-(2,6-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 150, excepto porque se usó (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 33) en lugar de (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 39), para obtener el compuesto del título (2,5 g, 70-95 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,30 (t, *J* = 8,0, 3H), 1,59 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,08-7,26 (m, 3H).

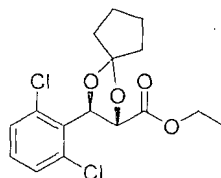
45

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



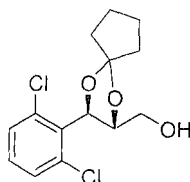
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 151, excepto porque se usó (4R,5S)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 152) en lugar de (4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 150), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,07~7,29 (m, 3H).

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



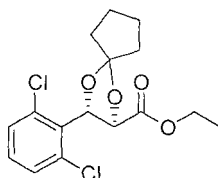
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 150, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,30 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,69~1,71 (m, 4H), 1,73~1,86 (m, 4H), 4,70~4,14 (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]nonan-2-il)metanol



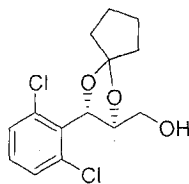
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 151, excepto porque se usó (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 154) en lugar de (4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 150), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,08~7,32 (m, 3H).

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



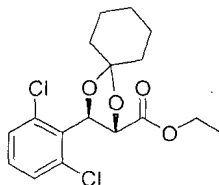
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 152, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5 g, 70~95 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,30 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,69~1,71 (m, 4H), 1,73~1,86 (m, 4H), 4,07~4,14 (m, 2H), 5,11 (d, J = 7,2, 1H), 5,81 (d, J = 7,2, 1H), 7,07~7,31 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 157: ((2S,3S)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



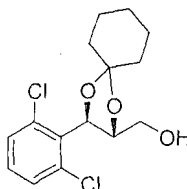
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 155, excepto porque se usó (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 156) en lugar de (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 154), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,08~7,32 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 158: (2S,3R)-etil-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



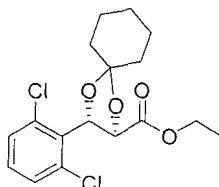
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 154, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,30 (t, J = 7,6, 3H), 1,61~1,69 (m, 10H), 4,08~4,18 (d, 2H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,07~7,31 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 159: ((2R,3R)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



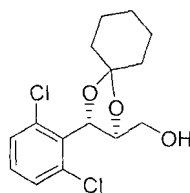
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 155, excepto porque se usó (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 158) en lugar de (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 154), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,05~7,30 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 160: (2R,3S)-etil-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



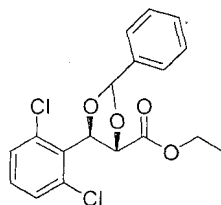
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 156, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,30 (t, J = 7,6, 3H), 1,61~1,69 (m, 10H), 4,08~4,18 (d, 2H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,07~7,31 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 161: ((2S,3S)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



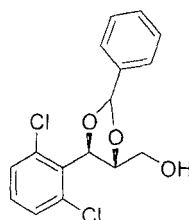
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 159, excepto porque se usó (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 160) en lugar de (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 158), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,05~7,30 (m, 3H).

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



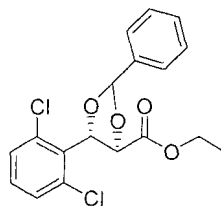
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 158, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (2,0 g, 50~70 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,30 (t, *J* = 7,6, 3H), 4,08~4,18 (d, 2H), 5,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,03~7,22 (m, 8H).

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



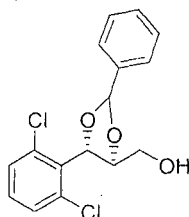
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 159, excepto porque se usó (4S,5R)-etil-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 162) en lugar de (2S,RS)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 158), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,50~3,79 (m, 2H), 5,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,03~7,22 (m, 8H).

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



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 160, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,8g, 50~70 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,30 (t, *J* = 7,6, 3H), 4,08~04,18 (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).

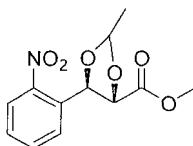
Ejemplo de preparación 165: ((4S,5S)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 163, excepto porque se usó (4R,5S)-etil-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 164) en lugar de (2S,3R)-etil-3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 162), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70-95 %).

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

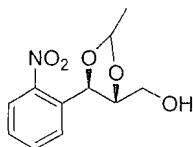
Ejemplo de preparación 166: ((4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 44) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,3 g, 70-95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,45-8,12 (m, 4H).

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



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 166) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70-95 %).

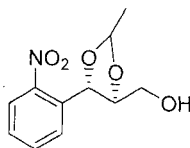
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62-3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,47-8,11 (m, 4H).

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

35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 160, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 48) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70-95 %).

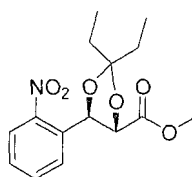
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,6, 1H), 7,45-8,12 (m, 4H).

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



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 167, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 168) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 166), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,47~8,11 (m, 4H).

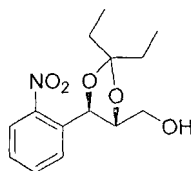
Ejemplo de preparación 170: (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 150, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 44) en lugar de (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 39), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60~85 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,43~8,10 (m, 4H).

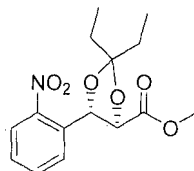
Ejemplo de preparación 171: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

25



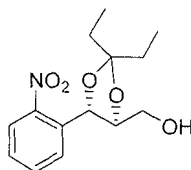
- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 167, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 170) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 166), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70~95 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,37 ~8,09 (m, 4H).

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



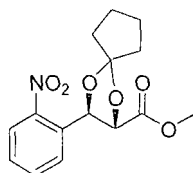
- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 170, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 48) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (2,5 g, 60~85 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,43~8,10 (m, 4H).

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



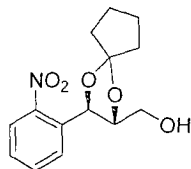
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 171, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 172) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 170), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,37~8,09 (m, 4H).

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



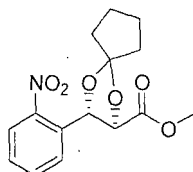
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 170, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,5 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,44~8,06 (m, 4H).

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



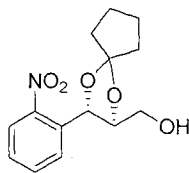
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 171, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 174) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 170), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,46~8,09 (m, 4H).

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



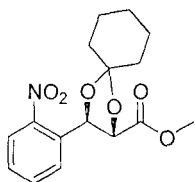
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 172, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,9 g, 70~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,69~1,71 (m, 4H), 1,82~1,86 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,44~8,06 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 177: ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



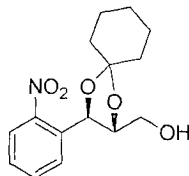
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 175, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 176) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,60~1,72 (m, 4H), 1,83~1,94 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,46~8,09 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 178: (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



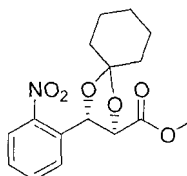
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 174, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,45~8,12 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 179: ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



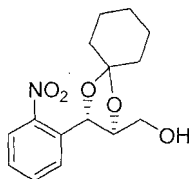
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 175, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 178) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,46~8,09 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 180: (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



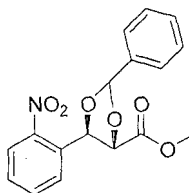
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 176, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,45~8,12 (m, 4H).

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

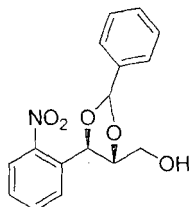


- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 179, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 180) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 178), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,19~7,49 (m, 4H).

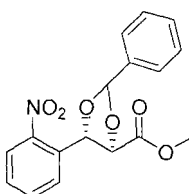
Ejemplo de preparación 182: (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 178, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 8,0, 1H), 5,81 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~8,12 (m, 9H).
 20 Ejemplo de preparación 183: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

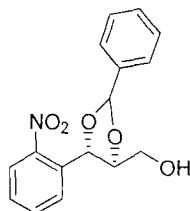


- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 179, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 182) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 174), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, J = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, J = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,06~8,14 (m, 9H).
 30 Ejemplo de preparación 184: (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxotano-4-carboxilato



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

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

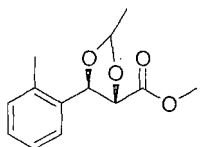


- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 183, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 184) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 182), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).

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

10

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

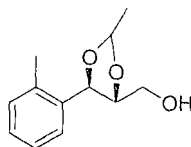


- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 60, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 54) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 433), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 70~95 %).

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

20

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

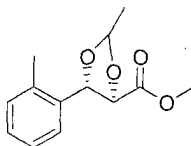


25

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 185, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 186) en lugar de (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 184), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 7~95 %).

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

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

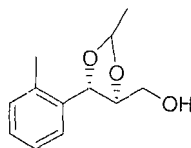


35

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

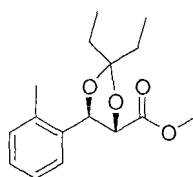
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (d, *J* = 6,4, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,07 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,82 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,19~7,39 (m, 4H).

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



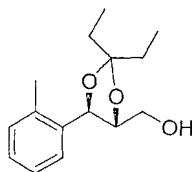
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 187, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 188) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 186), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 7-95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,17~7,41 (m, 4H).

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



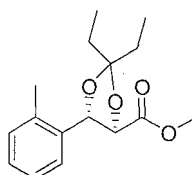
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 170, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 54) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 60-85 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,00~7,17 (m, 4H).

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



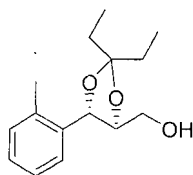
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 187, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 190) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 186), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70-95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, J = 7,0, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,15~7,39 (m, 4H).

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



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 190, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 57) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 54), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 60-85 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, J = 7,6, 1H), 5,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,00~7,17 (m, 4H).

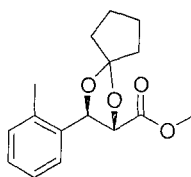
Ejemplo de preparación 193: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

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

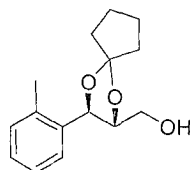
- 10 Ejemplo de preparación 194: (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato



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

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

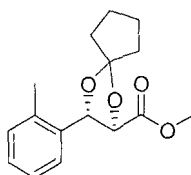
- 20 Ejemplo de preparación 195: ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol



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

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

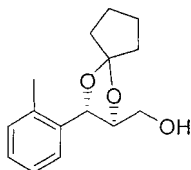
- 30 Ejemplo de preparación 196: (2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato



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

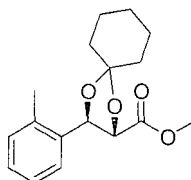
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 1,49~1,57 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,14 (d, $J = 7,2$, 1H), 5,89 (d, $J = 7,2$, 1H), 7,02~7,25 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 197: ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



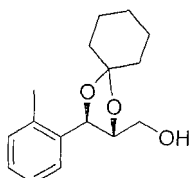
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 195, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 196) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 194), para obtener el compuesto del título (2,0 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,49~1,57 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,2, 1H), 5,12 (d, J = 7,6, 1H), 7,02~7,25 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 198: (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



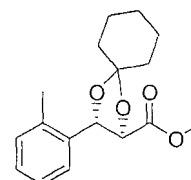
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 194, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,01~7,30 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 199: ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



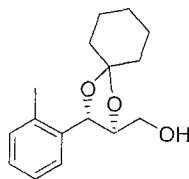
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 195, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 198) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 194), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,0, 1H), 5,43 (d, J = 7,6, 1H), 7,02~7,28 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 200: (2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



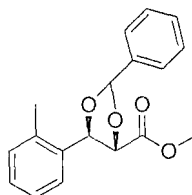
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 196, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,69 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,33 (d, J = 8,0, 1H), 5,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,01~7,30 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 201: ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



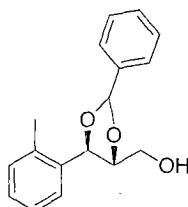
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 199, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 200) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 198), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,63~1,75 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,02~7,28 (m, 4H).

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



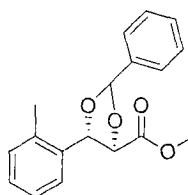
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 198, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (2,2 g, 50~70 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,33 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~7,32 (m, 9H).

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



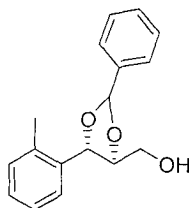
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 199, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 202) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 198), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,32 (s, 3H), 3,66 (d, *J* = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,99~7,33 (m, 9H).

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



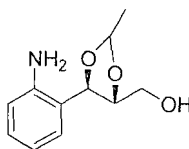
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 200, excepto porque se usó benzaldehído en lugar de ciclohexanona, para obtener el compuesto del título (1,9 g, 50~70 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,33 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,96~7,32 (m, 9H).

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



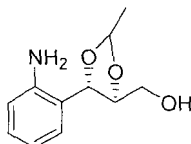
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 203, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 204) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 202), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,32 (s, 3H), 3,66 (d, *J* = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,99~7,33 (m, 9H).

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



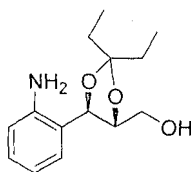
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 167) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 65~85 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,57~8,08 (m, 4H).

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



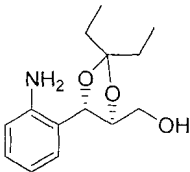
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 169) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 65~85 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, *J* = 6,0, 3H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,57~8,08 (m, 4H).

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



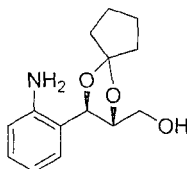
- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 171) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,5 g, 65~85 %).
 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,55~8,09 (m, 4H).

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



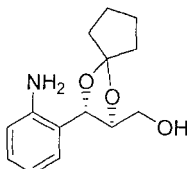
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 173) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 65~85 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 6H), 1,59 (m, 4H), 3,62~3,70 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 7,0, *J* = 7,0, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,55~8,09 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 210: ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol



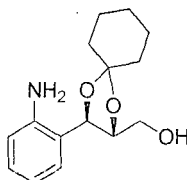
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 175) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 65~85 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,62~1,73 (m, 4H), 1,82~1,95 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,56~8,11 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 211: ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-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 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,62~1,73 (m, 4H), 1,82~1,95 (m, 4H), 3,52~3,65 (m, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,2, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,56~8,11 (m, 4H).

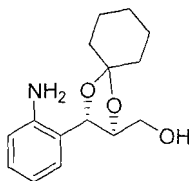
Ejemplo de preparación 212: ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metanol



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-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 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,49~8,12 (m, 4H).

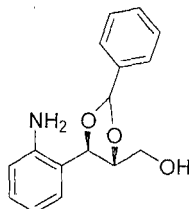
45

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



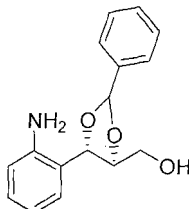
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol (Ejemplo de preparación 181) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 65~85 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,61~1,75 (m, 10H), 3,52~3,81 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,0, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,49~8,12 (m, 4H).

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



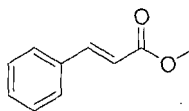
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 183) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 65~85 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, *J* = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,06~8,14 (m, 9H).

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



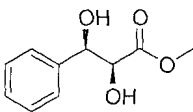
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 47, excepto porque se usó ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 185) en lugar de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 46), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 65~85 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (d, *J* = 7,6, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,06~8,14 (m, 9H).

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



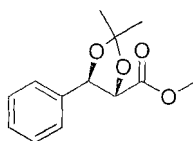
- 35 A un matraz de fondo redondo, se le añadieron ácido *trans*-cinámico (7 g, 47,25 mmol) y MeOH (70 ml). Se añadió POC₃ (0,43 ml, 4,73 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución de NaOH 1 N. La mezcla se extrajo mediante EtOAc y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre
 40 sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío (7,1 g, 80~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H), 6,42 (d, *J* = 15,9, 1H), 7,37~7,39 (m, 3H), 7,50~7,53 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 15,9, 1H).

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



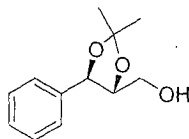
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 36, excepto porque se usó cinamato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 216) en lugar de (E)-metil-3-(2,4-diclorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 28), para obtener el compuesto del título (6,2 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (s a, 1H), 3,08 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,38 (d, J = 2,9, 1H), 5,03 (d, J = 2,9, 1H), 7,30~7,42 (m, 5H).

- 10 Ejemplo de preparación 218: (4S,5R)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



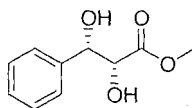
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 45, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Examen de preparación) e 217) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 44), para obtener el compuesto del título (5,6 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,56 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,36 (d, J = 7,8, 1H), 5,17 (d, J = 7,8, 1H), 7,31~7,40 (m, 5H).

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



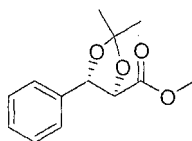
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 46, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 218) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 45), para obtener el compuesto del título (4,4 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,79 (bs, 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).

- 30 Ejemplo de preparación 220: (2R,3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 30, excepto porque se usó cinamato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 216) en lugar de (E)-metil-3-(2,4-diclorofenil)acrilato (Ejemplo de preparación 28), para obtener el compuesto del título (8,6 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (s a, 1H), 3,08 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,38 (d, J = 2,9, 1H), 5,03 (d, J = 2,9, 1H), 7,30~7,42 (m, 5H).

- 40 Ejemplo de preparación 221: (4R,5S)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

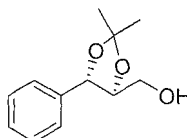


45

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

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

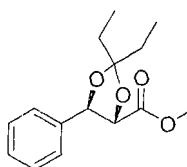
Ejemplo de preparación 222: ((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



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

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

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

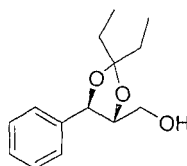


20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 190, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 217) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 54), para obtener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

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

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

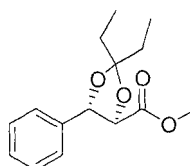
30



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

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

40 Ejemplo de preparación 225: (4R,5S)-metil-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

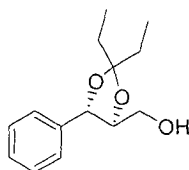


45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 223, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 220) en lugar de (2S,3R)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto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

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

8,4, 1H), 7,32~7,45 (m, 5H).

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



5

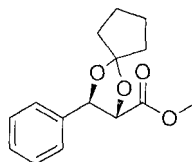
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 224, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 225) en lugar de (4S,5R)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación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

10

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

Ejemplo de preparación 227: (2S,3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato

15



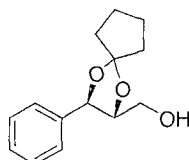
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 223, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~75 %).

20

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

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

25



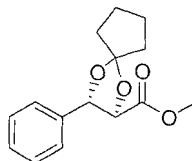
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 224, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 227) en lugar de (4S,5R)-metil-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 223), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,69~1,82 (m, 4H), 1,85~2,03 (m, 4H), 3,66 (ddd, J = 3,7, 8,1, 12,1, 1H), 3,83~3,90 (m, 2H), 4,84 (d, J = 8,4, 1H), 7,26~7,41 (m, 5H).

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

35

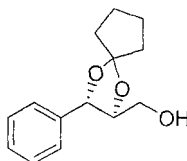


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 225, excepto porque se usó en su lugar se usó ciclopentanona de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50~75 %).

40

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

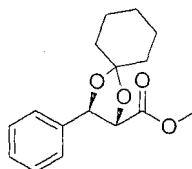
Ejemplo de preparación 230: ((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 228, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 229) en lugar de (2S,3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 227), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,69~1,82 (m, 4H), 1,85~2,03 (m, 4H), 3,66 (ddd, J = 3,7, 8,1, 12,1, 1H), 3,83~3,90 (m, 2H), 4,84 (d, J = 8,4, 1H), 7,26~7,41 (m, 5H).

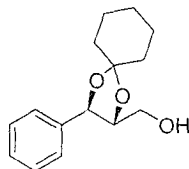
Ejemplo de preparación 231: (2S,3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-carboxilato



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 227, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 50~75 %).

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

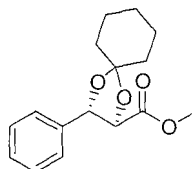
Ejemplo de preparación 232: ((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 224, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 231) en lugar de (4S,5R)-metil-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 223), para obtener el compuesto del título, 70~95 %).

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

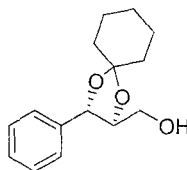
Ejemplo de preparación 233: (2R,3S)-metil-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



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

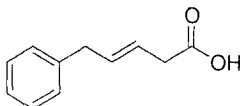
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41~1,49 (m, 2H), 1,58~1,76 (m, 4H), 1,79~1,90 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,36 (d, J = 7,6, 1H), 5,16 (d, J = 7,2, 1H), 7,31~7,44 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 234: ((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



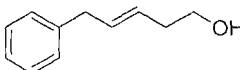
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 232, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 233) en lugar de (2S,3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 231), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41~1,50 (m, 2H), 1,61~1,89 (m, 8H), 3,60~3,66 (m, 1H), 3,85~3,90 (m, 2H), 4,91 (d, J = 8,4, 1H), 7,30~7,42 (m, 5H).

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



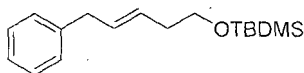
- 15 Una solución de ácido malónico (17,06 g, 163,96 mmol) en DMSO (65 ml) se trató con una solución de AcOH (0,1 ml, 1,49 mmol) y piperidina (0,15 ml, 1,49 mmol) en DMSO (4 ml). La solución de reacción se calentó a 65 °C y se añadió hidrocinnamaldehído (10 g, 74,53 mmol) gota a gota en 1,5 h. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a 65 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se recogió en H₂O y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con KHSO₄ acuoso al 5 % y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (10,4 g, 75~90 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,19 (d, J = 6,9, 2H), 3,46 (d, J = 6,9, 2H), 5,69~5,78 (m, 1H), 5,83~5,91 (m, 1H), 7,01~7,56 (m, 5H), 11,79 (s, 1H).

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



- 30 A la solución agitada de LAH (LiAlH₄, 3,3 g, 86,73 mmol) en THF (66 ml) se le añadió gota a gota una solución de ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico (Ejemplo de preparación 235, 11,0 g, 57,82 mmol) en THF (44 ml) a 0 °C, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C, se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (7,2 g, 70~90 %).
 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s a, 1H), 2,31 (c, J = 6,3, 2H), 3,37 (d, J = 6,8, 2H), 3,66 (t, J = 6,4, 2H), 5,49 (dt, J = 4,9, 11,0, 1H), 5,73 (dt, J = 4,8, 10,9, 1H), 7,17~7,31 (m, 5H).

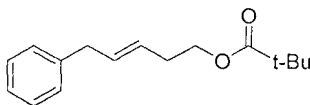
Ejemplo de preparación 237: (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano



- 40 A una solución agitada de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236, 6,3 g, 38,83 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadieron imidazol (3,4 g, 50,48 mmol) y TBDMS-Cl (7,6 g, 50,48 mmol) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (10,6 g, 80~98 %).
 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 2,21 (ddd, J = 6,8, 13,6, 0,8, 2H), 3,29 (d, J = 6,8, 2H), 3,59 (t, J = 6,8, 2H), 5,41~5,49 (m, 1H), 5,56~5,63 (m, 1H), 7,13~7,26 (m, 5H).

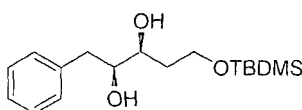
50

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



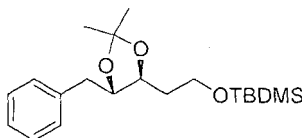
- 5 A una solución agitada de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236, 3,8 g, 23,42 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadieron piridina (2,3 ml, 28,1 mmol) y cloruro de pivaloilo (3,5 ml, 28,1 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 14 h. La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (5,5 g, 80~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s, 9H), 2,36 (c, J = 6,7, 2H), 3,34 (d, J = 6,8, 2H), 4,09 (t, J = 6,8, 2H), 5,45~5,51 (m, 1H), 5,64~5,69 (m, 1H), 7,16~7,21 (m, 3H), 7,26~7,30 (m, 2H).

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



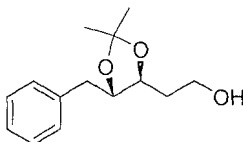
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 217, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilo)xilano (Ejemplo de preparación 237) en lugar de cinamato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 216), para obtener el compuesto del título (8,7g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,57~1,62 (m, 1H), 1,73~1,80 (m, 1H), 2,51 (d, J = 6,0, 1H), 2,77 (dc, J = 6,9, 14,9, 2H), 3,50 (d, J = 3,6, 1H), 3,59~3,62 (m, 1H), 3,66 (dc, J = 3,1, 5,4, 1H), 3,72~3,82 (m, 2H), 7,12~7,25 (m, 5H)

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



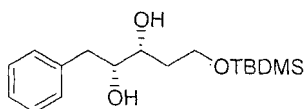
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 218, excepto porque se usó (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 239) en lugar de (2R,3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (9,5 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,52~1,58 (m, 2H), 2,87 (dc, J = 5,5, 14,2, 2H), 3,64~3,69 (m, 2H), 3,80~3,88 (m, 2H), 7,18~7,27 (m, 5H).

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



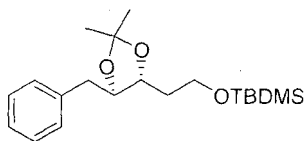
- 35 A una solución agitada de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 240, 11,5 g, 32,80 mmol) en THF (115 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 1,0 M en THF, 48,8 ml, 48,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (7,3 g, 80~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50 ~1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4, 1H), 2,82 (dd, J = 5,8, 13,8, 1H), 3,01 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,86 (dt, J = 3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97 (m, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).
- 45

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



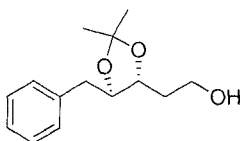
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 220, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237) en lugar de cinamato de (E)-metilo (Ejemplo de preparación 216), para obtener el compuesto del título (10,6 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,57~1,62 (m, 1H), 1,73~1,80 (m, 1H), 2,51 (d, J = 6,0, 1H), 2,77 (dc, J = 6,9, 14,9, 2H), 3,50 (d, J = 3,6, 1H), 3,59~3,62 (m, 1H), 3,66 (dc, J = 3,1, 5,4, 1H), 3,72~3,82 (m, 2H), 7,12~7,25 (m, 5H).

Preparación Ejemplo 243: 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano



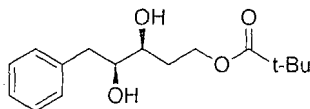
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 221, excepto porque se usó (2R,3R)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 242) en lugar de (2R,3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 217), para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

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



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 241, excepto porque se usó 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 243) en lugar de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 240), para obtener el compuesto del título (7,4 g, 80~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50~1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4, 1H), 2,82 (dd, J = 5,8, 13,8, 1H), 3,01 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,86 (dt, J = 3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97 (m, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

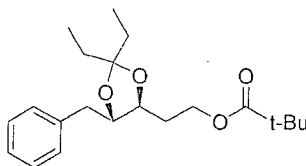
Ejemplo de preparación 245: pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 239, excepto porque se usó pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo (Ejemplo de preparación 238) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (5,5 g, 70~95 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 9H), 1,83~1,88 (m, 2H), 2,08 (d, J = 4,8, 1H), 2,67 (d, J = 5,2, 1H), 2,80 (dd, J = 8,0, 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).

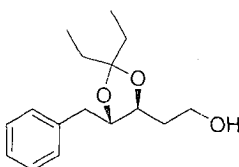
45

Ejemplo de preparación 246: pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etil)



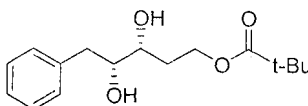
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 223, excepto porque se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentil (Ejemplo de preparación 245) en lugar de (2R,3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 70~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 247: 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



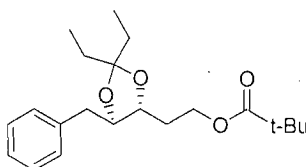
- 15 A una solución agitada de pivalato de (2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etil) (Ejemplo de preparación 246, 1,0 g, 2,87 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOMe (0,47 g, 8,61 mmol) y después la mezcla se calentó a 45 °C. La mezcla se agitó durante 14 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel
 20 de sílice para producir el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (d, J = 7,4, 6H), 1,44~1,50 (m, 1H), 1,54~1,66 (m, 5H), 2,37 (t, J = 5,6, 1H), 2,80 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 3,03 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,80~3,85 (m, 1H), 3,89~3,94 (m, 1H), 7,21~7,24 (m, 3H), 7,28~7,31 (m, 2H).

25 Ejemplo de preparación 248: pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo



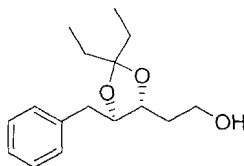
- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 242, excepto porque se usó pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enil (Ejemplo de preparación 238) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (4,5 g, 70~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 9H), 1,83~1,88 (m, 2H), 2,08 (d, J = 4,8, 1H), 2,67 (d, J = 5,2, 1H), 2,80 (dd, J = 8,0, 13,6, 1H), 2,92 (dd, J = 5,2, 13,6, 1H), 3,50~3,55 (m, 1H), 3,66~3,71 (m, 1H), 4,09~4,19 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 7,22~7,25 (m, 3H), 7,29~7,33 (m, 2H).

35 Ejemplo de preparación 249: pivalato de (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etil)



- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 246, excepto porque se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (Ejemplo de preparación 248) en lugar de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (Ejemplo de preparación 245), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 70~95 %).
 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 250: 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

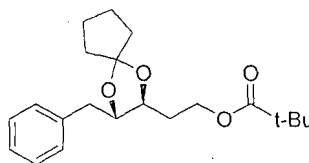


5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 247, excepto porque se usó pivalato de 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 249) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (t, *J* = 7,4, 6H), 1,44~1,50 (m, 1H), 1,54~1,66 (m, 5H), 2,37 (t, *J* = 5,6, 1H), 2,80 (dd, *J* = 5,6, 14,0, 1H), 3,03 (dd, *J* = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, *J* = 5,5, 2H), 3,80~3,85 (m, 1H), 3,89~3,94 (m, 1H), 7,21~7,24 (m, 3H), 7,28~7,31 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 251: pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo

15

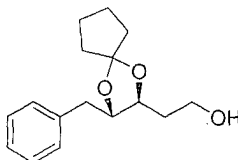


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 246, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 60~85 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,53~1,80 (m, 10H), 2,81 (dd, *J* = 6,0, 13,6, 1H), 3,00 (dd, *J* = 6,4, 14,0, 1H), 3,75~3,80 (m, 1H), 3,84~3,89 (m, 1H), 4,05~4,16 (m, 2H), 7,20~7,24 (m, 3H), 7,27~7,31 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 252: 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol

25

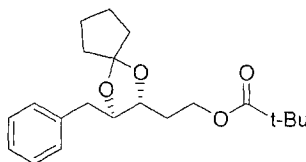


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 247, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 251) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,44~1,51 (m, 1H), 1,56~1,60 (m, 1H), 1,63~1,70 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,26 (t, *J* = 5,4, 1H), 2,80 (dd, *J* = 6,0, 14,0, 1H), 3,03 (dd, *J* = 6,4, 14,0, 1H), 3,71 (c, *J* = 5,5, 2H), 3,81~3,92 (m, 2H), 7,22~7,24 (m, 3H), 7,28~7,32 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 253: pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo

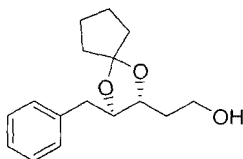
35



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 249, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,7 g, 60~85 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,53~1,80 (m, 10H), 2,81 (dd, *J* = 6,0, 13,6, 1H), 3,00 (dd, *J* = 6,4, 14,0, 1H), 3,75~3,80 (m, 1H), 3,84~3,89 (m, 1H), 4,05~4,16 (m, 2H), 7,20~7,24 (m, 3H), 7,27~7,31 (m, 2H).

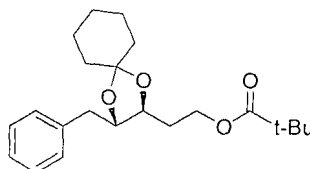
Ejemplo de preparación 254: 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 252, excepto porque 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 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ : δ = 1,44~1,51 (m, 1H), 1,56~1,60 (m, 1H), 1,63~1,70 (m, 4H), 1,72~1,81 (m, 4H), 2,26 (t, J = 5,4, 1H), 2,80 (dd, J = 6,0, 14,0, 1H), 3,03 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,71 (c, J = 5,5, 2H), 3,81~3,92 (m, 2H), 7,22~7,24 (m, 3H), 7,28~7,32 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 255: pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo

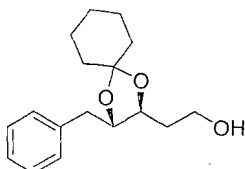
15



- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 251, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 60~85 %)
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,53~1,60 (m, 10H), 1,61~1,66 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 2,98 (dd, J = 6,0, 14,0, 1H), 3,78 (dt, J = 3,5, 8,2, 1H), 3,86~3,91 (m, 1H), 4,11~4,15 (m, 2H), 7,20~7,31 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 256: 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol

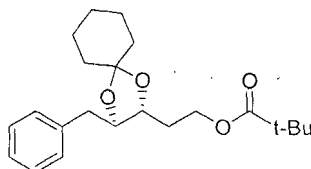
25



- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 254, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 255) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 253), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 80~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34~1,43 (m, 2H), 1,48~1,61 (m, 10H), 2,42 (t, J = 5,6, 1H), 2,81 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 3,02 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,82~3,87 (m, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 7,21~7,31 (m, 5H).

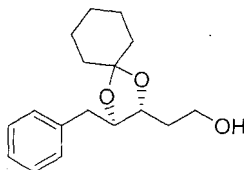
Ejemplo de preparación 257: pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo

35



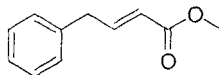
- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 253, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,6 g, 60~85 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,53~1,60 (m, 10H), 1,61~1,66 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 2,98 (dd, J = 6,0, 14,0, 1H), 3,78 (dt, J = 3,5, 8,2, 1H), 3,86~3,91 (m, 1H), 4,11~4,15 (m, 2H), 7,20~7,31 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 258: 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



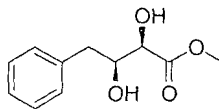
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 256, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 257) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 255), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 80~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34~1,43 (m, 2H), 1,48~1,61 (m, 10H), 2,42 (t, J = 5,6, 1H), 2,81 (dd, J = 5,6, 14,0, 1H), 3,02 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,82~3,87 (m, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 7,21~7,31 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 259: (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato



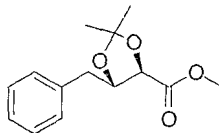
- 15 A una solución de fenil acetaldehído (5,0 g, 41,61 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (13,9 g, 41,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al producto en bruto se le añadió éter/hexano (= 1:1, v/v) a 0 °C y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. El filtrado se concentró
- 20 y después se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (5,9 g, 70~90 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,47 (d, J = 6,8, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,79 (d, J = 15,4, 1H), 7,06 (dt, J = 15,4, 6,8, 1H), 7,28~7,12 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 260: 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo



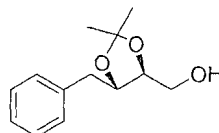
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 245, excepto porque se usó (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato (Ejemplo de preparación 259) en lugar de pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enilo (Ejemplo de preparación 238), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,96 (ddd, J = 7,3, 13,5, 17,1, 2H), 3,10 (d, J = 5,2, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (dd, J = 1,4, 5,4, 1H), 7,23~7,34 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 261: (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 240, excepto porque se usó 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 260) en lugar de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 239), para obtener el compuesto del título (3,1 g, 70~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 6,8, 14,4, 1H), 3,12 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,19 (d, J = 7,6, 1H), 4,40 (ddd, J = 4,4, 7,0, 7,8, 1H), 7,22~7,33 (m, 5H).

45 Ejemplo de preparación 262: ((4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

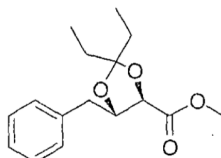


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 234, excepto porque se

usó (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 261) en lugar de (4S,5R)-metil-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 233), para obtener el compuesto del título, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, J = 4,3, 1H), 2,83 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, J = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, J = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, J = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, J = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 263: (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



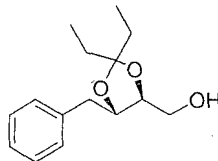
10

A una solución agitada de 2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metilo (Ejemplo de preparación 260, 2,0 g, 9,51 mmol) en 3-pentanona (5 ml, 47,55 mmol) se le añadió una cantidad catalítica de H₂SO₄ (0,051 ml, 0,951 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,2 g, 50~75 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,85 (t, J = 6,0, 3H), 0,92 (t, J = 7,6, 3H), 1,66 (dc, J = 7,6, 14,7, 4H), 3,01 (dd, J = 6,6, 14,2, 1H), 3,10 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,17 (d, J = 8,4, 1H), 4,32~4,37 (m, 1H), 7,23~7,32 (m, 5H).

20 Ejemplo de preparación 264: ((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxotán-4-il)metanol



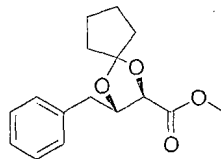
25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 262, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 263) en lugar de (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

25

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (dt, J = 1,9, 7,5, 6H), 1,61~1,68 (m, 4H), 1,77 (t, J = 6,2, 1H), 2,81 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,09 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,24~3,30 (m, 1H), 3,49~3,54 (m, 1H), 3,78~3,82 (m, 1H), 4,08~4,13 (m, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H)

30

Ejemplo de preparación 265: (2R,3S)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



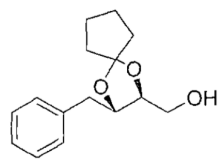
35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 263, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,3 g, 60~85 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,61~1,79 (m, 5H), 1,85~1,92 (m, 3H), 3,00~3,11 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,17 (d, J = 7,2, 1H), 4,32 (dt, J = 4,9, 7,0, 1H), 7,21~7,33 (m, 5H).

40

Ejemplo de preparación 266: ((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



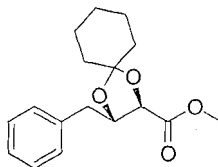
45

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 264, excepto porque se usó (2R,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 265) en lugar de (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,57~1,88 (m, 8H), 2,82 (dd, J = 6,6, 13,8, 1H), 3,08 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,27~3,33 (m, 1H), 3,47~3,52 (m, 1H), 3,79~3,83 (m, 1H), 4,07 (c, J = 6,8, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 267: (2R,3S)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

10

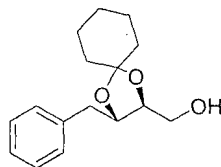


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 265, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 60~85 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54~1,74 (m, 10H), 2,99~3,12 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,18 (d, J = 7,6, 1H), 4,36~4,41 (m, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 268: ((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]decan-2-il)metanol

20

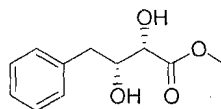


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 266, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 267) en lugar de (2R,3S)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 265), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,53~1,65 (m, 10H), 2,82 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 13,6, 1H), 3,24~3,30 (m, 1H), 3,52~3,56 (m, 1H), 3,80~3,84 (m, 1H), 4,10~4,15 (m, 1H), 7,21~7,31 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 269: (2S,3R)-metil-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato

30

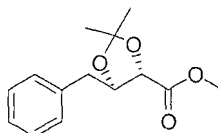


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 242, excepto porque se usó (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato (Ejemplo de preparación 259) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,96 (ddd, J = 7,3, 13,5, 17,1, 2H), 3,10 (d, J = 5,2, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (dd, J = 1,4, 5,4, 1H), 7,23~7,34 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 270: (4S,5R)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

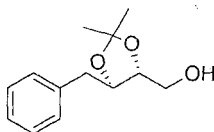
40



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 261, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato (Ejemplo de preparación 269) en lugar de (2R,3S)-metil-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato (Ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (3,4 g, 70~95 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, J = 4,3, 1H), 2,83 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, J = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, J = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, J = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, J = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

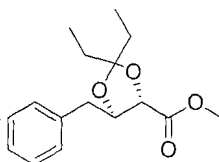
Ejemplo de preparación 271: ((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 262, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 270) en lugar de (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, *J* = 4,3, 1H), 2,83 (dd, *J* = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, *J* = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, *J* = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, *J* = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, *J* = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 272: (4S,5R)-metil-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

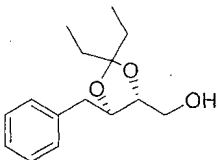


15

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 263, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato (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 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,85 (t, *J* = 6,0, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,6, 3H), 1,66 (dc, *J* = 7,6, 14,7, 4H), 3,01 (dd, *J* = 6,6, 14,2, 1H), 3,10 (dd, *J* = 4,4, 14,4, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,17 (d, *J* = 8,4, 1H), 4,32~4,37 (m, 1H), 7,23~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 273: ((4R,5R)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

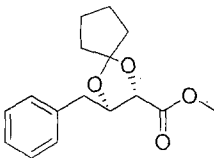


25

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 264, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 272) en lugar de (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 70~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (dt, *J* = 1,9, 7,5, 6H), 1,61~1,68 (m, 4H), 1,77 (t, *J* = 6,2, 1H), 2,81 (dd, *J* = 6,4, 14,0, 1H), 3,09 (dd, *J* = 6,2, 13,8, 1H), 3,24~3,30 (m, 1H), 3,49~3,54 (m, 1H), 3,78~3,82 (m, 1H), 4,08~4,13 (m, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

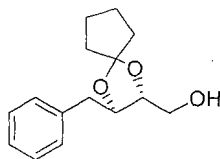
35 Ejemplo de preparación 274: (2S,3R)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 272, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,61~1,79 (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).

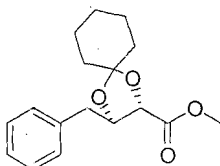
Ejemplo de preparación 275: ((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 266, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 274) en lugar de (2R,3S)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 265), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,57~1,88 (m, 8H), 2,82 (dd, J = 6,6, 13,8, 1H), 3,08 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,27~3,33 (m, 1H), 3,47~3,52 (m, 1H), 3,79~3,83 (m, 1H), 4,07 (c, J = 6,8, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

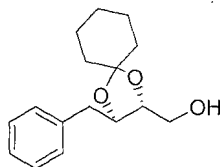
Ejemplo de preparación 276: (2S,3R)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 274, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 60~85 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,54~1,74 (m, 10H), 2,99~3,12 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,18 (d, J = 7,6, 1H), 4,36~4,41 (m, 1H), 7,21~7,32 (m, 5H).

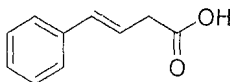
Ejemplo de preparación 277: ((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 268, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 276) en lugar de (2R,3S)-metil-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 267), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 70~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,53~1,65 (m, 10H), 2,82 (dd, J = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, J = 6,4, 13,6, 1H), 3,24~3,30 (m, 1H), 3,52~3,56 (m, 1H), 3,80~3,84 (m, 1H), 4,10~4,15 (m, 1H), 7,21~7,31 (m, 5H).

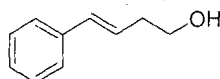
Ejemplo de preparación 278: Ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico



35 A una solución agitada de 2-fenilacetaldehído (5,0 g, 32,3 mmol) y ácido malónico (4,0 g, 38,8 mmol) en piridina (25,0 ml) se le añadió una cantidad catalítica de piperidina (0,64 ml, 6,46 mmol) y después la mezcla se calentó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al producto en bruto se le añadió lentamente HCl 2 N. El precipitado de color blanco se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (3,5 g, 55~80 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,39 (d, J = 8,8, 2H), 6,31 (td, J = 7,9, 14,8, 1H), 6,94 (d, J = 16, 1H), 7,17~7,45 (m, 3H), 7,56~7,59 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 279: (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol

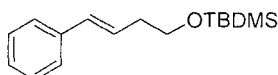


45

A la solución agitada de $Zn(BH_4)_2$ (40,0 ml, 20,0 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico (Ejemplo de preparación 278, 2,0 g, 10,0 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, después la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O a 0 °C, se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,0 g, 50~75 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,55 (ddd, J = 4,1, 11,9, 21,5, 2H), 3,82 (t, J = 5,8, 2H), 6,24 (td, J = 7,2, 15,7, 1H), 6,87 (d, J = 14,8, 1H), 7,12~7,25 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 1,2, 8,0, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 9,2, 1H).

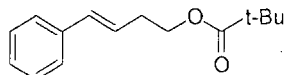
Ejemplo de preparación 280: (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 237, excepto porque se usó (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 279) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 80~98 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,07 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,4, 9H), 2,51 (c, J = 4,5, 2H), 3,78 (t, J = 6,6, 2H), 6,26 (td, J = 7,2, 15,7, 1H), 6,84 (d, J = 15,6, 1H), 7,13~7,24 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 5,6, 12,4, 1H), 7,53 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

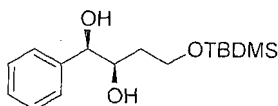
Ejemplo de preparación 281: pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 238, excepto porque se usó (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 279) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (10,8 g, 75~95 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,22 (s, 9H), 2,57 (ddd, J = 1,3, 6,7, 13,5, 2H), 4,22 (t, J = 6,6, 2H), 6,19 (td, J = 7,0, 16,0, 1H), 6,49 (d, J = 16,0, 1H), 7,23~7,26 (m, 1H), 7,31~7,41 (m, 4H).

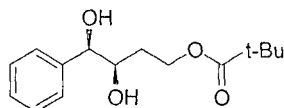
Ejemplo de preparación 282: (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 239, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,10 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,69~1,70 (m, 1H), 1,93~2,07 (m, 1H), 3,51 (d, J = 4,8, 1H), 3,86 (d, J = 3,2, 1H), 3,87 (dd, J = 3,2, 9,2, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 4,01~4,06 (m, 1H), 5,05 (t, J = 4,6, 1H), 7,22~7,26 (m, 1H), 7,31~7,37 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H).

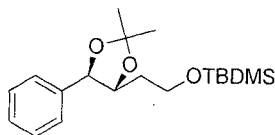
Ejemplo de preparación 283: pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 282, excepto porque se usó pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo (Ejemplo de preparación 281) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (8,7 g, 70~95 %).

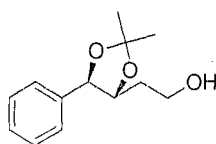
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,18 (s, 9H), 1,65~1,74 (m, 2H), 2,83 (d, J = 2,4, 1H), 2,96 (d, J = 3,2, 1H), 3,74~3,79 (m, 1H), 4,10~4,17 (m, 1H), 4,33 (ddd, J = 4,0, 7,2, 12,6, 1H), 4,49 (d, J = 5,6, 1H), 7,31~7,41 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 284: terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 218, excepto porque se usó (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsiloxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 282) en lugar de (2R,3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 217), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 70-95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,82-1,99 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 2H), 3,95 (dt, J = 3,3, 8,7, 1H), 5,16 (d, J = 8,4, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 285: 2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



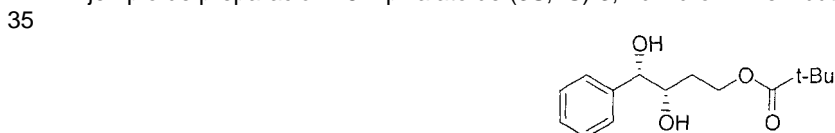
15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 244, excepto porque se usó terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 284) en lugar de (2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 243), para obtener el compuesto del título (1,4 g, 80-95 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,26 (c, J = 3,7, 1H), 3,75-3,90 (m, 2H), 3,94 (td, J = 3,9, 8,5, 1H), 5,23 (d, J = 15,6, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 286: (1S,2S)-4-(terc-butildimetilsiloxi)-1-fenilbutano-1,2-diol



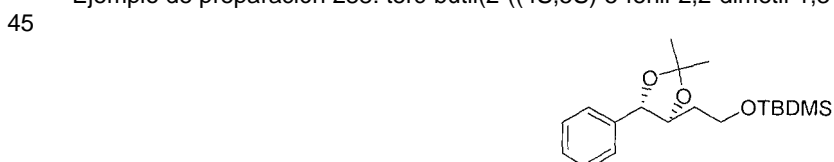
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 242, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70-95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,10 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,69-1,70 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 1H), 3,51 (d, J = 4,8, 1H), 3,86 (d, J = 3,2, 1H), 3,87 (dd, J = 3,2, 9,2, 1H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 5,05 (t, J = 4,6, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 287: pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 286, excepto porque se usó pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enilo (Ejemplo de preparación 281) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (10,4 g, 70-95 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,83 (d, J = 2,4, 1H), 2,96 (d, J = 3,2, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,33 (ddd, J = 4,0, 7,2, 12,6, 1H), 4,49 (d, J = 5,6, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 288: terc-butil(2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



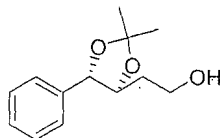
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 284, excepto porque se

usó (1S,2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 286) en lugar de (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 282), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,82~1,99 (m, 2H), 3,68~3,78 (m, 2H), 3,95 (dt, J = 3,3, 8,7, 1H), 5,16 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,27 (m, 1H), 7,31~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 289: 2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

10



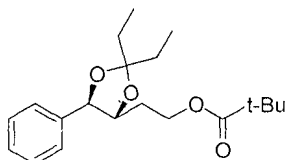
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 285, excepto porque se usó terc-butil(2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 288) en lugar de terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 284), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 80~95 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,92~2,04 (m, 2H), 2,26 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,90 (m, 2H), 3,94 (td, J = 3,9, 8,5, 1H), 5,23 (d, J = 15,6, 1H), 7,22~7,27 (m, 1H), 7,33~7,39 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 290: pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-diethyl-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

20



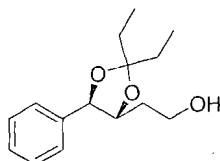
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 264, excepto porque se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (Ejemplo de preparación 283) en lugar de (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 263), para obtener el compuesto del título (1,8 g, 70~95 %).

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, J = 7,4, 3H), 1,08 (t, J = 7,6, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,5, 2H), 1,81~1,89 (m, 2H), 1,91~1,98 (m, 2H), 3,87 (td, J = 5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 4,22~4,28 (m, 1H), 4,58 (d, J = 8,8, 1H), 7,31~7,43 (m, 5H).

30

Ejemplo de preparación 291: pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-diethyl-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

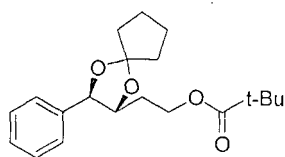


35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 258, excepto porque se usó pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-diethyl-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 290) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 257), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %)

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (t, J = 7,4, 3H), 1,07 (t, J = 7,6, 3H), 1,79 (c, J = 7,5, 2H), 1,83~1,90 (m, 4H), 2,38 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,87 (m, 2H), 3,90~3,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 8,8, 1H), 7,32~7,43 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 292: pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo

45

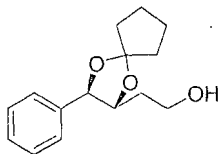


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 290, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,8 g, 60~85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H), 1,67~1,83 (m, 4H), 1,88~2,07 (m, 6H), 3,84 (td, *J* = 6,0, 8,4, 1H), 4,13 (td, *J* = 7,0, 11,1, 1H), 4,24 (td, *J* = 6,4, 11,2, 1H), 4,55 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,31~7,39 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 293: 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etanol

5

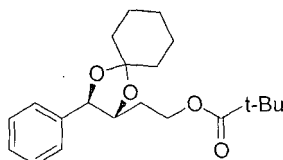


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 291, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 292) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 290), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,81 (m, 4H), 1,87~2,07 (m, 6H), 2,27 (c, *J* = 3,7, 1H), 3,79~3,85 (m, 2H), 3,89~3,92 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,32~7,41 (m, 5H).

15 Ejemplo de preparación 294: pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo



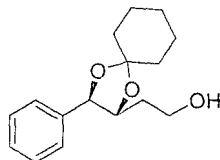
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 292, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,0 g, 60~85 %).

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H), 1,67~1,83 (m, 4H), 1,88~2,07 (m, 6H), 3,84 (td, *J* = 6,0, 8,4, 1H), 4,10~4,17 (m, 1H), 4,21~4,27 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,31~7,39 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 295: 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etanol

25

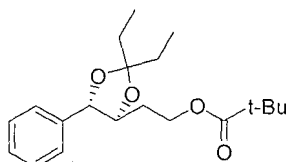


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 293, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 294) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 292), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 80~95 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,83 (m, 4H), 1,87~2,05 (m, 6H), 2,27 (c, *J* = 3,7, 1H), 3,79~3,85 (m, 2H), 3,86~3,91 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,32~7,41 (m, 5H).

35 Ejemplo de preparación 296: pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



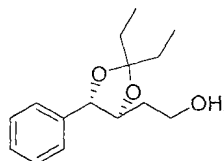
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 290, excepto porque se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (Ejemplo de preparación 287) en lugar de pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (Ejemplo de preparación 283), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70~95 %).

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, *J* = 7,4, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,6, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,76 (c, *J* = 7,5, 2H), 1,81~1,89 (m, 2H), 1,91~1,98 (m, 2H), 3,87 (td, *J* = 5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18 (m, 1H), 4,22~4,28 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,31~7,43 (m, 5H).

45

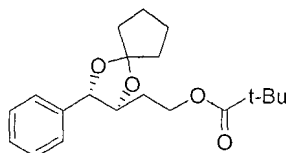
Ejemplo de preparación 297: pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 295, excepto porque se usó pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 296) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 294), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (t, J = 7,4, 3H), 1,07 (t, J = 7,6, 3H), 1,79 (c, J = 7,5, 2H), 1,83~1,90 (m, 4H), 2,38 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,87 (m, 2H), 3,90~3,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 8,8, 1H), 7,32~7,43 (m, 5H).

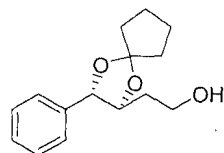
Ejemplo de preparación 298: pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo



15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 296, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60~85 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H), 1,67~1,83 (m, 4H), 1,88~2,07 (m, 6H), 3,84 (td, J = 6,0, 8,4, 1H), 4,13 (td, J = 7,0, 11,1, 1H), 4,24 (td, J = 6,4, 11,2, 1H), 4,55 (d, J = 8,4, 1H), 7,31~7,39 (m, 5H).

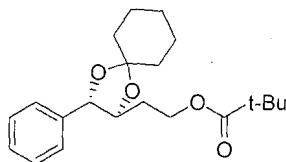
Ejemplo de preparación 299: 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etanol



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 297, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 298) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 296), para obtener el compuesto del título (07 g, 80~95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,81 (m, 4H), 1,87~2,07 (m, 6H), 2,27 (c, J = 3,7, 1H), 3,79~3,85 (m, 2H), 3,89~3,92 (m, 1H), 4,59 (d, J = 8,4, 1H), 7,32~7,41 (m, 5H).

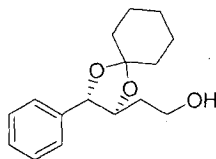
Ejemplo de preparación 300: pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo



35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 298, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60~85 %).

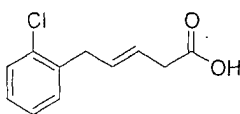
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H), 1,67~1,83 (m, 4H), 1,88~2,07 (m, 6H), 3,84 (td, J = 6,0, 8,4, 1H), 4,10~4,17 (m, 1H), 4,21~4,27 (m, 1H), 4,55 (d, J = 8,4, 1H), 7,31~7,39 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 301: 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



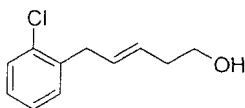
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 299, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 300) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 298), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 80~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71~1,83 (m, 4H), 1,87~2,05 (m, 6H), 2,27 (c, *J* = 3,7, 1H), 3,79~3,85 (m, 2H), 3,86~3,91 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,32~7,41 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 302: ácido (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enoico



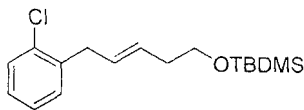
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 235, excepto porque se usó 3-(2-clorofenil)propanal en lugar de hidrocinnamaldehído (6,1 g, 70~90 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,33 (dc, *J* = 1,0, 6,5, 2H), 3,53 (d, *J* = 6,4, 2H), 5,61~5,69 (m, 1H), 5,75~5,82 (m, 1H), 7,16~7,28 (m, 3H), 7,36~7,38 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 303: (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol



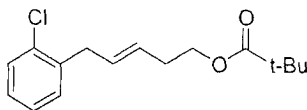
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 236, excepto porque se usó ácido (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enoico (Ejemplo de preparación 302) en lugar de ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico (Ejemplo de preparación 235), para obtener el compuesto del título (4,6 g, 70~90 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,33 (dc, *J* = 1,0, 6,5, 2H), 3,50 (dd, *J* = 1,8, 5,0, 2H), 3,67 (c, *J* = 6,0, 2H), 5,45~5,53 (m, 1H), 5,70~5,77 (m, 1H), 7,15~7,37 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 304: (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano



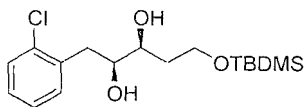
- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 237, excepto porque se usó (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 303) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (4,9 g, 75~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,60 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 2,28 (dc, *J* = 1,0, 6,7, 2H), 3,47 (d, *J* = 6,4, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,8, 2H), 5,49~5,56 (m, 1H), 5,62~5,70 (m, 1H), 7,14~7,36 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 305: pivalato de (E)-5-(2-clorofenil) pent-3-enilo



- 45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 238, excepto porque se usó (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 303) en lugar de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 236), para obtener el compuesto del título (7,2 g, 75~95 %).
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 9H), 2,36 (c, *J* = 6,7, 2H), 3,45 (d, *J* = 6,4, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,6, 2H), 5,43~5,50 (m, 1H), 5,63~5,70 (m, 1H), 7,12~7,35 (m, 4H).

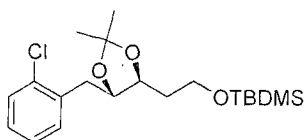
Ejemplo de preparación 306: (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil) pentano-2,3-diol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 239, excepto porque se usó (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 304) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (2,8 g, 90 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,11 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,68~1,77 (m, 1H), 1,87~1,96 (m, 1H), 2,64 (d, J = 6,0, 1H), 2,93 (dd, J = 8,2, 13,4, 1H), 3,07 (dd, J = 4,8, 13,6, 1H), 3,68 (d, J = 3,2, 1H), 3,76~3,96 (m, 4H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 307: (2-(4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano

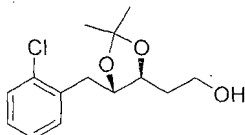
15



- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 240, excepto porque se usó (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 306) en lugar de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 239), para obtener el compuesto del título (3,6 g, 75~90 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,06 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,69 (c, J = 6,5, 2H), 3,05 (dc, J = 5,8, 15,1, 2H), 3,70~3,80 (m, 2H), 3,86~3,93 (m, 1H), 3,97~4,02 (m, 1H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

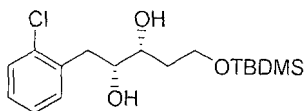
Ejemplo de preparación 308: 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

25



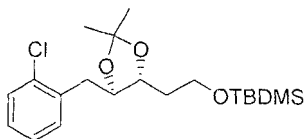
- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 241, excepto porque se usó (2-(4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 307) en lugar de (2-(4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 240), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 80~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50~1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4, 1H), 2,82 (dd, J = 5,8, 13,8, 1H), 3,01 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,86 (dt, J = 3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97 (m, 1H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).
- 35

Ejemplo de preparación 309: (2R,3R)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil) pentano-2,3-diol



- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 242, excepto porque se usó (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 304) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (4,4 g, 90 %).
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,11 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,68~1,77 (m, 1H), 1,87~1,96 (m, 1H), 2,64 (d, J = 6,0, 1H), 2,93 (dd, J = 8,2, 13,4, 1H), 3,07 (dd, J = 4,8, 13,6, 1H), 3,68 (d, J = 3,2, 1H), 3,76~3,96 (m, 4H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

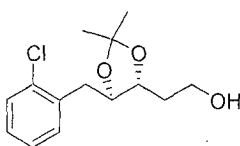
Ejemplo de preparación 310: (2-(4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 307, excepto porque se usó (2R,3R)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 309) en lugar de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil) pentano-2,3-diol (Ejemplo de preparación 306), para obtener el compuesto del título (4,6 g, 70~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,06 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,69 (c, J = 6,5, 2H), 3,05 (dc, J = 5,8, 15,1, 2H), 3,70~3,80 (m, 2H), 3,86~3,93 (m, 1H), 3,97~4,02 (m, 1H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 311: 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

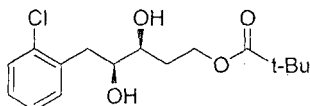


15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 241, excepto porque se usó (2-(4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 307) en lugar de (2-(4S,5S)-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 240), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 80~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50~1,63 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4, 1H), 2,82 (dd, J = 5,8, 13,8, 1H), 3,01 (dd, J = 6,4, 14,0, 1H), 3,72 (c, J = 5,5, 2H), 3,86 (dt, J = 3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97 (m, 1H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 312: pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo

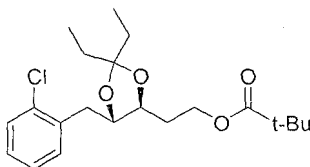
25



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 306, excepto porque se usó pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enilo (Ejemplo de preparación 305) en lugar de (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 304), para obtener el compuesto del título (6,0 g, 70~95 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 9H), 1,85~1,91 (m, 2H), 2,17 (d, J = 6,0, 1H), 2,73 (d, J = 5,2, 1H), 2,91 (dd, J = 8,4, 13,6, 1H), 3,08 (dd, J = 5,6, 13,6, 1H), 3,52~3,55 (m, 1H), 3,77~3,80 (m, 1H), 4,11~4,19 (m, 1H), 4,37~4,41 (m, 1H), 7,18~7,23 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 2,2, 7,0, 1H), 7,36 (dd, J = 1,8, 7,4, 1H).

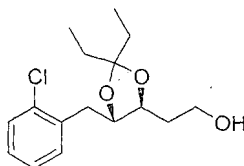
Ejemplo de preparación 313: pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo



40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 246, excepto porque se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (Ejemplo de preparación 312) en lugar de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-fenilpentilo (Ejemplo de preparación 245), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).

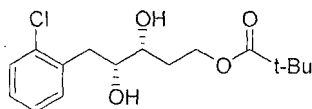
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (t, J = 7,4, 6H), 1,21 (s, 9H), 1,58~1,66 (m, 4H), 1,70~1,77 (m, 2H), 3,06 (d, J = 5,6, 2H), 3,81~3,86 (m, 1H), 3,94~3,99 (m, 1H), 4,15~4,25 (m, 2H), 7,18~7,24 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 314: 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 247, excepto porque se usó pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 313) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 246), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %);
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (dt, J = 2,5, 7,5, 6H), 1,46~1,79 (m, 6H), 2,42 (t, J = 5,6, 1H), 3,01~3,12 (m, 2H), 3,79 (c, J = 5,6, 2H), 3,88~3,93 (m, 1H), 3,98~4,06 (m, 1H), 7,18~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

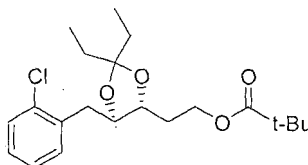
Ejemplo de preparación 315: pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 309, excepto porque se usó pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enilo (Ejemplo de preparación 305) en lugar de (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-eniloxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 304), para obtener el compuesto del título (4,4 g, 70~95 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,11 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,68~1,77 (m, 1H), 1,87~1,96 (m, 1H), 2,64 (d, J = 6,0, 1H), 2,93 (dd, J = 8,2, 13,4, 1H), 3,07 (dd, J = 4,8, 13,6, 1H), 3,68 (d, J = 3,2, 1H), 3,76~3,96 (m, 4H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

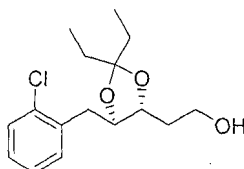
Ejemplo de preparación 316: pivalato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

25



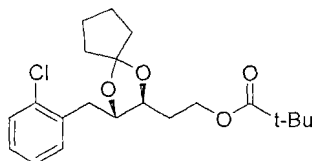
- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 313, excepto porque se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (Ejemplo de preparación 315) en lugar de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)pentilo (Ejemplo de preparación 312), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (t, J = 7,4, 6H), 1,21 (s, 9H), 1,58~1,66 (m, 4H), 1,70~1,77 (m, 2H), 3,06 (d, J = 5,6, 2H), 3,81~3,86 (m, 1H), 3,94~3,99 (m, 1H), 4,15~4,25 (m, 2H), 7,18~7,24 (m, 2H), 7,36~7,38 (m, 2H).

35 Ejemplo de preparación 317: 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



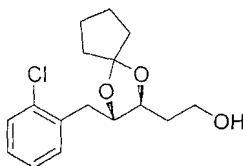
- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 314, excepto porque se usó pivalato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 316) en lugar de pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 313), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %)
 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (dt, J = 2,5, 7,5, 6H), 1,46~1,79 (m, 6H), 2,42 (t, J = 5,6, 1H), 3,01~3,12 (m, 2H), 3,79 (c, J = 5,6, 2H), 3,88~3,93 (m, 1H), 3,98~4,06 (m, 1H), 7,18~7,25 (m, 2H), 7,35~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 318: pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nona-2-il)etilo



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 313, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 60–85 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,64~1,74 (m, 5H), 1,75~1,88 (m, 5H), 3,03~3,11 (m, 2H), 3,81~3,86 (m, 1H), 3,97 (c, J = 6,5, 1H), 4,12~4,22 (m, 2H), 7,18~7,25 (m, 2H); 7,34~7,39 (m, 2H).

10 Ejemplo de preparación 319: 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol

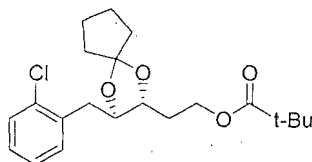


- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 317, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 318) en lugar de pivalato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 316), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80–95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,62~1,74 (m, 6H), 1,75~1,88 (m, 4H), 2,28 (t, J = 5,6, 1H), 3,03~3,12 (m, 2H), 3,78 (c, J = 5,6, 1H), 3,88~3,95 (m, 1H), 3,97~4,06 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,34~7,39 (m, 2H).

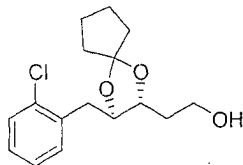
20

Ejemplo de preparación 320: pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 316, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 60–85 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,64~1,74 (m, 5H), 1,75~1,88 (m, 5H), 3,03~3,11 (m, 2H), 3,81~3,86 (m, 1H), 3,97 (c, J = 6,5, 1H), 4,12~4,22 (m, 2H), 7,18~7,25 (m, 2H), 7,34~7,39 (m, 2H).

30 Ejemplo de preparación 321: 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol

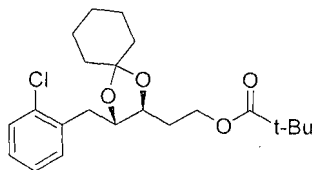


- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 319, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 320) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 318), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 80–95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,62~1,74 (m, 6H), 1,75~1,88 (m, 4H), 2,28 (t, J = 5,6, 1H), 3,03~3,12 (m, 2H), 3,78 (c, J = 5,6, 1H), 3,88~3,95 (m, 1H), 3,97~4,06 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,34~7,39 (m, 2H).

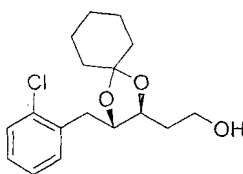
40

Ejemplo de preparación 322: pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 318, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,1 g, 60~85 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,58~1,61 (m, 8H), 1,77 (c, J = 6,8, 2H), 3,07 (d, J = 6,0, 2H), 3,81~3,88 (m, 1H), 3,96~4,01 (m, 1H), 4,16~4,22 (m, 2H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,39 (m, 2H).

10 Ejemplo de preparación 323: 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol

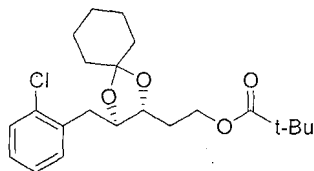


15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 321, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 322) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 320), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,51~1,64 (m, 8H), 1,65~1,74 (m, 2H), 2,59~2,63 (m, 1H), 3,06 (d, J = 6,0, 2H), 3,76~3,78 (m, 2H), 3,89~3,94 (m, 1H), 3,99~4,04 (m, 1H), 7,16~7,24 (m, 2H), 7,35~7,38 (m, 2H).

20

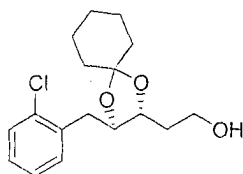
Ejemplo de preparación 324: pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 320, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,5 g, 60~85 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,58~1,61 (m, 8H), 1,77 (c, J = 6,8, 2H), 3,07 (d, J = 6,0, 2H), 3,81~3,88 (m, 1H), 3,96~4,01 (m, 1H), 4,16~4,22 (m, 2H), 7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,39 (m, 2H).

30 Ejemplo de preparación 325: 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol

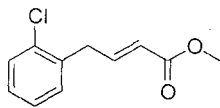


35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 323, excepto porque se usó pivalato de 2-2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 324) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 322), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,51~1,64 (m, 8H), 1,65~1,74 (m, 2H), 2,59~2,63 (m, 1H), 3,06 (d, J = 6,0, 2H), 3,76~3,78 (m, 2H), 3,89~3,94 (m, 1H), 3,99~4,04 (m, 1H), 7,16~7,24 (m, 2H), 7,35~7,38 (m, 2H).

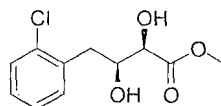
40

Ejemplo de preparación 326: (E)-metil-4-(2-clorofenil)but-2-enoato



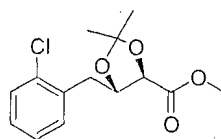
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 259, excepto porque se usó 2-clorofenil acetaldehído en lugar de fenil acetaldehído, para obtener el compuesto del título (5,0 g, 65–85 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,47 (d, J = 6,8, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,79 (d, J = 15,4, 1H), 7,06 (dt, J = 15,4, 6,8, 1H), 7,12–7,28 (m, 4H).

10 Ejemplo de preparación 327: (2R,3S)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxitanoato



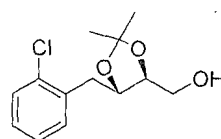
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 260, excepto porque se usó (E)-metil-4-(2-clorofenil)but-2-enoato (Ejemplo de preparación 326) en lugar de (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato (Ejemplo de preparación 259), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 70–95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,08–3,17 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 1,6, 5,2, 1H), 4,28–4,34 (m, 1H), 7,20–7,27 (m, 2H), 7,33–7,36 (m, 1H), 7,39–7,41 (m, 1H).

20 Ejemplo de preparación 328: (4R,5S)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 261, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxitanoato (Ejemplo de preparación 327) en lugar de (2R,3S)-metil-dihidroxi-4-fenilbutanoato (Ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70–95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 7,6, 14,4, 1H), 3,35 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 4,50 (dt, J = 4,0, 7,6, 1H), 7,19–7,26 (m, 2H), 7,36–7,40 (m, 2H).

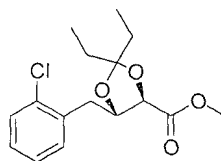
30 Ejemplo de preparación 329: ((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 262, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 328) en lugar de (4R,5S)-metil-5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 261), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70–95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 6H), 1,83 (c, J = 4,3, 1H), 3,06–3,17 (m, 2H), 3,45 (ddd, J = 4,6, 7,4, 12,0, 1H), 3,68 (ddd, J = 3,2, 5,2, 12,0, 1H), 3,91 (ddd, J = 3,3, 4,7, 8,0, 1H), 4,22–4,27 (m, 1H), 7,20–7,26 (m, 2H), 7,35–7,40 (m, 2H).

40

Ejemplo de preparación 330: (4R,5S)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



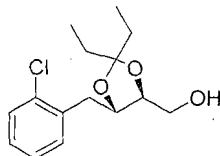
45

- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 263, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxitanoato (Ejemplo de preparación 327) en lugar de (2R,3S)-metil-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato (Ejemplo de preparación 260), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 50–75 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, J = 7,4, 6H), 1,67~1,74 (m, 4H), 3,10 (dd, J = 8,0, 14,4, 1H), 3,35 (dd, J = 4,0, 14,4, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,27 (d, J = 8,4, 1H), 4,42~4,47 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,40 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 331: ((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

5



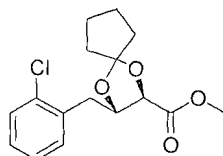
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 329, excepto porque se usó (4R,5S)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 330) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 328), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70~95 %).

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (dt, J = 2,1, 7,5, 6H), 1,62~1,70 (m, 4H), 1,83 (c, J = 4,3, 1H), 3,11 (ddd, J = 6,0, 14,2, 28,0, 2H), 3,44 (ddd, J = 4,8, 7,2, 12,0, 1H), 3,64~3,69 (m, 1H), 3,88 (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).

15

Ejemplo de preparación 332: (2R,3S)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato



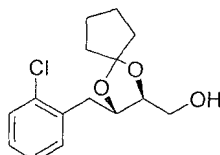
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 330, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8 g, 60~85 %).

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,65~1,80 (m, 5H), 1,89~2,00 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 7,8, 14,2, 1H), 3,32 (dd, J = 4,6, 14,2, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,28 (d, J = 7,2, 1H), 4,41~4,46 (m, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,35~7,40 (m, 2H).

25

Ejemplo de preparación 333: ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metanol



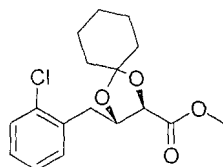
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 331, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 332) en lugar de (4R,5S)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 330), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 70~95 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,69~1,74 (m, 3H), 1,77~1,85 (m, 5H), 3,11 (ddd, J = 6,3, 14,1, 31,3, 2H), 3,42~3,48 (m, 1H), 3,61~3,66 (m, 1H), 3,87~3,91 (m, 1H), 4,19 (c, J = 6,8, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,34~7,40 (m, 2H).

35

Ejemplo de preparación 334: (2R,3S)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carboxilato



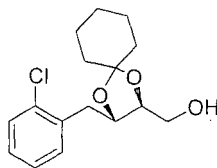
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 332, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (0,5 g, 60~85 %).

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54~1,77 (m, 10H), 3,12 (dd, J = 7,6, 14,4, 1H), 3,32 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 4,46~4,51 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H).

45

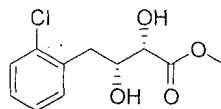
Ejemplo de preparación 335: ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 333, excepto porque se usó (2R,3S)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 334) en lugar de (2R,3S)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 332), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38~1,45 (m, 2H), 1,58~1,63 (m, 8H), 1,84 (c, *J* = 4,3, 1H), 3,11 (ddd, *J* = 7,9, 15,9, 22,1, 2H), 3,43 (ddd, *J* = 4,6, 7,6, 12,1, 1H), 3,66~3,71 (m, 1H), 3,88~3,92 (m, 1H), 4,21~4,26 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 336: (2S,3R)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxitbutanoato

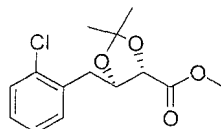
15



- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 269, excepto porque se usó (E)-metil-4-(2-clorofenil)but-2-enoato (Ejemplo de preparación 326) en lugar de (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato (Ejemplo de preparación 259), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,08~3,17 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (dd, *J* = 1,6, 5,2, 1H), 4,28~4,34 (m, 1H), 7,20~7,27 (m, 2H), 7,33~7,36 (m, 1H), 7,39~7,41 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 337: (4S,5R)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

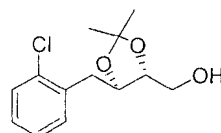
25



- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 328, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxitbutanoato (Ejemplo de preparación 336) en lugar de (2R,3S)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxitbutanoato (Ejemplo de preparación 327), para obtener el compuesto del título (3,4 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, *J* = 4,3, 1H), 2,83 (dd, *J* = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, *J* = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, *J* = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, *J* = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, *J* = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

Ejemplo de preparación 338: ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

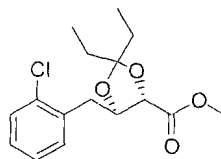
35



- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 335, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 337) en lugar de (2R,3S)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 334), para obtener el compuesto del título (2,7 g, 70~95 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 1,79 (c, *J* = 4,3, 1H), 2,83 (dd, *J* = 6,2, 13,8, 1H), 3,07 (dd, *J* = 6,4, 14,0, 1H), 3,29 (ddd, *J* = 4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54 (ddd, *J* = 2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83 (ddd, *J* = 3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,1, 1H), 7,22~7,32 (m, 5H).

45

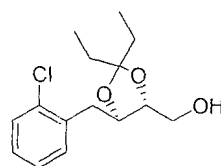
Ejemplo de preparación 339: (4S,5R)-metil-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 330, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato (Ejemplo de preparación 336) en lugar de (2R,3S)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-4-butanoato (Ejemplo de preparación 327), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 50~75 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, J = 7,4, 6H), 1,67~1,74 (m, 4H), 3,10 (dd, J = 8,0, 14,4, 1H), 3,35 (dd, J = 4,0, 14,4, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,27 (d, J = 8,4, 1H), 4,42~4,47 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,40 (m, 2H).

10

Ejemplo de preparación 340: ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

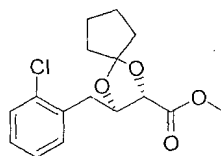


15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 338, excepto porque se usó (4S,5R)-metil-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 339) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 337), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 70~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (dt, J = 2,1, 7,5, 6H), 1,62~1,70 (m, 4H), 1,83 (c, J = 4,3, 1H), 3,11 (ddd, J = 6,0, 14,2, 28,0, 2H), 3,44 (ddd, J = 4,8, 7,2, 12,0, 1H), 3,64~3,69 (m, 1H), 3,88 (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).

20

Ejemplo de preparación 341: (2S,3R)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



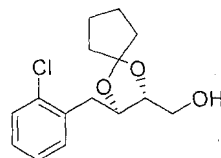
25

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 339, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,5 g, 60~85 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,65~1,80 (m, 5H), 1,89~2,00 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 7,8, 14,2, 1H), 3,32 (dd, J = 4,6, 14,2, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,28 (d, J = 7,2, 1H), 4,41~4,46 (m, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,35~7,40 (m, 2H).

30

Ejemplo de preparación 342: ((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



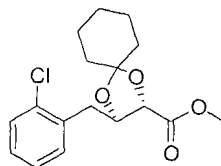
35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 340, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 341) en lugar de (4S,5R)-metil-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 339), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 70~95 %)

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,69~1,74 (m, 3H), 1,77~1,85 (m, 5H), 3,11 (ddd, J = 6,3, 14,1, 31,3, 2H), 3,42~3,48 (m, 1H), 3,61~3,66 (m, 1H), 3,87~3,91 (m, 1H), 4,19 (c, J = 6,8, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,34~7,40 (m, 2H).

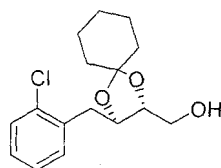
40

Ejemplo de preparación 343: (2S,3R)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



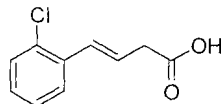
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 341, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (0,9 g, 60~85 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54~1,77 (m, 10H), 3,12 (dd, J = 7,6, 14,4, 1H), 3,32 (dd, J = 4,4, 14,4, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,30 (d, J = 7,6, 1H), 4,46~4,51 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H).

10 Ejemplo de preparación 344: ((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



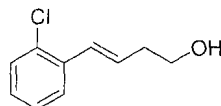
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 342, excepto porque se usó (2S,3R)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 343) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Ejemplo de preparación 341), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,38~1,45 (m, 2H), 1,58~1,63 (m, 8H), 1,84 (c, J = 4,3, 1H), 3,11 (ddd, J = 7,9, 15,9, 22,1, 2H), 3,43 (ddd, J = 4,6, 7,6, 12,1, 1H), 3,66~3,71 (m, 1H), 3,88~3,92 (m, 1H), 4,21~4,26 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H).
- 20

Ejemplo de preparación 345: ácido (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enoico



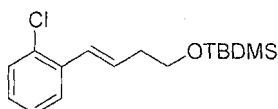
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 278, excepto porque se usó 2-(2-clorofenil)acetaldehído en lugar de fenilacetaldehído, para obtener el compuesto del título (4,0 g, 55~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,39 (d, J = 8,8, 2H), 6,31 (td, J = 7,9, 14,8, 1H), 6,94 (d, J = 16, 1H), 7,17~7,45 (m, 3H), 7,56~7,59 (m, 1H).
- 30

Ejemplo de preparación 346: (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 279, excepto porque se usó ácido (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enoico (Ejemplo de preparación 345) en lugar del ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico (Ejemplo de preparación 278), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 55~80 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,55 (ddd, J = 4,1, 11,9, 21,5, 2H), 3,82 (t, J = 5,8, 2H), 6,24 (td, J = 7,2, 15,7, 1H), 6,87 (d, J = 14,8, 1H), 7,12~7,25 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 1,2, 8,0, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 9,2, 1H).
- 40

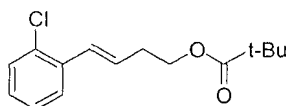
Ejemplo de preparación 347: (E)-terc-butil-dimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano



- 45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 280, excepto porque se usó (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 346) en lugar de (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 279), para obtener el compuesto del título (1,1 g, 80~98 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,07 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,4, 9H), 2,51 (c, *J* = 4,5, 2H), 3,78 (t, *J* = 6,6, 2H), 6,26 (td, *J* = 7,2, 15,7, 1H), 6,84 (d, *J* = 15,6, 1H), 7,13~7,24 (m, 3H), 7,36 (dd, *J* = 5,6, 12,4, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,4, 7,8, 1H).

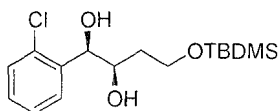
- 5 Ejemplo de preparación 348: pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo



- 10 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 281, excepto porque se usó (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 346) en lugar de (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Ejemplo de preparación 279), para obtener el compuesto del título (3,5 g, 75~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 2,55~2,64 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 6,4, 2H), 6,18 (td, *J* = 7,9, 14,8, 1H), 6,86 (d, *J* = 16,0, 1H), 7,22~7,26 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 3,6, 10,8, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,6, 7,6, 1H).

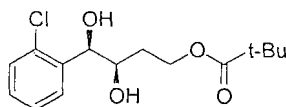
- 15 Ejemplo de preparación 349: (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsiloxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol



- 20 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 282, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(4-2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 347) en lugar de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 237), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,10 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,69~1,70 (m, 1H), 1,93~2,07 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 4,8, 1H), 3,86 (d, *J* = 3,2, 1H), 3,87 (dd, *J* = 3,2, 9,2, 1H), 3,91~3,96 (m, 1H), 4,01~4,06 (m, 1H), 5,05 (t, *J* = 4,6, 1H), 7,22~7,26 (m, 1H), 7,31~7,37 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 1,2, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 350: pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo

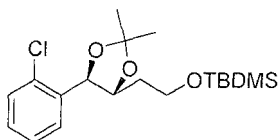


- 30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 349, excepto porque se usó pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo (Ejemplo de preparación 348) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 347), para obtener el compuesto del título (3,2 g, 70~95 %).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (d, 9H), 1,76~1,84 (m, 1H), 1,90~1,98 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 4,4, 1H), 2,86 (d, *J* = 5,2, 1H), 3,84~3,90 (m, 1H), 4,14~4,21 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 5,05 (t, *J* = 5,0, 1H), 7,23~7,39 (m, 3H), 7,54 (dd, *J* = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 351: terc-butil(2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano

40

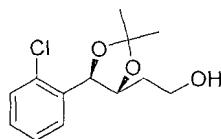


- 45 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 284, excepto porque se usó (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsiloxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 349) en lugar de (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsiloxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 282), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,82~1,99 (m, 2H), 3,68~3,78 (m, 2H), 3,95 (dt, *J* = 3,3, 8,7, 1H), 5,16 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,21 ~7,27 (m, 1H), 7,31~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 1,6, 7,6, 1H).

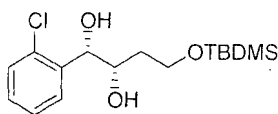
50

Ejemplo de preparación 352: 2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



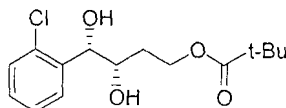
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 285, excepto porque se usó terc-butil(2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 351) en lugar de terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 284), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 80~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,92~2,04 (m, 2H), 2,26 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,90 (m, 2H), 3,94 (td, J = 3,9, 8,5, 1H), 5,23 (d, J = 15,6, 1H), 7,22~7,27 (m, 1H), 7,33~7,39 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 353: (1S,2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol



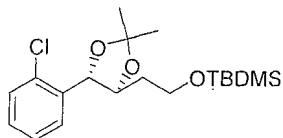
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 286, excepto porque se usó (E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 347) en lugar de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 280), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 9H), 1,76~1,84 (m, 1H), 1,90~1,98 (m, 1H), 2,70 (d, J = 4,4, 1H), 2,86 (d, J = 5,2, 1H), 3,84~3,90 (m, 1H), 4,14~4,21 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 5,05 (t, J = 5,0, 1H), 7,23~7,39 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 354: pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo



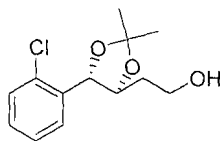
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 353, excepto porque se usó pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enilo (Ejemplo de preparación 348) en lugar de ((E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-eniloxi)silano (Ejemplo de preparación 347), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 70~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 9H), 1,76~1,84 (m, 1H), 1,90~1,98 (m, 1H), 2,70 (d, J = 4,4, 1H), 2,86 (d, J = 5,2, 1H), 3,84~3,90 (m, 1H), 4,14~4,21 (m, 1H), 4,35~4,41 (m, 1H), 5,05 (t, J = 5,0, 1H), 7,23~7,39 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

35 Ejemplo de preparación 355: terc-butil(2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano



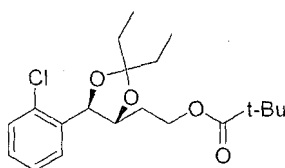
- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 351, excepto porque se usó (1S,2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 353) en lugar de (1R,2R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 349), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,82~1,99 (m, 2H), 3,68~3,78 (m, 2H), 3,95 (dt, J = 3,3, 8,7, 1H), 5,16 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,27 (m, 1H), 7,31~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 356: 2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-etanol



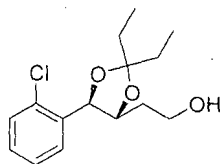
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 352, excepto porque se usó terc-butil(2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 355) en lugar de terc-butil(2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)dimetilsilano (Ejemplo de preparación 351), para obtener el compuesto del título (0,3 g, 80~95 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,92~2,04 (m, 2H), 2,26 (c, J = 3,7, 1H), 3,75~3,90 (m, 2H), 3,94 (td, J = 3,9, 8,5, 1H), 5,23 (d, J = 15,6, 1H), 7,22~7,27 (m, 1H), 7,33~7,39 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6, 1H).

Ejemplo de preparación 357: pivalato de 2-((4R,2R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo



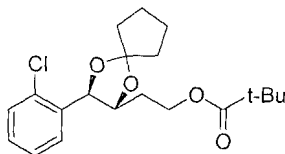
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 290, excepto porque se usó pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (Ejemplo de preparación 350) en lugar de pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutilo (Ejemplo de preparación 283), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~95 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 358: pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo



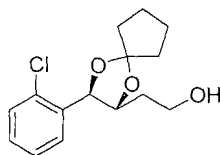
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 291, excepto porque se usó pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 357) en lugar de pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 290), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 80~95 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (t, J = 7,4, 3H), 1,08 (t, J = 7,4, 3H), 1,80 (c, J = 7,5, 2H), 1,86~1,91 (m, 2H), 1,96~2,00 (m, 2H), 2,37 (c, J = 3,7, 1H), 3,76~3,95 (m, 3H), 5,23 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,27 (m, 1H), 7,32~7,39 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 1,8, 7,8, 1H).

35 Ejemplo de preparación 359: pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo



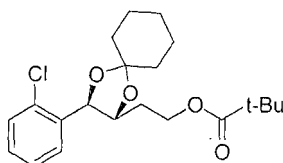
- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 357, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,8 g, 60~85 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s, 9H), 1,58~2,02 (m, 10H), 3,86 (ddd, J = 3,8, 8,2, 8,2, 1H), 4,11~4,28 (m, 2H), 5,13 (d, J = 8,0, 1H), 7,20~7,39 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,6, 8,0, 1H).

Ejemplo de preparación 360: 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol



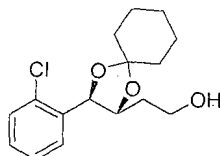
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 358, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 359) en lugar de pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 357), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 80~95 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,72~1,90 (m, 4H), 1,93~1,98 (m, 6H), 2,28 (c, J = 3,7, 1H), 3,76~3,93 (m, 3H), 5,18 (d, J = 8,0, 1H), 7,24~7,29 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,8, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 361: pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo



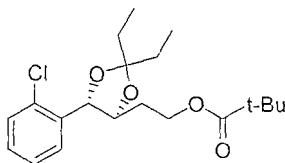
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 359, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (1,0 g, 60~85 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,70~1,94 (m, 10H), 2,06~2,09 (m, 2H), 3,86 (dt, J = 3,5, 8,5, 1H), 4,16~4,26 (m, 2H), 5,18 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 362: 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



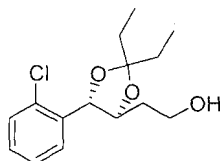
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 360, excepto porque se usó pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 361) en lugar de pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 359), para obtener el compuesto del título (0,6 g, 80~95 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42~1,50 (m, 2H), 1,63~1,77 (m, 5H), 1,82~1,89 (m, 5H), 2,41 (c, J = 3,9, 1H), 3,78~3,96 (m, 3H), 5,25 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 363: pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 357, excepto porque se usó pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (Ejemplo de preparación 354) en lugar de pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-clorofenil)butilo (Ejemplo de preparación 350), para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70~95 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,76 (c, J = 7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

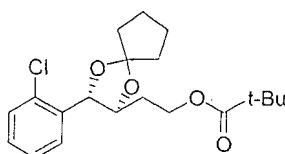
Ejemplo de preparación 364: 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 358, excepto porque se usó pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 363) en lugar de pivalato de 2-((4R,5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo (Ejemplo de preparación 357), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 80~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (t, J = 7,4, 3H), 1,08 (t, J = 7,4, 3H), 1,80 (c, J = 7,5, 2H), 1,86~1,91 (m, 2H), 1,96~2,00 (m, 2H), 2,37 (c, J = 3,7, 1H), 3,76~3,95 (m, 3H), 5,23 (d, J = 8,4, 1H), 7,25~7,27 (m, 1H), 7,32~7,39 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 1,8, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 365: pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo

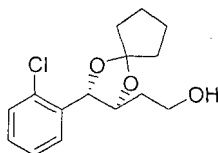


15

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 363, excepto porque se usó ciclopentanona en lugar de 3-pentanona, para obtener el compuesto del título (0,6 g, 60~85 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s, 9H), 1,58~2,02 (m, 10H), 3,86 (ddd, J = 3,8, 8,2, 8,2, 1H), 4,11~4,28 (m, 2H), 5,13 (d, J = 8,0, 1H), 7,20~7,39 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,6, 8,0, 1H).

Ejemplo de preparación 366: 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol

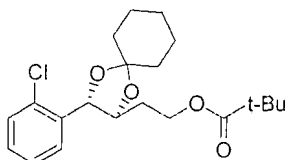


25

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 364, excepto porque 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 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,72 ~1,90 (m, 4H), 1,93~1,98 (m, 6H), 2,28 (c, J = 3,7, 1H), 3,76~3,93 (m, 3H), 5,18 (d, J = 8,0, 1H), 7,24 ~7,29 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,8, 7,8, 1H).

Ejemplo de preparación 367: pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo

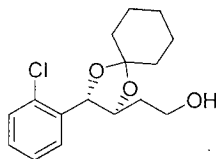


35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 366, excepto porque se usó ciclohexanona en lugar de ciclopentanona, para obtener el compuesto del título (0,7 g, 60~85 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 1,701,94 (m, 10H), 2,06~2,09 (m, 2H), 3,86 (dt, J = 3,5, 8,5, 1H), 4,16~4,26 (m, 2H), 5,18 (d, J = 8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

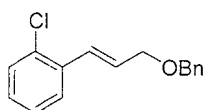
Ejemplo de preparación 368: 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 366, excepto porque se usó pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 367) en lugar de pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo (Ejemplo de preparación 365), para obtener el compuesto del título (0,4 g, 80~95 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42~1,50 (m, 2H), 1,63~1,77 (m, 5H), 1,82~1,89 (m, 5H), 2,41 (c, J = 3,9, 1H), 3,78~3,96 (m, 3H), 5,25 (d, J = 8,4, 1H), 7,21~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 1,4, 7,8, 1H).

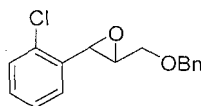
Ejemplo de preparación 369: (E)-1-(3(benciloxi)prop-1-enil)2-clorobenceno



- 15 A una solución de (E)-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ol (Ejemplo de preparación 1, 5,3 g, 31,6 mmol) en THF se le añadieron NaH (60 % en aceite mineral, 0,91 g, 37,7 mmol) y bromuro de bencilo (4,12 ml, 34,8 mmol), a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por CCF mostró un consumo completo de SM. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (4,94 g, 70~90 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (dd, J = 7,76, 2, 1H), 7,42~7,13 (m, 3H), 7,05 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,37~6,30 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 6, 1,6, 2H).

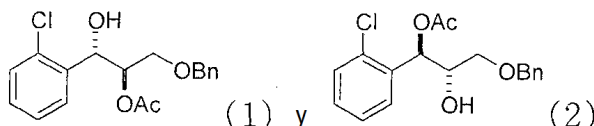
- 25 Ejemplo de preparación 370: (±)-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano



- 30 A una solución de (E)-1-(3-(benciloxi)prop-1-enil)-2-clorobenceno (Ejemplo de preparación 369, 4,94 g, 22 mmol) en CH₂Cl₂ (110 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (70~75 %, 8 g, 33 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El análisis por CCF mostró un consumo completo de SM. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃, H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (4,3 g, 60~80 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42~7,24 (m, 9H), 4,68 (d, J = 14,8, 2H), 4,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,69~3,64 (m, 1H), 3,14 (ct, J = 2,4 Hz, 1H).

- 40 Ejemplo de preparación 371: (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxi)propilo y acetato de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxi)propan-2-ilo

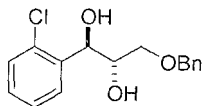


- 45 A una solución de (±)-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano (Ejemplo de preparación 370, 4,3 g, 15,6 mmol) en ácido acético (78 ml) se le añadió nitrato de amonio y cerio (1,71 g, 3,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El análisis por CCF mostró un consumo completo de SM. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ a pH 7 a 0 °C, después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de sílice para producir el compuesto del título (1) (1,2 g, 23 %). (2) (1,8 g, 34 %).
- 50

(1) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55~7,22 (m, 9H), 5,41 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5,33~5,29 (m, 1H), 4,61~4,47 (m, 2H), 3,70~3,63 (m, 2H, -OH), 2,09 (s, 3H).

5 (2) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46~7,24 (m, 9H), 6,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,24~4,22 (m, 1H), 3,67~3,55 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 5,2 Hz, -OH), 2,10 (s, 3H).

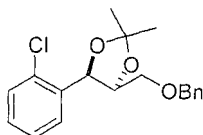
Ejemplo de preparación 372: (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (mezcla Anti)



10 A una solución de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxipropilo y acetato de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropano-2-ilo (Ejemplo de preparación 371, 3 g, 8,9 mmol) en MeOH (36 ml) y H₂O (4 ml) se le añadió K₂CO₃ (3,69 g, 26,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C. El análisis por CCF mostró un consumo completo de SM. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O a 0 °C, después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de sílice para producir el compuesto del título (2,4 g, 80~95 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,35~7,19 (m, 8H), 5,28 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,18~4,13 (m, 1H), 3,55~3,42 (m, 3H, -OH), 3,02 (d, *J* = 5,2 Hz, -OH).

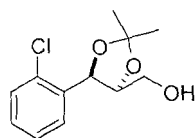
20 Ejemplo de preparación 373: (±)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



25 A una solución de (±)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 372, 2,4 g, 8,2 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (15,2 g, 0,08 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (8,4 ml, 9,84 mmol) a 0 °C de forma secuencial. La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El análisis por CCF mostró un consumo completo de SM. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2,2 g, 75~90 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,35~7,16 (m, 8H), 5,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,83~4,78 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 3,14~3,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

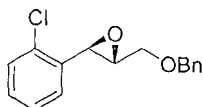
35 Ejemplo de preparación 374: 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ol (mezcla SR y RS)



40 A una solución de (±)-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. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (g). El análisis por CCF mostró un consumo completo de SM. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y después se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,5 g, 80~95 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,35~7,16 (m, 8H), 5,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,83~4,78 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 3,14~3,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 375: (2R,3R)-2-(benciloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano

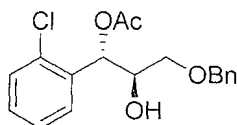


50

A una solución 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- β -*D*-eritro-2,3-hexodiolo-2,6-piranos (5,76 g, 22,30 mmol) en ACN-DMM (3:1, v/v) (185 ml) se le añadió tampón (K_2CO_3 0,2 M-AcOH en EDTA ac. 4×10^{-4} M, tampón pH = 8,0) (185 ml) y Bu_4NHSO_4 (0,26 g, 0,75 mmol). Después de que la mezcla se enfriase a 0 °C, se añadieron una solución de Oxone (15,76 g, 25,64 mmol) en EDTA ac. 4×10^{-4} M (100 ml) y una solución de K_2CO_3 (13,6 g, 98,47 mmol) en H_2O (100 ml) gota a gota por separado durante un período de 3,5 h a través de una bomba de jeringa a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O y después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H_2O después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2,9 g, 50–65 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,14 (ct, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,69–3,64 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 11,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 14,8, 2H$), 7,42–7,24 (m, 9H).

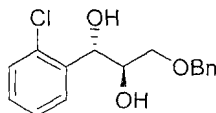
Ejemplo de preparación 376: acetato de (1*S*,2*R*)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo



A una solución de (2*R*,3*R*)-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 amonio y cerio (1,15 g, 2,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El análisis por CCF mostró un consumo completo de SM. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ a pH 7 a 0 °C después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H_2O , después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,2 g, 30–50 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,10 (s, 3H), 2,52 (d, $J = 5,2$ Hz, -OH), 3,67–3,55 (m, 2H), 4,24–4,22 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 6,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46–7,24 (m, 9H).

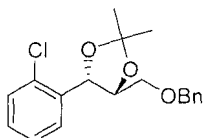
Ejemplo de preparación 377: (1*S*,2*R*)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol



A una solución de acetato de (1*S*,2*R*)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-propilo (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. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C. El análisis por CCF mostró un consumo completo de SM. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O a 0 °C después se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H_2O , después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna de sílice para producir el compuesto del título (1,0 g, 80–100 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,02 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,55–3,42 (m, 3H, -OH), 4,18–4,13 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,35–7,19 (m, 8H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H).

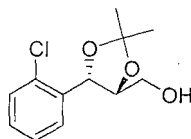
Ejemplo de preparación 378: (4*R*,5*S*)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 373, excepto porque se usó (1*S*,2*R*)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Ejemplo de preparación 377) en lugar de que (\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 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14 a 3,6 (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).

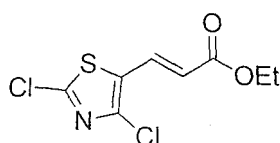
Ejemplo de preparación 379: ((4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 374, excepto porque 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 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

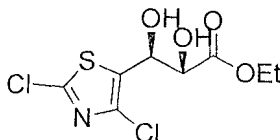
Ejemplo de preparación 380: 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



15 A una solución agitada de 2,4-diclorotiazol-5-carbadehído (5,0 g, 27,5 mmol) en THF (200 ml) se le añadieron trietilfosonoacetato (6,6 ml, 32,9 mmol) e hidróxido de litio (0,79 ml, 32,9 mmol), tamiz molecular 4A 5 g a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (6,1 g, 80~95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,22 (c, *J* = 12,5, 3H), 4,23 (c, *J* = 7,0, 2H), 6,54 (d, *J* = 16, 1H), 7,54 (d, *J* = 16, 1H).

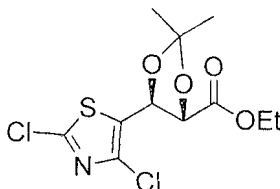
Ejemplo de preparación 381: 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3S)-etilo



25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de (E)-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 %);

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,22 (c, *J* = 12,5, 3H), 4,18 (c, *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).

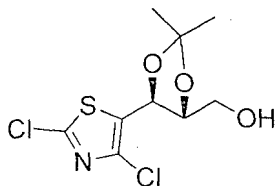
35 Ejemplo de preparación 382: 5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5S)-etilo



40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 26, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 381) en lugar de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 25), para obtener el compuesto del título (0,13 g, 65~80 %).

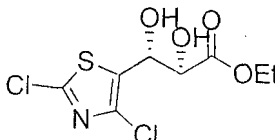
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,20 (t, *J* = 7,2, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,66 (d, *J* = 6,8, 1H), 5,44 (d, *J* = 6,8, 1H).

Ejemplo de preparación 383: ((4R,5S)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



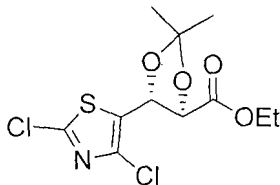
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 27, excepto porque se usó (4S,5S)-etil-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 382) en lugar de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 26), para obtener el compuesto del título (0,05 g, 50~70 %).
 10 RMN ¹H (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).

Ejemplo de preparación 384: 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3R)-etilo



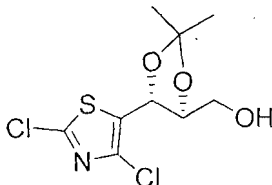
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 381, excepto porque se usó (DHQ)₂-PHAL en lugar de (DHQD)₂-PHAL, para obtener el compuesto del título (3,9 g, 50~70 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,22 (c, J = 12,5, 3H), 4,18 (c, J = 7,0, 2H), 4,20 (dd, 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: 5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo



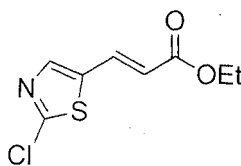
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 382, excepto porque se usó 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3R)-etilo (Ejemplo de preparación 384) en lugar de 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (0,13 g, 65~80 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 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).

Ejemplo de preparación 386: ((4S,5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 383, excepto porque se usó 5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 385) en lugar de 5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5S)-etilo (Ejemplo de preparación 382), para obtener el compuesto del título (0,05 g, 50~70 %).
 40 RMN ¹H (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).

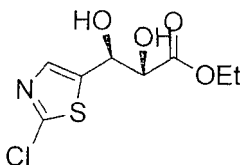
Ejemplo de preparación 387: 3-(2-clorotiazol-5-il)acrilato de (E)-etilo



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 380, excepto porque se usó 2-clorotiazol-5-carbadehído en lugar de 2,4-diclorotiazol-5-carbadehído, para obtener el compuesto del título (4,7 g, 80~95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,25 (t, J = 7,0, 3H), 4,19 (c, J = 7,2, 2H), 6,40 (d, J = 16, 1H), 7,81 (d, J = 16, 1H), 8,11 (s, 1H).

10

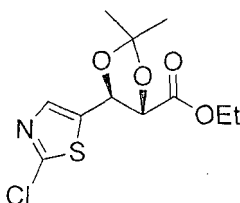
Ejemplo de preparación 388: (2S,3S)-etil-3-(2-clorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 381, excepto porque se usó 3-(2-clorotiazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 387) en lugar de 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 380), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 50~70 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,20 (t, J = 7,0, 3H), 4,12 (c, J = 7,2, 2H), 5,18 (d, J = 1,6 1H.), 5,87 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,63 (s, 1H).

20

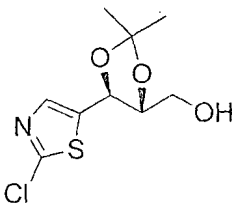
Ejemplo de preparación 389: (4S,5S)-etil-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 382, excepto porque se usó 3-(2-clorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 388) en lugar de 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (3S,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (1,0 g, 65~80 %).

- 30 RMN ¹H (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

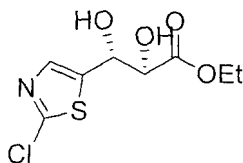


35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 386, excepto porque se usó 5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5S)-etilo (Ejemplo de preparación 389) en lugar de 5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (0,84 g, 70~90 %).

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,40 (d, J = 2,0, 6H), 3,59 (c, 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).

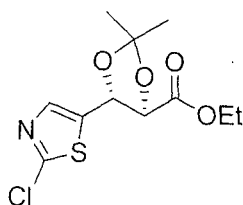
Ejemplo de preparación 391: 3-(2-clorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2R,3R)-etilo



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 384, excepto porque se usó (E)-etil-3-(2-clorotiazol-5-il)acrilato (Ejemplo de preparación 387) en lugar de 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 380), para obtener el compuesto del título (3,9 g, 50~70 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,20 (t, J = 7,0, 3H), 4,12 (c, J = 7,2, 2H), 5,18 (d, J = 1,6, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,63 (s, 1H).

10

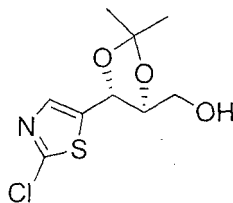
Ejemplo de preparación 392: (4R,5R)-etil-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 382, excepto porque se usó (2R,3R)-etil-3-(2-clorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 391) en lugar de 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (0,73 g, 65~80 %).
 RMN ¹H (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).

20

Ejemplo de preparación 393: (4S,5R)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

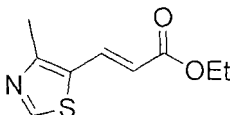


25

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 386, excepto porque se usó (4R,5R)-etil-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 392) en lugar de 5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (0,60 g, 70~90 %).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,40 (d, J = 2,0, 6H), 3,59 (c, 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)-etil-3-(4-metiltiazol-5-il)acrilato

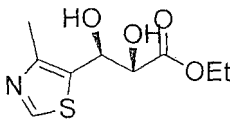


35

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 380, excepto porque se usó 4-metiltiazol-5-carbadehído en lugar de 2,4-diclorotiazol-5-carbadehído, para obtener el compuesto del título (15 g, 80-95 %).

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,25 (t, J = 7,0, 3H), 1,45 (s 3H), 4,19 (c, J = 7,0, 2H), 6,12 (d, J = 16, 1H), 7,77 (d, J = 16, 1H), 9,09 (s, 1H).

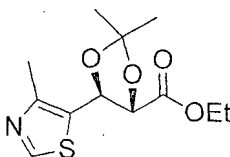
Ejemplo de preparación 395: (2S,3S)-etil-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato



- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 2, excepto porque se usó (E)-etil-3-(4-metiltiazol-5-il)acrilato (Ejemplo de preparación 394) en lugar de (E)-etil-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato (Ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (4,0g, 50~70 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 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).

10

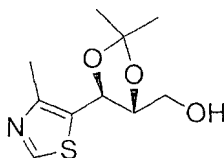
Ejemplo de preparación 396: (4S,5S)-etil-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 382, excepto porque se usó (2S,3S)-etil-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 395) en lugar de 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título, 55~70 %).
RMN ¹H (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 (c, J = 7,0 2H), 4,40 (d, J = 14,0, 1H), 5,53 (d, J = 7,2, 1H), 9,01 (s, 1H).

20

Ejemplo de preparación 397: (4R,5S)-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

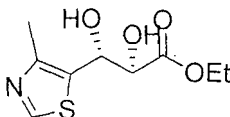


25

- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 386, excepto porque se usó (4S,5S)-etil-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 396) en lugar de 5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70~90 %).
RMN ¹H (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).

30

Ejemplo de preparación 398: (2R,3R)-etil-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato

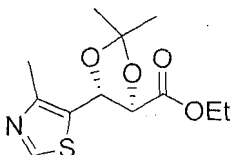


35

- Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 384, excepto porque se usó (E)-etil-3-(4-metiltiazol-5-il)acrilato (Ejemplo de preparación 394) en lugar de (E)-etil-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato (Ejemplo de preparación 380), para obtener el compuesto del título (6,0 g, 50~70 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 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).

40

Ejemplo de preparación 399: (4R,5R)-etil-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

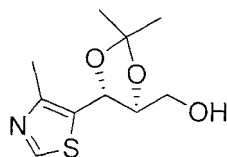


45

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 382, excepto porque se usó (2R,3R)-etil-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato (Ejemplo de preparación 398) en lugar de 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de (2S,3S)-etil (Ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (5,0 g, 65~80 %).

RMN ¹H (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 (c, J = 7,0 2H), 4,40 (d, J = 14,0, 1H), 5,53 (d, J = 7,2, 1H), 9,01 (s, 1H).

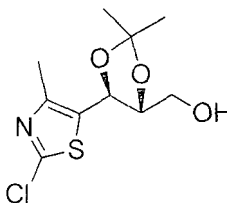
Ejemplo de preparación 400: (4R,5R)-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 386, excepto porque se usó (4R,5R)-etil-5-(4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 399) en lugar de (4R,5R)-etil-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (4,1 g, 70~90 %).

RMN ¹H (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).

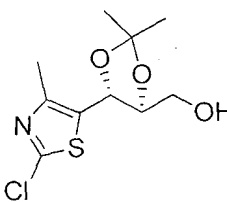
Ejemplo de preparación 401: (4R,5S)-etil-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



A una solución agitada 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 añadieron n-butilitio (14,3 ml, 35,7 mmol) y CCl₄ (4,1 ml, 42,8 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2,8 g, 70~90 %).

RMN ¹H (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).

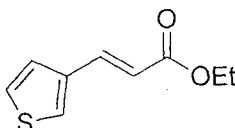
Ejemplo de preparación 402: (4S,5R)-etil-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 401, excepto porque 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, 70~90 %).

RMN ¹H (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).

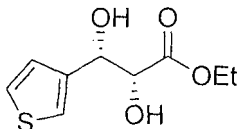
Ejemplo de preparación 403: 3-(tiofen-3-il)acrilato de (E)-etil



A una solución agitada de trietilfosonoacetato (5,36 ml, 26,7 mmol) en THF (40 ml) se le añadió a t-BuOK (3 g, 26,7 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después, se añadió tiofeno-3-carbaldehído (3 g, 26,7 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. El producto se inactivó con una solución de HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo en agua. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,9 g, 70–90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34 (t, J = 7,2, 3H), 4,26 (c, 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).

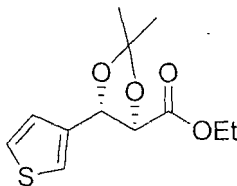
Ejemplo de preparación 404: 2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de (2R,3S)-etilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 384, excepto porque se usó 3-(tiofen-3-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 403) en lugar de (E)-etil-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)acrilato (Ejemplo de preparación 380), para obtener el compuesto del título (6,0 g, 60–80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34 (t, J = 7,2, 3H), 4,26 (c, 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).

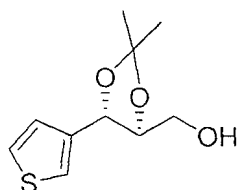
Ejemplo de preparación 405: 2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 382, excepto porque se usó 2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 404) en lugar de 3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de (2S,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 381), para obtener el compuesto del título (3,0 g, 65–80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (t, J = 7,1, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,16 (c, 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).

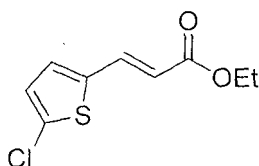
Ejemplo de preparación 406: ((4S,5S)-2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 386, excepto porque se usó 2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 405) en lugar de (4R,5R)-etil-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Ejemplo de preparación 385), para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70–90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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)

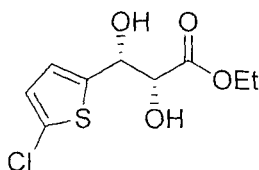
Ejemplo de preparación 407: 3-(5-clorotiofen-2-il)acrilato de (E)-etilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 403, excepto porque se usó 5-clorotiofeno-2-carbaldehído en lugar de tiofeno-3-carbaldehído, para obtener el compuesto del título (4,0 g, 70-90 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,36 (t, J = 7,2, 3H), 4,20 (c, J = 7,2, 2H), 6,13 (d, J = 15,6, 1H), 6,89 (d, J = 4, 1H), 7,65 (d, J = 15,6, 1H), 7,83 (d, J = 4,2, 1H).

Ejemplo de preparación 408: 2,3-dihidroxi-3-(5-clorotiofen-2-il)propanoato de (2R,3S)-etilo

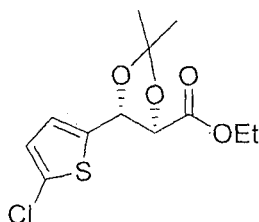


10

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 404, excepto porque se usó 3-(5-clorotiofen-2-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 407) en lugar de 3-(tiofen-3-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 403), para obtener el compuesto del título (2,8 g, 60-80 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34 (t, J = 7,2, 3H), 2,76 (d, J = 8,4, 1H), 3,32 (d, J = 5,6, 1H), 4,33 (c, J = 7,2 2H), 4,4 (dd, J = 2,4 J = 5,2 1H), 5,16 (dd, J = 2 J = 8, 1H), 6,82 (d, J = 4, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8 J = 3,6, 1H).

Ejemplo de preparación 409: 2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo



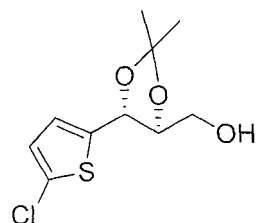
20

Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 405, excepto porque se usó 2,3-dihidroxi-3-(5-clorotiofen-2-il)propanoato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 408) en lugar de 2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 404), para obtener el compuesto del título (0,85 g, 65-80 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,31 (t, J = 7,2 3H), 1,54 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,29-4,36 (m, 2H), 4,42 (d, J = 7,2 1H), 5,29 (d, J = 7,2 1H), 6,81 (c, J = 4 1H), 6,88 (d, J = 3,2 1H).

Ejemplo de preparación 410: ((4S,5S)-2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol

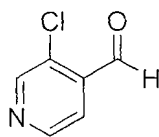
30



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 406, excepto porque se usó 2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 409) en lugar de 2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 405), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70-90 %).

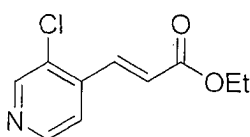
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,54-3,79 (m, 2H), 4,28-4,42 (m, 1H), 5,17 (d, J = 7,2, 1H), 6,47 (d, J = 6,1, 1H), 6,51 (d, J = 6,1, 1H).

40 Ejemplo de preparación 411: 3-cloroisonicotinaldehído



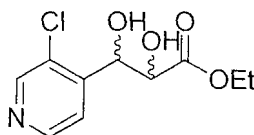
- A un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadió LDA (11 ml, 22,02 mmol) a 3-cloropiridina (1 g, 8,80 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1-2 horas. Después, se añadió DMF (822 μl , 10,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron EA (acetato de etilo) y agua a la mezcla de reacción y después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con el disolvente orgánico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,33 g, 30-65 %).
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 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: 3-(3-cloropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo



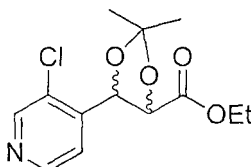
- 15 Se disolvió 3-cloroisonicotinaldehído (Ejemplo de preparación 411, 0,54 g, 3,79 mmol) en benceno. A temperatura ambiente, se añadieron y agitaron fosfoacetato de trietilo (753 μl , 3,79 mmol) y terc-butóxido de potasio (468 mg, 4,17 mmol). Cuando se completó la reacción, el producto obtenido se lavó con agua y acetato de etilo (EA). Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida.
- 20 El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,57 g, 70-90 %).
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (t, $J = 12$, 3H) 4,13 (c, $J = 6,6,2\text{H}$) 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).

25 Ejemplo de preparación 413: 3-(3-cloropiridin-4-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



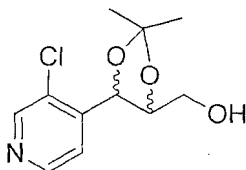
- 30 Se disolvió 3-(3-cloropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 412, 0,57 g, 2,69 mmol) en la mezcla de acetona (11,4 ml)/agua (2,3 ml)/t-BuOH (2,3 ml). Se añadieron NMO (0,47 g, 4,03 mmol), tetraóxido de osmio (13,6 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cuando se completó la reacción, el producto obtenido se lavó con agua y acetato de etilo (EA). Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,44 g, 60-80 %).
- 35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 12,0$, 3H) 4,15 (c, $J = 6,6$, 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-dioxolano-4-carboxilato de etilo



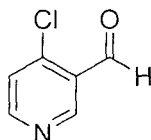
- 40 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 405, excepto porque se usó 3-(3-cloropiridin-4-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 413) en lugar de 2,3-dihidroxi-3-(tiofen-3-il)propanoato de (2R,3S)-etilo (Ejemplo de preparación 404), para obtener el compuesto del título (5,26 g, 70-90 %).
- 45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 12,0$, 3H) 1,61 (s, 3H) 1,65 (s, 3H) 4,23 (c, $J = 6,0$, 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-cloropiridina-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



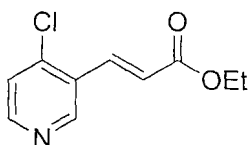
- 5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 406, excepto porque se usó 5-(3-cloropiridina-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 414) en lugar de 2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5R)-etilo (Ejemplo de preparación 405), para obtener el compuesto del título (0,18 g, 70~90 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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



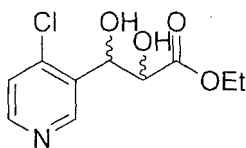
- 15 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 411, excepto porque se usó etil 4-cloropiridina en lugar de 3-cloropiridina, para obtener el compuesto del título (3,0 g, 60~80 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,45 (d, *J* = 5,2, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,2, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).

20 Ejemplo de preparación 417: 3-(4-cloropiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo



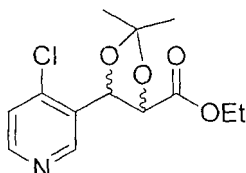
- 25 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 412, excepto porque se usó 4-cloronicotinaldehído de etilo (Ejemplo de preparación 416) en lugar de 3-cloroisonicotinaldehído (Ejemplo de preparación 411), para obtener el compuesto del título (4,0 g, 70~90 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,37 (t, *J* = 7,0, 3H), 4,33 (c, *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).

30 Ejemplo de preparación 418: 3-(4-cloropiridin-3-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



- 35 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 413, excepto porque se usó 3-(4-cloropiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 417) en lugar de 3-(3-cloropiridin-4-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 412), para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60~80 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34 (t, *J* = 7,2, 3H), 4,35 (c, *J* = 7,0, 2H), 4,45 (d, *J* = 2,4, 1H), 5,49 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,2), 8,46 (d, *J* = 4,4, 1H), 8,79 (s, 1H).

40 Ejemplo de preparación 419: 5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo

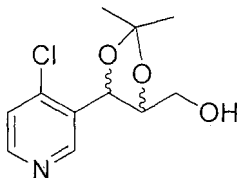


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 414, excepto porque se usó 3-(4-cloropiridin-3-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 418) en lugar de 3-(3-cloropiridin-4-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo (Ejemplo de preparación 413), para obtener el compuesto del título (1,3 g, 70~90 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (t, J = 7,2 3H), 1,59 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,22 (c, 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

10



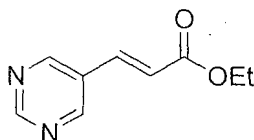
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 415, excepto porque se usó 5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 419) en lugar de 5-(3-cloropiridin-4-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 414), para obtener el compuesto del título (0,8 g, 70~90 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 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).

Ejemplo de preparación 421: 3-(pirimidin-5-il)acrilato de (E)-etilo

20



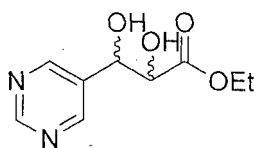
A 5-bromopirimidina (5 g, 31,4 mmol) en DMF (75 ml) se le añadió acrilato de etilo (9,5 ml, 94,4 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron diisopropilamina (7,5 ml, 42,8 mmol), fosfato de trimetil (0,19 ml, 1,6 mmol), Pd(Pac)₂ (0,18 g, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H₂O y después se extrajo con EA (acetato de etilo). La capa acuosa se extrajo con EA y se separó. La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3,9 g, 70~90 %).

25

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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).

Ejemplo de preparación 422: 3-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo

35



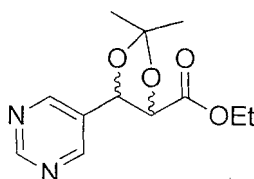
Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 418, excepto porque se usó 3-(pirimidin-5-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 421) en lugar de 3-(4-cloropiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 417), para obtener el compuesto del título (1,6 g, 40~60 %).

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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).

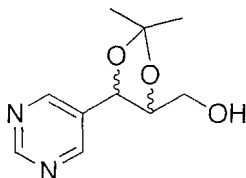
Ejemplo de preparación 423: 2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo

45



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 419, excepto porque 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 (0,97 g, 40~60 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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).

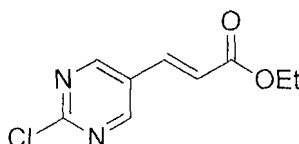
Ejemplo de preparación 424: (2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 420, excepto porque se usó 2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 423) en lugar de 5-(4-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 419), para obtener el compuesto del título (0,65 g, 70~90 %).

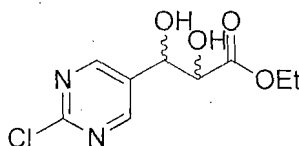
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,53 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,75 (s, -OH), 3,68~3,73 (m, 1H), 3,69~3,64 (m, 1H), 3,89~3,93 (m, 2H), 5,0 (d, J = 8,4, 1H), 8,79 (s, 2H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo de preparación 425: 3-(2-cloropirimidin-5-il)acrilato de (E)-etilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 421, excepto porque se usó 2-cloro-5-bromopirimidina en lugar de 5-bromopirimidina, para obtener el compuesto del título (9,7 g, 50~70 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (t, J = 6,8, 3H), 4,32 (ct, J = 7,2, 2H), 6,59 (d, J = 16,4, 1H), 7,60 (d, J = 16,4, 1H), 8,77 (s, 2H).

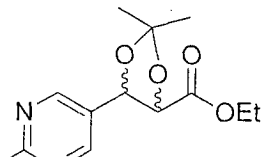
Ejemplo de preparación 426: 3-(2-cloropirimidin-5-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 422, excepto porque se usó 3-(2-cloropirimidin-5-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 425) en lugar de 3-(pirimidin-5-il)acrilato de (E)-etilo (Ejemplo de preparación 421), para obtener el compuesto del título (2,1 g, 40~60 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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).

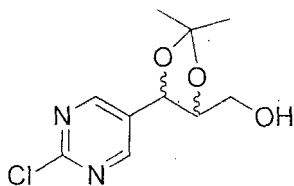
Ejemplo de preparación 427: 2,2-dimetil-5-(2-cloropirimidin-5-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 423, excepto porque 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 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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).

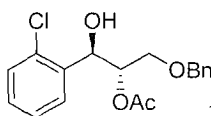
Ejemplo de preparación 428: (2,2-dimetil-5-(2-cloropirimidin-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 424, excepto porque se usó 2,2-dimetil-5-(2-cloropirimidin-5-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 427) en lugar de 2,2-dimetil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-dioxolano-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de preparación 423), para obtener el contenido del título (0,71 g, 70~90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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).

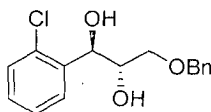
Ejemplo de preparación 429: acetato de (1R,2S)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ilo



Se separó y se purificó un regioisómero de acetato realizando una cromatografía en columna de gel de sílice como se describe en el Ejemplo de preparación 376, para obtener el compuesto del título (0,42 g, rendimiento del 10~30 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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).

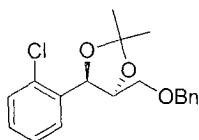
Ejemplo de preparación 430: (1R,2S)-3-(benciloxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 377, excepto porque 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-hidroxiopropilo (Ejemplo de preparación 376), para obtener el compuesto del título (0,31 g, 80~95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,02 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,55~3,42 (m, 3H, -OH), 4,18 a 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).

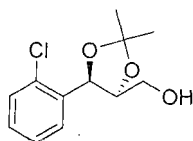
Ejemplo de preparación 431: (4S,5R)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 373, excepto porque 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 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14~3,06 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 12 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

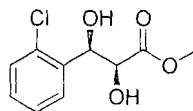


Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 374, excepto porque se usó ((4S,5R)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Ejemplo de preparación 431) en lugar de (±)-4-(benciloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Ejemplo de preparación 373), para obtener el compuesto

del título (0,82 g, 80~100 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

5 Ejemplo de preparación 433: (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



10 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo de preparación 3, excepto porque se usó (E)-metil-3-(2-clorofenil)acrilato (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 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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)

15 Tabla 1: Ejemplo de compuesto de sulfamato (A = fenilo)

| N.º | A = Fenilo | n | l | m | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | 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 |
| 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 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Me | Me | H | H | R | R |
| 28 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Me | Me | H | H | S | S |

ES 2 706 184 T3

| | | | | | | | | | | |
|-----|--------|---|---|---|--------------|----|---|---|---|---|
| 29 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Me | H | H | H | R | R |
| 30 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Me | H | H | H | S | S |
| 31 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Et | Et | H | H | R | R |
| 32 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Et | Et | H | H | S | S |
| 33 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Ciclopentilo | | H | H | R | R |
| 34 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Ciclopentilo | | H | H | S | S |
| 35 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Ciclohexilo | | H | H | R | R |
| 36 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Ciclohexilo | | H | H | S | S |
| 37 | 2-1 | 1 | 0 | 0 | Metilbenceno | | H | H | R | R |
| 38 | 2-1 | 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 |
| 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 |

ES 2 706 184 T3

| | | | | | | | | | | |
|-----|--------|---|---|---|----------------|----|----|---|---|---|
| 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 |
| 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 | R |
| 104 | 2-MeNH | 1 | 0 | 0 | Me | Me | Me | H | S | S |
| 105 | H | 1 | 0 | 0 | Me | Me | H | H | R | R |
| 106 | H | 1 | 0 | 0 | Me | Me | H | H | S | S |
| 107 | H | 1 | 0 | 0 | Et | Et | H | H | R | R |
| 108 | H | 1 | 0 | 0 | Et | Et | H | H | S | S |

ES 2 706 184 T3

| | | | | | | | | | | |
|-----|------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------|----------|
| 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 | R |
| 114 | H | 1 | 1 | 1 | Me | Me | H | H | S | S |
| 115 | H | 1 | 1 | 1 | Et | Et | H | H | R | R |
| 116 | H | 1 | 1 | 1 | Et | Et | H | H | S | 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 | R |
| 122 | H | 1 | 1 | 0 | Me | Me | H | H | S | S |
| 123 | H | 1 | 1 | 0 | Et | Et | H | H | R | R |
| 124 | H | 1 | 1 | 0 | Et | Et | H | H | S | 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 | R |
| 130 | H | 1 | 0 | 1 | Me | Me | H | H | S | S |
| 131 | H | 1 | 0 | 1 | Et | Et | H | H | R | R |
| 132 | H | 1 | 0 | 1 | Et | Et | H | H | S | S |
| 133 | H | 1 | 0 | 1 | Ciclopentilo | | H | H | R | R |
| 134 | H | 1 | o | 1 | Ciclopentilo | | H | H | S | S |
| 135 | H | 1 | o | 1 | Ciclohexilo | | H | H | R | R |
| 136 | H | 1 | o | 1 | Ciclohexilo | | H | H | S | S |
| 137 | 2-Cl | 1 | 1 | 1 | Me | Me | H | H | R | R |
| 138 | 2-Cl | 1 | 1 | 1 | Me | Me | H | H | S | S |
| 139 | 2-Cl | 1 | 1 | 1 | Et | Et | H | H | R | R |
| 140 | 2-Cl | 1 | 1 | 1 | Et | Et | H | H | S | S |
| 141 | 2-Cl | 1 | 1 | 1 | Ciclopentilo | | H | H | R | R |
| 142 | 2-Cl | 1 | 1 | 1 | Ciclopentilo | | H | H | S | S |
| 143 | 2-Cl | 1 | 1 | 1 | Ciclohexilo | | H | H | R | R |
| N.º | A = Fenilo | n | l | m | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Quiral-1 | Quiral-2 |
| 144 | 2-Cl | 1 | 1 | 1 | Ciclohexilo | | H | H | S | S |
| 145 | 2-Cl | 1 | 1 | o | Me | Me | H | H | R | R |
| 146 | 2-Cl | 1 | 1 | o | Me | Me | H | H | S | S |
| 147 | 2-Cl | 1 | 1 | o | Et | Et | H | H | R | R |

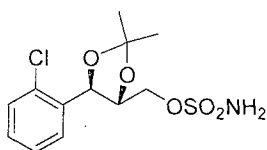
| | | | | | | | | | | | |
|------|------|---|---|---|--------------|----|----|---|---|---|---|
| 148 | 2-Cl | 1 | 1 | o | Et | Et | H | H | S | S | |
| 149 | 2-Cl | 1 | 1 | o | Ciclopentilo | | H | H | R | R | |
| 150 | 2-Cl | 1 | 1 | o | Ciclopentilo | | H | H | S | S | |
| 151 | 2-Cl | 1 | 1 | o | Ciclohexilo | | H | H | R | R | |
| 152 | 2-Cl | 1 | 1 | o | Ciclohexilo | | H | H | s | S | |
| 153 | 2-Cl | 1 | o | 1 | Me | Me | H | H | R | R | |
| 154 | 2-Cl | 1 | o | 1 | Me | Me | H | H | S | S | |
| 155 | 2-Cl | 1 | o | 1 | Et | Et | H | H | R | R | |
| 156 | 2-Cl | 1 | o | 1 | Et | Et | H | H | S | S | |
| 157 | 2-Cl | 1 | o | 1 | Ciclopentilo | | H | H | R | R | |
| 158 | 2-Cl | 1 | o | 1 | Ciclopentilo | | H | H | S | S | |
| 159 | 2-Cl | 1 | o | 1 | Ciclohexilo | | H | H | R | R | |
| 160 | 2-Cl | 1 | o | 1 | Ciclohexilo | | H | H | S | S | |
| 161 | 2-Cl | 1 | o | o | Me | Me | H | H | R | S | |
| 162 | 2-Cl | 1 | o | o | Me | Me | H | H | S | R | |
| 177* | 2-Cl | 1 | o | o | Me | | Me | H | H | S | S |

*: sal de sodio

Tabla 2: Ejemplo de compuesto de sulfamato (A = anillo heterocíclico)

| N.º | A | X | n | 1 | m | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | 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) |

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 a 0 °C. Se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (1,5 ml, 17,3 mmol) y ácido fórmico (0,65 ml, 17,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió ((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-dimetil acetamida (13,2 ml, 142,7 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1,00 g, 50~80 %).

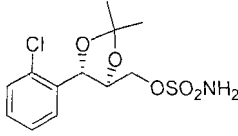
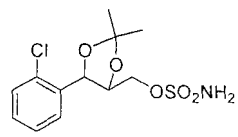
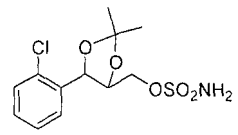
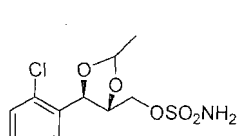
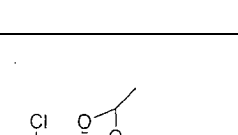
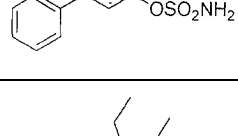
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,53~4,42 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,37 (d, J = 8,4, 1H), 7,28~7,56 (m, 4H).

Ejemplo 1-2: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan 4-il)metilo

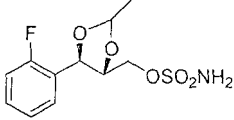
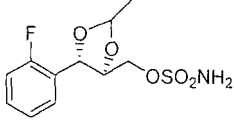
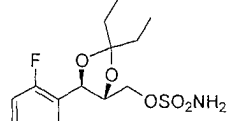
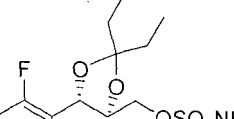
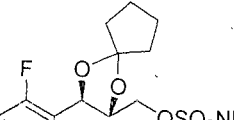
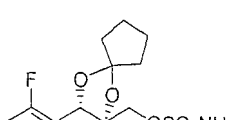
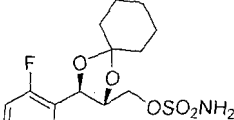
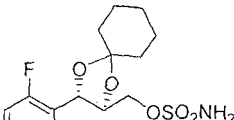
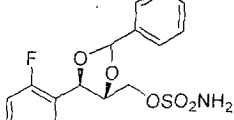
A un matraz de FR de 100 ml, se le añadieron ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Ejemplo de preparación 6, 10,0 g, 41,2 mmol), 50 ml de tolueno, 7,92 g (82,4 mmol) de sulfamida y 13,0 g (165 mmol) de piridina a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 h (temperatura del baño 135 °C). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después la solución se extrajo con 27,5 ml (82,4 mmol) de solución 3 N de NaOH. La capa acuosa se lavó con 50 ml de tolueno. A la mezcla se añadieron 50 ml de metanol y 35 ml de agua, después la mezcla se acidificó a pH 6,0 añadiendo lentamente ácido acético para obtener el compuesto del título (9,9 g, 60~80 %).

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 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 | RMN ¹ H (400 MHz) |
|-------------|---|--|------------------------------|---|
| 2 |  | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 7, 27 | ¹³ Cδ 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 | ¹³ Cδ 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)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla SR y RS) | Ejemplo de preparación 374 | ¹³ Cδ 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 | ¹ Dδ 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 | ¹ Dδ 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 | ¹³ Cδ 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 | $^{\text{C}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | 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). |

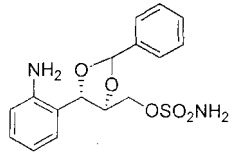
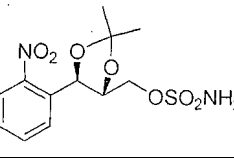
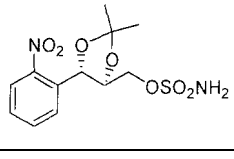
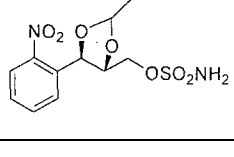
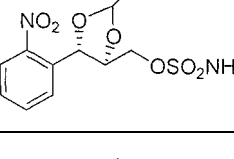
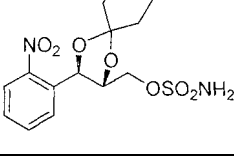
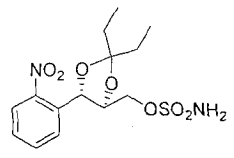
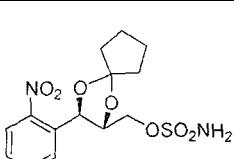
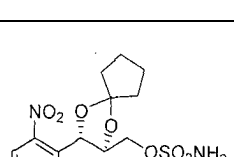
| | | | | |
|----|--|---|----------------------------|--|
| 26 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 102 | δ 4,25 (dt, $J = 5,7$, $J = 3,3$, 1H), 4,59 (d, $J = 5,7$, 1H), 4,75 (d, $J = 3,3, 2H$), 5,59 (m, 1H), 6,72-7,75 (m, 2H), 6,92-7,33 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 7,76 (m, 1H). |
| 27 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 21 | δ 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H) 4,21-4,11 (m, 3H), 5,10 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,56-7,13 (m, 3H) 7,60 (s, 2H), 7,91 (d, $J = 8,0$, 1H). |
| 28 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 23 | δ 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H) 4,21-4,11 (m, 3H), 5,10 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,56-7,13 (m, 3H) 7,60 (s, 2H), 7,91 (d, $J = 8,0$, 1H). |
| 29 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 107 | δ 1,40 (d, $J = 6,4$, 3H), 4,7 (d, $J = 3,2$, 2H), 5,46 (m, $J = 6,4$, 1H), 4,22 (dt, $J = 3,3$, $J = 7,0$, 1H), 5,10 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,2$, $J = 7,6$, 1H). |
| 30 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 109 | δ 1,40 (d, $J = 6,4$, 3H), 4,7 (d, $J = 3,2$, 2H), 5,46 (m, $J = 6,4$, 1H), 4,22 (dt, $J = 3,3$, $J = 7,0$, 1H), 5,08 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,65 (dd, $J = 1,2$, $J = 7,6$, 1H). |
| 31 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 111 | δ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,13-7,56 (m, 4H). |
| 32 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-yodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 113 | δ 1,46-1,90 (m, 8H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,13-7,56 (m, 4H). |
| 33 | | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 115 | δ 1,46-1,90 (m, 8H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,13-7,56 (m, 4H). |
| 34 | | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 117 | δ 1,46-1,92 (m, 8H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,22 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,13-7,59 (m, 4H). |

| | | | | |
|----|--|---|----------------------------|--|
| 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 (c, $J = 7,0$, 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 (c, $J = 7,0$, 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 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,20 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,14-7,38 (m, 9H). |
| 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 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,20 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,14-7,38 (m, 9H). |
| 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 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,79 (s, 2H), 5,12 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,29-7,42 (m, 2H), 7,79 (s, 1H). |
| 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 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,79 (s, 2H), 5,12 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,29-7,42 (m, 2H), 7,79 (s, 1H). |
| 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 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,81 (s, 2H), 5,03 (c, $J = 6,8$, 1H), 5,12 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,70 (s, 1H). |
| 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 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,81 (s, 2H), 5,03 (c, $J = 6,8$, 1H), 5,12 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,70 (s, 1H). |
| 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 (c, $J = 8,0$, 4H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,73 (s, 1H). |
| 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 (c, $J = 8,0$, 4H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,73 (s, 1H). |

| | | | | |
|----|--|--|----------------------------|--|
| 45 | | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 135 | δ 1,46-1,90 (m, 8H), 3,79-4,05 (m, 2H), 4,25 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,80 (s, 2H), 5,11 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,76 (s, 1H). |
| 46 | | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 137 | δ 1,46-1,90 (m, 8H), 3,79-4,05 (m, 2H), 4,25 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,80 (s, 2H), 5,11 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,76 (s, 1H). |
| 47 | | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 139 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 3,78-4,03 (m, 2H), 4,22 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,78 (s, 2H), 5,07 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,77 (s, 1H). |
| 48 | | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 141 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 3,78-4,03 (m, 2H), 4,22 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,78 (s, 2H), 5,07 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,77 (s, 1H). |
| 49 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxotan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 143 | δ 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,14-7,39 (m, 8H). |
| 50 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 145 | δ 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,14-7,39 (m, 8H). |
| 51 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 41 | δ 1,27 (s, 6H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 52 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 35 | δ 1,27 (s, 6H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 53 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 147 | δ 1,40 (s, 3H), 3,88-4,13 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,07 (c, $J = 6,8$, 1H), 5,21 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 54 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 149 | δ 1,40 (s, 3H), 3,88-4,13 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,07 (c, $J = 6,8$, 1H), 5,21 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |

| | | | | |
|----|--|--|----------------------------|---|
| 55 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 151 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 3,86-4,11 (m, 2H), 4,49 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,15 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 56 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 153 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 3,86-4,11 (m, 2H), 4,49 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,15 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 57 | | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 155 | $^{\text{D}}\delta$ 1,46-1,90 (m, 8H), 3,98-4,24 (m, 2H), 4,45 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,20 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 58 | | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 157 | $^{\text{D}}\delta$ 1,46-1,90 (m, 8H), 3,98-4,24 (m, 2H), 4,45 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,20 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 59 | | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 159 | $^{\text{D}}\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 60 | | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 161 | $^{\text{D}}\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H). |
| 61 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 163 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | δ 1,27 (s, 6H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73-7,13 (m, 4H). |
| 67 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 206 | δ 1,40 (d, $J = 6,8$, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 5,07 (c, $J = 7,0$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73-7,13 (m, 4H). |
| 68 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 207 | δ 1,40 (d, $J = 6,8$, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 5,07 (c, $J = 7,0$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73-7,13 (m, 4H). |
| 69 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 208 | δ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,71-7,14 (m, 4H). |
| 70 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 209 | δ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,71-7,14 (m, 4H). |
| 71 | | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 210 | δ 1,46-1,56 (m, 6H), 1,65-1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,27 (5,2H), 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 | δ 1,46-1,56 (m, 6H), 1,65-1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,27 (5,2H), 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 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,43 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,25 (s, 2H), 6,71-7,12 (m, 4H). |
| 74 | | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 213 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5,2H), 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 | δ 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 5H). |

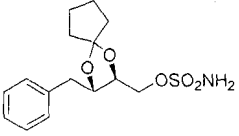
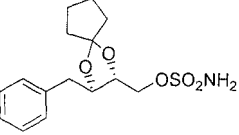
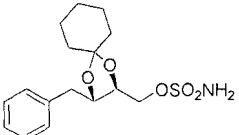
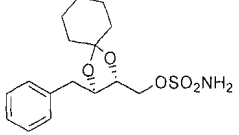
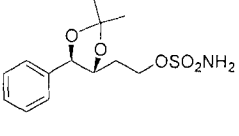
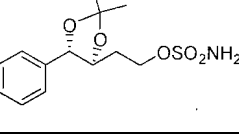
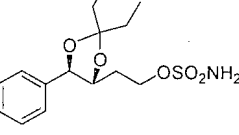
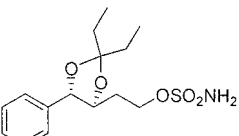
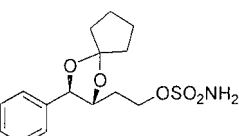
| | | | | |
|----|---|---|----------------------------|---|
| 76 |  | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 215 | δ 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 5H). |
| 77 |  | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 46 | δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5,2H), 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 | δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5,2H), 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 | δ 1,40 (d, $J = 6,8$, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 5,07 (c, $J = 7,0$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 80 |  | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 169 | δ 1,40 (d, $J = 6,8$, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,0$, 1H), 5,07 (c, $J = 7,0$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 81 |  | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 171 | δ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 82 |  | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 173 | δ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 83 |  | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 175 | δ 1,46-1,56 (m, 6H), 1,65-1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 84 |  | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 177 | δ 1,46-1,56 (m, 6H), 1,65-1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |

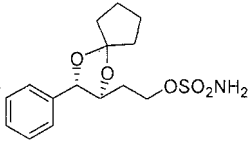
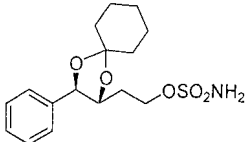
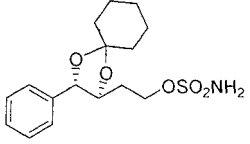
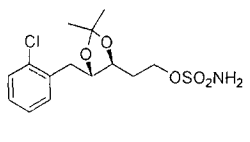
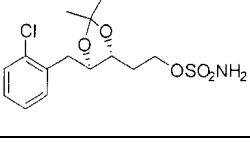
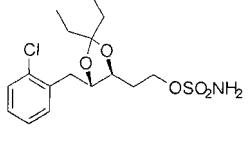
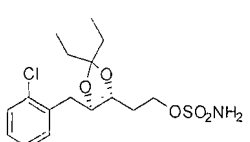
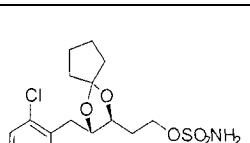
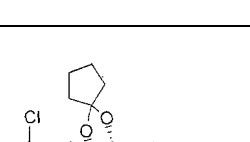
| | | | | |
|----|--|--|----------------------------|--|
| 85 | | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 179 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5,2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02, J = 3,27, 1H$), 5,17 (d, $J = 7,0, 1H$), 7,62-7,64 (m, 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 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5,2H), 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 | δ 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02, J = 3,27, 1H$), 5,17 (d, $J = 7,0, 1H$), 5,79 (s, 1H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 5H). |
| 88 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 185 | δ 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02, J = 3,27, 1H$), 5,17 (d, $J = 7,0, 1H$), 5,79 (s, 1H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 5H). |
| 91 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 56 | δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,29 (d, $J = 3,3, 2H$), 4,74 (dt, $J = 7,0, J = 3,3, 1H$), 5,06 (d, $J = 7,0, 1H$), 5,52 (s, 2H), 7,13-7,29 (m, 4H). |
| 92 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 59 | δ 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,29 (d, $J = 3,3, 2H$), 4,74 (dt, $J = 7,0, J = 3,3, 1H$), 5,06 (d, $J = 7,0, 1H$), 5,52 (s, 2H), 7,13-7,29 (m, 4H). |
| 93 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 187 | δ 1,40 (d, $J = 6,4, 3H$), 2,24 (5,3H), 4,27 (dt, $J = 7,0, J = 3,3, 1H$), 4,70 (d, $J = 3,3, 2H$), 5,13 (d, $J = 7,0, 1H$), 5,40 (c, $J = 6,4, 1H$), 5,52 (5,2H), 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 | δ 1,40 (d, $J = 6,4, 3H$), 2,24 (5,3H), 4,27 (dt, $J = 7,0, J = 3,3, 1H$), 4,70 (d, $J = 3,3, 2H$), 5,13 (d, $J = 7,0, 1H$), 5,40 (c, $J = 6,4, 1H$), 5,52 (5,2H), 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 | δ 1,05 (t, $J = 6,8, 3H$), 1,15 (t, $J = 6,8, 3H$), 1,77-1,85 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,35 (d, $J = 3,3, 2H$), 4,75 (dt, $J = 7,0, J = 3,3, 1H$), 5,10 (d, $J = 7,0, 1H$), 5,52 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 4H). |

| | | | | |
|-----|--|--|----------------------------|--|
| 96 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 193 | $^{\text{C}}\delta$ 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 | $^{\text{C}}\delta$ 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 | $^{\text{C}}\delta$ 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 | $^{\text{C}}\delta$ 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 | $^{\text{C}}\delta$ 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 | $^{\text{C}}\delta$ 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 | $^{\text{C}}\delta$ 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). |
| 105 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 219 | $^{\text{D}}\delta$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5,2H), 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5,2H), 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). |

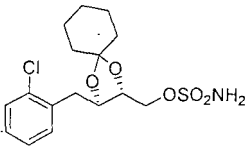
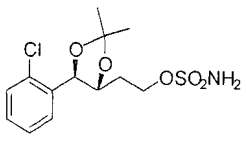
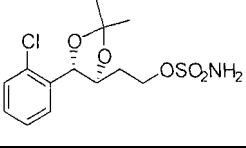
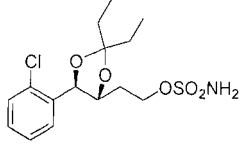
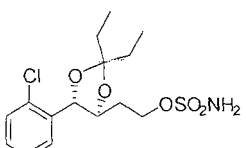
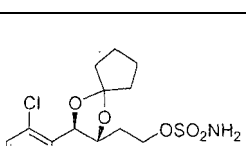
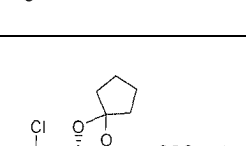
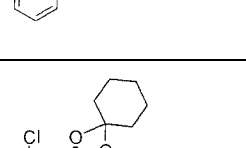
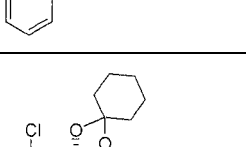
| | | | | |
|-----|--|--|----------------------------|--|
| 107 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 224 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 108 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 226 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 109 | | Sulfamato de ((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 228 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5,2H), 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5,2H), 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5,2H), 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 | $^{\text{D}}$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5,2H), 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-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo | Ejemplo de preparación 247 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |

| | | | | |
|-----|--|--|----------------------------|--|
| 116 | | Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-bencil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo | Ejemplo de preparación 250 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 117 | | Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo | Ejemplo de preparación 252 | $^{\text{D}}\delta$ 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-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo | Ejemplo de preparación 254 | $^{\text{D}}\delta$ 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-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etilo | Ejemplo de preparación 256 | $^{\text{D}}\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5,2H), 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-il)etilo | Ejemplo de preparación 258 | $^{\text{D}}\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5,2H), 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-il)metilo | Ejemplo de preparación 262 | $^{\text{D}}\delta$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5,2H), 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-il)metilo | Ejemplo de preparación 271 | $^{\text{D}}\delta$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5,2H), 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-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 264 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 124 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-bencil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 273 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |

| | | | | |
|-----|---|---|----------------------------|---|
| 125 |  | Sulfamato de ((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)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-il)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-il)metilo | Ejemplo de preparación 268 | $^D\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5, 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-il)metilo | Ejemplo de preparación 277 | $^D\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5, 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-il)etilo | Ejemplo de preparación 285 | $^D\delta$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5, 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 (5, 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-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo | Ejemplo de preparación 291 | $^C\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 132 |  | Sulfamato de 2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo | Ejemplo de preparación 297 | $^C\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 133 |  | Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5, 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5, 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5, 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (5, 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-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo | Ejemplo de preparación 314 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 140 |  | Sulfamato de 2-((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etilo | Ejemplo de preparación 317 | $^{\text{C}}\delta$ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 141 |  | Sulfamato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etilo | Ejemplo de preparación 319 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 323 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 144 | | Sulfamato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 325 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 145 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 329 | δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 146 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 338 | δ 1,27 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 147 | | Sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorobencil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 331 | δ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 148 | | Sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metilo | Ejemplo de preparación 340 | δ 0,90 (t, $J = 8,0$, 6H), 1,59 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 149 | | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 333 | δ 1,4-6-1,56 (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 | δ 1,46-1,56 (m, 6H), 1,65-1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 151 | | Sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 335 | δ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |

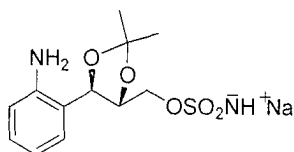
| | | | | |
|-----|---|---|----------------------------|---|
| 152 |  | Sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo | Ejemplo de preparación 344 | $^D\delta$ 1,33-1,72 (m, 10H), 2,0 (5, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 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 (5, 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 (5, 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 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 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 (c, $J = 8,0$, 4H), 2,0 (s, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H). |
| 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 | $^{\text{C}}\delta$ 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 12,2\text{H}$), 4,83-4,78 (m, 1H), 5,63 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 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 | $^{\text{C}}\delta$ 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, $J = 6,8\text{ Hz}$, 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 386 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,43 (5,3H), 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 | $^{\text{D}}\delta$ 1,43 (5,3H), 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 δ 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 δ 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 δ 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 δ 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 δ 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 δ 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: CDCl₃, ^D: DMSO

Ejemplo 65: (((((4R,5R)-5-(2-Aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil sulfonil) amida de sodio



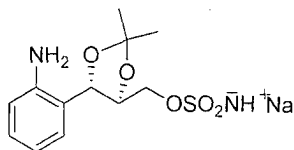
5

A solución agitada 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) después la mezcla se calentó. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto en EA (acetato de etilo, 16,5 ml) se añadió lentamente a éter (200 ml) a baja temperatura. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (4,7 g, 65-85 %).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,42 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,79~3,81 (m, 2H), 3,99~4,00 (m, 1H), 4,94 (d, J = 8,4, 1H), 6,59~7,16 (m, 4H).

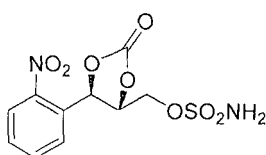
Ejemplo 66: (((((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil sulfonil)amida de Sodio



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 65, excepto porque 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 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,42 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,79~3,81 (m, 2H), 3,99~4,00 (m, 1H), 4,94 (d, J = 8,4, 1H), 6,59~7,16 (m, 4H).

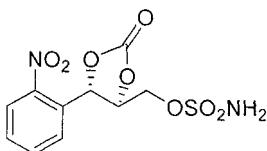
10

Ejemplo 89: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo



15 A una solución agitada de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-(dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 77, 5,2 g, 16 mmol) en EtOAc (50 ml) se le añadió HCl 3 N (24,6 ml, 80,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al producto en bruto agitado en THF (35 ml) se le añadió CDI (2,91 g, 17,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de SiO₂ para producir el compuesto del título (2,6 g, 60~80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,0 (s, 2H), 4,08~4,33 (m, 2H), 4,72 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,47 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

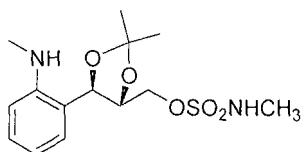
25 Ejemplo 90: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo



30 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 89, excepto porque se usó sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 78) en lugar de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 77), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 50~80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,0 (s, 2H), 4,08~4,33 (m, 2H), 4,72 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,47 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H).

35

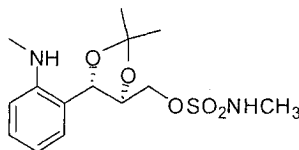
Ejemplo 103: metilsulfamato de ((4R,5R)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



40 A una solución agitada de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 63, 0,68 g, 2,25 mmol) y benzotriazol (0,27 g, 2,25 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió lentamente formaldehído (10 % en peso en H₂O, 0,62 ml, 2,25 mmol) y NaBH₄ (0,085 g, 2,25 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de SiO₂ para obtener el compuesto del título (0,3 g, 30~50 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (d, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,25 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 4,84 (d, J = 7,0, 1H), 6,99~7,20 (m, 4H).

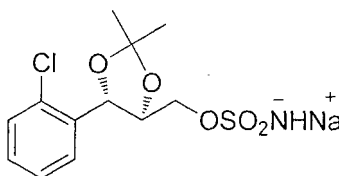
Ejemplo 104: metilsulfamato de ((4S,5S)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



5 Se realizó sustancialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 103, excepto porque se usó sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 64) en lugar de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Ejemplo 63), para obtener el compuesto del título (0,5 g, 50~80 %) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,25 (dt, J = 7,0, J = 3,3, 1H), 4,75 (d, J = 3,3, 2H), 4,84 (d, J = 7,0, 1H), 6,99~7,20(m, 4H)

10

Ejemplo 177: (((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio



15 A una solución agitada 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 y IPA (50 ml, 3:1, v/v) se le añadió solución acuosa de NaOH 6 N (2,5 ml, 14,2 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla después se agitó durante 1 hora a 0 °C. A la mezcla resultante se le retiró el disolvente. Al residuo concentrado se le añadió una mezcla de H₂O e IPA (15 ml, 1:2, v/v) a temperatura ambiente después la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se añadió con MTBE (75 ml) y después se agitó durante 1 hora a 0 °C. El producto sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar un compuesto del título. (4,76 g, 70~90 %).

20 Contenido de agua: 1,54 %, PF: 1° 67,6~67, 7 °C, 2° 126,9 °C
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 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).

25

Ejemplo biológico experimental 1: Medición de la actividad antiepiléptica (ensayo MES)

En el ensayo MES (Ref., G. Villetti et al. *Neuropharmacology* 40 (2001) 866-878), un estímulo eléctrico (ratones: 50 mA, 60 Hz, 0,2 s y ratas: 150 mA, 60 Hz, 0,2 s en el animal de ensayo) suministrado por un 11A Shocker (IITC Life Science Company) se entregó a través de electrodos corneales. Todos los ratones o ratas asignados a cualquier electrochoque en el tiempo máximo se trataron con cada muestra de compuesto de ensayo que se disolvió en tween 80 al 20 % preparado mediante un disolvente salino aplicado por vía oral antes del ensayo. Si el estiramiento del animal de ensayo de su extremidad posterior en una línea recta no se observó en el ensayo MES, estos resultados indicaron que la muestra de ensayo tenía actividad antiepiléptica. Se administraron tres dosis de la muestra de ensayo por vía oral a 9-18 animales (3-6 ratones por dosis) para evaluar las dosis respectivas a las que el 50 % de los animales estaban protegidos de las convulsiones (DE50). El valor de DE50 (mediana de la dosis eficaz) se calculó mediante el método log-probit de Litchfield y Wicoxon, que es una relación de dosis-respuesta. Los resultados del ensayo se muestran en la siguiente Tabla 4-5. Se adquirieron animales de experimentación, ratones ICR macho y ratas SD macho, en OrientBio, Samtako o Nara Biotech, Corea, y se alojaron en jaulas (4-5 ratones o 3 ratas por jaula) durante 4-5 días. El intervalo de peso corporal de los ratones fue de entre 19 y 25 gramos y el intervalo de peso corporal de las ratas fue de entre 100 y 130 gramos.

[Análisis estadístico]

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

[Resultados]

50

Los resultados de la actividad antiepiléptica de los compuestos derivados de sulfamato medidos en el Ejemplo Experimental anterior se muestran en las siguientes Tablas 4 y 5. En las Tablas 4 y 5, la DE50 se representa por la concentración donde el compuesto muestra un 50 % de actividad antiepiléptica en comparación con el vehículo solamente (100 %).

55

ES 2 706 184 T3

[Tabla 4] Resultados de las mediciones de la actividad antiepiléptica de los compuestos derivados de sulfamato

| Ejemplo N.º | MES en ratón (vía oral) | |
|-------------|---------------------------|---------------|
| | DE50 (mg/kg) | Tiempo máximo |
| 1 | 6,5 | 0,5 h |
| 2 | 9,0 | 1 h |
| 3 | 14,0 | 4 h |
| 4 | 50 ^a (33 %) | 1 h |
| 6 | 50 ^a (33 %) | 1 h |
| 8 | 50 ^b (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 10 | 30 ^a (66 %) | 1, 2 h |
| 12 | 50 ^b (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 15 | 50 ^b (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 16 | 50 ^a (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 27 | 27,6 | 1 h |
| 28 | 15,0 | 1 h |
| 40 | 49,2 | 4 h |
| 52 | 50 ^a (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 66 | 12,3 | 1 h |
| 70 | 50 ^a (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 72 | 14,2 | 2 h |
| 74 | 14,5 | 2 h |
| 76 | 50 ^a (66 %) | 1 h |
| 90 | 9,2 | 2 h |
| 92 | 50 ^a (100 %) | 1, 2 h |
| 104 | 50 ^a (66,6 %) | 4 h |
| 106 | 30 ^a (100 %) | 4 h |
| 108 | 50 ^a (100 %) | 2, 4 h |
| 110 | 9 ^a (33,3 %) | 4 h |
| 112 | 50 ^a (100 %) | 1, 2 h |
| 114 | 80 ^a (33,3 %) | 2 h |
| 116 | 150 ^a (33,3 %) | 1 h |
| 118 | 80 ^a (66,6 %) | 2 h |
| 120 | 80 ^a (66,6 %) | 1, 2, 4 h |
| 122 | 50 ^a (100 %) | 1, 2 h |
| 124 | 50 ^a (100 %) | 1 h |
| 126 | 50 ^a (100 %) | 2 h |
| 128 | 50 ^a (100 %) | 4 h |
| 130 | 50 ^a (33,3 %) | 2 h |
| 132 | 80 ^a (33,3 %) | 1, 2 h |
| 134 | 50 ^a (100 %) | 1, 2, 4 h |

ES 2 706 184 T3

| | | |
|-----|---------------------------|-----------|
| 136 | 50 ^a (100 %) | 4 h |
| 138 | 80 ^a (33,3 %) | 4 h |
| 140 | 50 ^a (33,3 %) | 1 h |
| 142 | 80 ^a (33,3 %) | 1 h |
| 144 | 100 ^a (33,3 %) | 1, 2, 4 h |
| 146 | 50 ^a (66,6 %) | 2, 4 h |
| 148 | 50 ^a (33,3 %) | 1 h |
| 150 | 50 ^a (100 %) | 2 h |
| 152 | 50 ^a (66,6 %) | 2 h |
| 154 | 50 ^a (100 %) | 4 h |
| 156 | 80 ^a (100 %) | 1, 2 h |
| 158 | 50 ^a (100 %) | 2 h |
| 160 | 80 ^a (66,6 %) | 4 h |
| 161 | 100 ^a (100 %) | 2, 4 h |
| 162 | 100 ^a (100 %) | 1, 2 h |
| 163 | 50 ^b (50 %) | 1, 2 h |
| 164 | 50 ^a (100 %) | 4 h |
| 165 | 100 ^a (100 %) | 2, 4 h |
| 166 | 100 ^a (100 %) | 1, 2 h |
| 167 | 100 ^a (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 168 | 100 ^a (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 169 | 30 ^a (100 %) | 1 h |
| 170 | 100 ^a (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 171 | 43,3 | 4 h |
| 172 | 30,2 | 4 h |
| 173 | 100 ^a (100 %) | 1, 2, 4 h |
| 174 | 100 ^a (100 %) | 1, 4 h |
| 175 | 100 ^a (100 %) | 1, 2 h |
| 176 | 100 ^a (100 %) | 2 h |

a: Cantidad de inyección (mg/kg), % de protección (3 ratones); b: cantidad de inyección (mg/kg), % de protección (4 ratones), % = el porcentaje de actividad antiepiléptica en comparación con el vehículo solamente (100 %), respectivamente.

[Tabla 5] Resultados de las mediciones de la actividad antiepiléptica de los compuestos derivados de sulfamato

| Ejemplo N.º | MES en rata (vía oral) | |
|-------------|--------------------------|---------------|
| | DE50 (mg/kg) | Tiempo máximo |
| 1 | 1,2 | 1 h |
| 2 | 3,5 | 4 h |
| 4 | 5,2 | 1 h |
| 15 | 50 ^b (66,6 %) | |
| 16 | 7,7 | 1 h |

| | | |
|-----|-------------------------|-----|
| 28 | 32,7 | 4 h |
| 66 | 11,8 | 4 h |
| 72 | 1,0 | 4 h |
| 90 | 1,1 | 2 h |
| 163 | 6,5 | 4 h |
| 164 | 13,2 | 2 h |
| 166 | 1,9 | 4 h |
| 168 | 4,9 | 4 h |
| 169 | 15 ^a (100 %) | |
| 172 | 4,7 | 4 h |
| 177 | 3,5 ^a (100%) | |

a: Cantidad de inyección (mg/kg), % de protección (3 ratas); b: cantidad de inyección (mg/kg), % de protección (6 ratas), % = el porcentaje de actividad antiepiléptica en comparación con el vehículo solamente (100 %), respectivamente.

Ejemplo experimental biológico 2: Ensayo de epilepsia inducida por litio-pilocarpina (ensayo de LI-PILO)

Ensayo de prevención

5

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (adquiridas en Orient Bio Inc. Korea) de 175 gramos de peso corporal para estos estudios y se alojaron 3 ratas por jaula durante 4-5 días. El día anterior a la SE, las ratas recibieron 127 mg/kg de cloruro de litio (Sigma, San Luis, MO, EE.UU.) por vía intraperitoneal (i.p.). Aproximadamente 18-20 h después de este tratamiento, se administró a las ratas una inyección i.p. de 43 mg/kg de pilocarpina (Sigma). Se administró una inyección i.p. de metil-escolopamina 2 mg/kg (Sigma) 30 minutos antes de la pilocarpina para bloquear los efectos del agonista muscarínico sobre los receptores colinérgicos periféricos. Se disolvieron fármacos de ensayo en Tween 80 al 20 % (Sigma).

10

15

Los fármacos se administraron por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 2 ul/g de peso corporal. Se evaluaron los efectos farmacológicos de todos los materiales de ensayo para comparar los grupos de ensayo (n = 6) con un grupo de control (n = 6). Al grupo de control se le administró solamente vehículo. La eficacia se midió 0,5, 1, 2 o 4 horas después de la administración del material de ensayo. El punto temporal al que la mayoría de los animales estaban protegidos se definió como tiempo máximo y la DE50 se determinó en el tiempo máximo. Los animales se transfirieron después a jaulas de observación y se observaron continuamente durante 90 minutos. La convulsión se provocó en aproximadamente el 95 % del grupo de control. La protección se definió como ausencia completa de convulsión de grado 3-5 (escala de Racine; Racine, 1972) durante el período de observación de 90 minutos. La dosis eficaz del compuesto necesaria para proteger el 50 % de los animales frente a las convulsiones en comparación con los controles (es decir, la DE50) se determinó mediante un programa de ajuste de curvas (Excel 2007, Microsoft).

20

25

Intervención

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (adquiridas en Orient Bio Inc. Korea) de 175 gramos de peso corporal para estos estudios y se alojaron 3 ratas por jaula durante 4-5 días. El día anterior a la SE, las ratas recibieron 127 mg/kg de cloruro de litio (Sigma, San Luis, MO, EE.UU.) por vía intraperitoneal (i.p.). Aproximadamente 18-20 h después de este tratamiento, se administró a las ratas una inyección i.p. de 43 mg/kg de pilocarpina (Sigma). Se administró una inyección i.p. de metil-escolopamina 2 mg/kg (Sigma) 30 minutos antes de la pilocarpina para bloquear los efectos del agonista muscarínico sobre los receptores colinérgicos periféricos. Se disolvieron fármacos de ensayo en Tween 80 al 20 % (Sigma).

30

35

Los fármacos se administraron por vía intravenosa (i.v.) en un volumen de 2 ul/g de peso corporal al inicio de la SE. Se evaluaron los efectos farmacológicos de todos los materiales de ensayo para comparar los grupos de ensayo (n = 3-6) con un grupo de control (n = 3-6). Al grupo control se le administró solamente vehículo. Los animales se transfirieron después a jaulas de observación y se observaron continuamente durante 90 minutos. La convulsión se provocó en aproximadamente el 95 % del grupo de control. La protección se definió como ausencia completa de convulsión de grado 3-5 (escala de Racine; Racine, 1972) durante el período de observación de 90 minutos. La dosis eficaz del compuesto necesaria para proteger el 50 % de los animales frente a las convulsiones en comparación con los controles (es decir, la DE50) se determinó mediante un programa de ajuste de curvas (Excel 2007, Microsoft).

40

[Resultados]

Los resultados del ensayo de epilepsia inducida por litio-pilocarpina de los compuestos derivados de sulfamato medidos en el Ejemplo Experimental anterior se muestran en la siguiente Tabla 6. En la Tabla 6, la DE50 está representada por la concentración donde el compuesto muestra el 50 % del ensayo de epilepsia inducida por litio-pilocarpina en comparación con el vehículo solamente (100 %).

5 [Tabla 6] Resultados de la eficacia de los compuestos de ensayo frente a convulsiones inducidas por litio-pilocarpina (ratas)

| Ejemplo N.º | Anti-epileptogénesis (rata/i.p.) | | Efecto terapéutico (min, rata/i.v.) |
|-------------|----------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| | DE50 (mg/kg) | Tiempo máximo (h) | DE50 (mg/kg) |
| 1 | 150 ^b (50 %) | 2 h | |
| 2 | 97,1 | 4 h | 89,0 |
| 15 | 100 ^b (66,6 %) | 0,5 h | |
| | 100 ^b (16,6 %) | 1 h | |
| | 100 ^b (33,3 %) | 0,5 h | |
| | 100 ^b (50 %) | 2 h | |
| | 150 ^b (16,6 %) | 2 h | |
| 28 | 154,4 | 1 h | |
| 167 | 30 ^a (100 %) | 1 h | |

a: Cantidad de inyección (mg/kg), % de protección (3 ratas); b: cantidad de inyección (mg/kg), % de protección (6 ratas), % = el porcentaje de actividad antiepiléptica en comparación con el vehículo solamente (100 %), respectivamente.

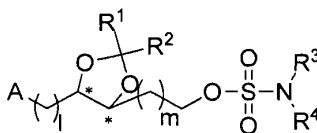
[Análisis estadístico]

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en la prevención o el tratamiento de la epilepsia,

[Fórmula química 1]



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

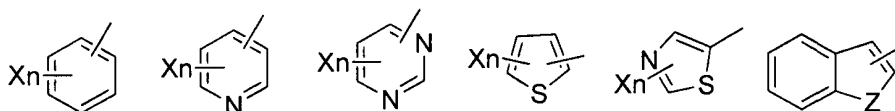
- 15 A es un resto arilo o un resto heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, arilo C₆-C₁₀, alcocarbonilo C₁-C₅, carboxilo, acilo C₂-C₅, alquiltio C₁-C₅, ciano, nitro, amina, alquilamina C₁-C₅ y halógeno; R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; e l y m son cada uno independientemente un número entero de 0~4.

- 20 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que A es un resto arilo que representa un grupo arilo C₆-C₁₀.

3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que A es un resto heterocíclico que representa un grupo heterocíclico C₃-C₁₀.

- 25 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que A es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, nitro, amina y alquilamina C₁-C₅ o un grupo heterocíclico C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅ y arilo C₆-C₁₀.

- 30 5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en:



- 35 y en la que X se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, amina y alquilo C₁-C₅; n es un número entero de 0~5; y Z se selecciona entre S, O o NH.

- 40 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que n es un número entero de 0~2.

45 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que l y m son cada uno independientemente un número entero de 0~2.

- 50 9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (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;
- 5 (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;
- 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;
- (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;
- 15 (20) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (21) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-(dioxolan-4-il)metilo;
- (22) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (23) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (24) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 20 (25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (26) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (27) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (28) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (29) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- 25 (30) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (31) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (32) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (33) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (34) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- 30 (35) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (36) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (37) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (38) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (39) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 35 (40) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (41) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (42) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 40 (45) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (46) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (47) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (48) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (49) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 45 (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;
- (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;
- 50 (55) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (56) sulfamato de 2-(5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (57) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
- (58) sulfamato de 2-(3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
- (59) sulfamato de (5-bencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 55 (60) sulfamato de (5-bencil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (61) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)metilo;
- (62) sulfamato de (3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
- (63) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- 60 (65) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
- (66) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
- (67) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (68) sulfamato de 2-(5-(2-clorobencil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
- (69) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
- (70) sulfamato de 2-(3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
- 65 (71) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- (72) sulfamato de (5-(2-clorobencil)-2,2-(metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;

- (73) sulfamato de (3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]non-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;
 (76) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 5 (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;
 10 (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;
 15 (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.

10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con 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.

11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 25 sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla de SS y RR);
 sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (mezcla de 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;
 30 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;
 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;
 35 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;
 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;
 40 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;
 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;
 45 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;
 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;
 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;
 55 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;
 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;
 sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 60 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;
 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;
 65 sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-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;
 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;
 5 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;
 sulfamato de 2-((2S,3S)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 sulfamato de 2-((2R,3R)-3-bencil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 10 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;
 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;
 15 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;
 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;
 20 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;
 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;
 25 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;
 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;
 30 sulfamato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 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;
 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;
 35 sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 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;
 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;
 40 sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)metilo;
 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;
 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;
 45 sulfamato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etilo;
 sulfamato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,4]nonan-2-il)etilo;
 sulfamato de ((2R,3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 sulfamato de ((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etilo;
 50 sulfamato de ((4S,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4R,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4R,5S)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4S,5R)-5-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4R,5S)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 55 sulfamato de ((4S,5R)-5-(2-clorotiazol-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4S,5R)-2,2-dimetil-5-(4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4S,5R)-2,2-dimetil-5-(2-cloro-4-metiltiazol-5-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 60 sulfamato de ((4S,5S)-2,2-dimetil-5-(tiofen-3-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 sulfamato de ((4S,5R)-2,2-dimetil-5-(5-clorotiofen-2-il)-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
 (((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil sulfonil)amida de sodio;
 (((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil sulfonil)amida de sodio; y
 (((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)sulfonil)amida de sodio.