



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014031396-2 B1



(22) Data do Depósito: 14/06/2013

(45) Data de Concessão: 26/11/2019

(54) Título: COMPOSTO DE SULFAMATO DE FENILALQUILA E COMPOSIÇÃO DE RELAXANTE MUSCULAR COMPREENDENDO O MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 317/18; A61K 31/357; A61P 21/00.

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2012 US 61/660,064.

(73) Titular(es): BIO-PHARM SOLUTIONS CO., LTD..

(72) Inventor(es): YONG MOON CHOI.

(86) Pedido PCT: PCT KR2013005279 de 14/06/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/187727 de 19/12/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/12/2014

(57) Resumo: COMPOSTO DE SULFAMATO DE FENILALQUILA E COMPOSIÇÃO DE RELASANTE MUSCULAR COMPREENDENDO O MESMO A presente invenção refere-se a novos compostos de sulfamato de fenilalquila e a um método para prevenir ou tratar uma doença associada ao espasmo muscular. A presente invenção garante o reforço da atividade de relaxamento muscular essencial para o alívio do espasmo muscular, de modo a ser promissora na prevenção ou tratamento de várias doenças associadas ao espasmo muscular.

**"COMPOSTO DE SULFAMATO DE FENILALQUILA E
COMPOSIÇÃO DE RELAXANTE MUSCULAR COMPREENDENDO O MESMO".**

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a novos compostos de sulfamato de fenilalquila, a um relaxante muscular e a um método para prevenir ou tratar uma doença associada ao espasmo muscular.

[0002] DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[0003] A miotonia ou espasmo é frequentemente observada(o) como uma sequela de lesões na cabeça e considerada difícil de tratar.

[0004] Miotonia é uma das disfunções musculares esqueléticas resultantes do aumento do tônus muscular e é causada por dano do sistema nervoso central devido à lesão e várias outras causas. As causas de tônus muscular são postura anormal, fadiga, alteração degenerativa na coluna vertebral, etc., e a miotonia pode ser induzida por uma de várias causas, incluindo espasticidade muscular esquelética e paralisia espástica, causando um sério empecilho à vida diária. Particularmente, a paralisia espástica envolve sintomas, tais como tensão da mão e pés, rigidez, dificuldade para andar, etc., e causa sério impedimento à vida diária. Os relaxantes musculares de ação central bloqueiam os receptores relacionados à excitação da função muscular esquelética, ou excitam os receptores relacionados à inibição da função muscular esquelética, a fim de relaxar o tônus muscular ou diminuir função de reflexo excessivamente ativado, causando

assim relaxamento muscular. Os relaxantes musculares de ação central podem incluir metocarbamol, clormezanon, carisoprodol, eperisona, fenprobamida, etc. Entretanto, essas drogas agem nos interneurônios da medula espinhal para inibir monossinapse e polissinapse e, assim, têm efeitos colaterais, incluindo depressão do sistema nervoso central e fraqueza muscular.

[0005] A Patente Norte-Americana nº 3.313.692 descreve compostos de carbamato racêmico úteis como drogas do sistema nervoso central com efeitos colaterais significativamente reduzidos. A Patente Norte-Americana nº 2.884.444, Patente Norte-Americana nº 2.937.119, e Patente Norte-Americana nº 3.265.727 descrevem compostos de dicarbamato úteis como drogas do sistema nervoso central e o dicarbamato de N-isopropil-2-metil-2-propil-1,3-propandiol descrito na Patente Norte-Americana nº 2.937.119 foi liberado no mercado como um relaxante muscular sob o nome do produto de Soma. Os relaxantes musculares são utilizados como um agente para melhorar os sintomas, incluindo hérnia de um disco relacionado ao espasmo muscular que está envolvido nas doenças musculares esqueléticas, e distúrbios vasculares da medula espinhal, paralisia espástica da medula espinhal, espondilose cervical, paralisia cerebral, sequelas de lesões (lesões na medula espinhal, lesões na cabeça), degeneração espinocerebelar, etc., e relaxantes musculares também são utilizados como um adjuvante aos agentes anestésicos.

[0006] Ao longo do presente pedido, várias publicações e patentes são referidas e citações são fornecidas entre parênteses. As divulgações dessas publicações e patentes

em suas entidades são aqui incorporadas por referências no presente pedido, a fim de descrever totalmente a presente invenção e o estado da técnica ao qual pertence.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0007] O presente inventor fez estudos intensivos para desenvolver um novo relaxante muscular com excelente atividade e baixa toxicidade que pode ser aplicado para tratamento eficaz para várias doenças associadas com espasmo muscular. Como resultado, os presentes inventores descobriram que os derivados de sulfamato de fenilalquila representados pela fórmula 1 acima fornecem atividade de relaxamento muscular altamente melhorada com efeitos colaterais significativamente reduzidos.

[0008] Consequentemente, é um objetivo da presente invenção fornecer novos derivados de sulfamato de fenilalquila ou um sal farmacêuticamente aceitável respectivo:

[0009] É outro objetivo da presente invenção fornecer um método para relaxamento muscular.

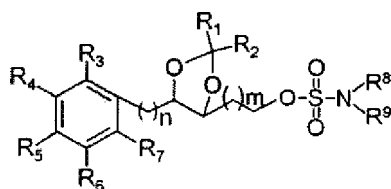
[0010] Adicionalmente, é outro objetivo da presente invenção fornecer um método para prevenir ou tratar uma doença associada ao espasmo muscular.

[0011] Adicionalmente, é outro objetivo da presente invenção fornecer uma composição para prevenir ou tratar uma doença associada ao espasmo muscular.

[0012] Outros objetivos e vantagens da presente invenção se tornarão evidentes a partir da descrição detalhada a seguir, junto das reivindicações e desenhos anexos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0013] Em um aspecto da presente invenção, é fornecido um composto representado pela fórmula 1 a seguir ou sal farmacêuticamente aceitável respectivo:



(1)

[0014] em que R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, grupo alquila C_1-C_5 e grupo arila C_6-C_{10} ou R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados formam o grupo cicloalquila C_5-C_6 ; R^3 , R^4 , R^5 , R_6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, grupo alquila C_1-C_5 , grupo nitro e grupo amina não substituído ou substituído por alquila C_1-C_3 ; R^8 e R^9 são cada independentemente hidrogênio ou grupo alquila C_1-C_3 ; n e m são, cada um, independentemente um número inteiro de 0 a 2.

[0015] O presente inventor fez estudos intensivos para desenvolver um novo relaxante muscular com excelente atividade e baixa toxicidade que pode ser aplicado para tratamento eficaz de várias doenças associadas com espasmo muscular. Como resultados, os presentes inventores descobriram que os novos derivados de sulfamato de fenilalquila representados pela fórmula 1 acima fornecem atividade de relaxamento muscular altamente melhorada com efeitos colaterais significativamente reduzidos.

[0016] O termo "alquila", conforme utilizado aqui,

refere-se a uma cadeia linear ou ramificada de grupo hidrocarboneto saturado, *por exemplo*, metila, etila, propila, butil, isobutila, terc-butila e pentila. "Grupo alquila C₁-C₅", conforme utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila com número de carbono de 1 a 5.

[0017] O termo "arila", conforme utilizado aqui, refere-se a anéis de carbono monocíclico ou policíclico total ou parcialmente saturados tendo aromaticidade. O grupo arila da presente invenção é preferencialmente monoarila ou biarila.

[0018] O termo "cicloalquila", conforme utilizado aqui, refere-se a um anel saturado monocíclico ou policíclico compreendendo átomos de carbono e hidrogênio.

[0019] De acordo com uma aplicação concreta, R¹ e R² são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, grupo alquila C₁-C₃ e grupo fenila ou R¹ e R² junto com o átomo de carbono ao qual eles são anexados formam grupo cicloalquila C₅-C₆, e em que R¹ e R² não são hidrogênio ao mesmo tempo.

[0020] De acordo com uma aplicação concreta, R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, cloro, flúor, iodo, grupo alquila C₁-C₃, grupo nitro e grupo amina não substituído ou substituído por metila.

[0021] De acordo com uma aplicação concreta, R⁸ e R⁹ são hidrogênio.

[0022] De acordo com uma aplicação concreta, n e m são, cada um, independentemente um número inteiro de 0 a 1.

[0023] De acordo com uma aplicação mais concreta, o

composto é selecionado do grupo consistindo em:

(1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(4) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(6) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(7) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(8) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(9) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(10) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(11) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(12) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(13) sulfamato de (5-(2-iodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(14) sulfamato de (5-(2-iodofenil)-2-metil-

1,3-dioxolan-4-il)metila;

(15) sulfamato de (5-(2-iodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(16) sulfamato de (3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(17) sulfamato de (3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(18) sulfamato de (5-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(19) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(20) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(21) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(22) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(23) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(24) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil;

(26) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(27) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(28) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-

dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(29) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(30) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(31) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(32) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(33) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(34) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(35) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(36) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(37) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(38) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il) metila;

(39) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(40) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(41) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(42) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-fenil-

1,3-dioxolan-4-il)metila;

(43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(45) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(46) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(47) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(48) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(49) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(50) sulfamato de (5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(51) sulfamato de (5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(52) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(53) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(55) sulfamato de 2-(5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(56) sulfamato de 2-(5-benzil-2,2-dietil-

1,3-dioxolan-4-il)etila;

(57) sulfamato de 2-(3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila;

(58) sulfamato de 2-(3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila;

(59) sulfamato de (5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(60) sulfamato de (5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(61) sulfamato de (3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(62) sulfamato de (3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(63) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(65) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila;

(66) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila;

(67) sulfamato de 2-(5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(68) sulfamato de 2-(5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(69) sulfamato de 2-(3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila;

(70) sulfamato de 2-(3-(2-clorobenzil)-1,4-

dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila;

(71) sulfamato de (5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(72) sulfamato de (5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(73) sulfamato de (3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(74) sulfamato de (3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(75) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(76) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(77) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila; e

(78) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila.

[0024] De acordo com uma aplicação mais concreta, o composto é selecionado do grupo consistindo em:

(1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-

dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila; e

(64) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila.

[0025] De acordo com uma aplicação concreta, o composto está na forma de racemato, enantiômero, diastereômero, uma mistura de enantiômero ou uma mistura de diastereômero.

[0026] Conforme visto nos Exemplos, os presentes inventores sintetizaram os compostos de várias estereoquímicas, e investigaram sua atividade de relaxamento muscular por experimentos multilaterais.

[0027] O termo "enantiômero", conforme utilizado aqui, refere-se a um de dois estereoisômeros que são imagens espelhadas um do outro, que são não sobreponíveis devido à existência de um ou mais carbonos quirais. De acordo com uma aplicação concreta, o enantiômero da presente invenção é um em que os carbonos quirais de C₄ e C₅ são diversos na estereoconfiguração.

[0028] O termo "diastereômero", conforme utilizado aqui, refere-se a estereoisômeros que não são enantiômeros, que ocorre quando dois ou mais estereoisômeros de um composto têm diferentes configurações em um ou mais (mas não todos) dos

centros quirais equivalentes assim não são imagens espelhadas um do outro.

[0029] O termo "racemato", conforme utilizado aqui, refere-se a um que tem quantidades iguais de dois enantiômeros de estereoconfiguração diferente, e falta na atividade óptica.

[0030] Seria óbvio ao especialista no assunto dos Exemplos abaixo que os compostos da presente invenção não são limitados àqueles com estereoquímica específica.

[0031] De acordo com uma aplicação concreta, o sal farmacêuticamente aceitável é produzido pela reação do composto com um ácido inorgânico, um ácido orgânico, um aminoácido, ácido sulfônico, um metal alcalino ou íons de amônio.

[0032] Os sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção são aqueles que podem ser fabricados pela utilização de um método conhecido na técnica, por exemplo, entre outros, sais com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, hidrogênio sulfato de sódio, fosfato, nitrato e carbonato; e sais com ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido succínico, benzoic ácido, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malônico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido láctico, ácido glicínico, ácido fumárico, ácido lactobiônico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético e ácido acetilsalicílico (aspirina); ou sais com aminoácidos tais como glicina, alanina, valina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, ácido aspártico, glutamina, lisina, arginina, tirosina, e prolina; sais com

ácido sulfônico tal como metano sulfonato, etano sulfonato, benzeno sulfonato e tolueno sulfonato; sais de metal por reação com um metal alcalino tal como sódio e potássio; ou sais com íons de amônio.

[0033] Em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para relaxamento muscular compreendendo administrar quantidade farmacologicamente eficaz do composto da presente invenção ou sal farmacologicamente aceitável respectivo para um indivíduo em necessidade respectiva.

[0034] Como as descrições comuns em relação aos compostos da presente invenção são mencionadas acima, elas são omitidas aqui para evitar sobreposições excessivas.

[0035] De acordo com a presente invenção, o presente inventor observou que a administração do composto da presente invenção aumentou significativamente a força de preensão e tempo de residência em hastes rotativas de camundongos, sugerindo que o composto da presente invenção pode ser eficazmente utilizado para melhorar a atividade de relaxamento muscular.

[0036] Ainda em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para prevenir ou tratar uma doença associada ao espasmo muscular compreendendo administrar quantidade farmacologicamente eficaz do composto da presente invenção ou sal farmacologicamente aceitável respectivo a um indivíduo em necessidade respectiva.

[0037] Conforme discutido, o composto da presente invenção tem uma atividade superior para relaxamento muscular com baixa toxicidade. Portanto, ele tem potencial para ser

desenvolvido como um agente terapêutico para prevenir e tratar várias doenças associadas com espasmo muscular.

[0038] O termo "doença associada ao espasmo muscular", conforme utilizado aqui, refere-se a uma doença ou distúrbio resultante de espasmo muscular causado por relaxamento muscular disfuncional ou tônus muscular excessivo; ou doença ou distúrbio de indução do espasmo muscular.

[0039] Conforme utilizado aqui, "espasmo muscular" é utilizado alternadamente com "miotonia".

[0040] De acordo com uma aplicação concreta, a doença associada ao espasmo muscular é selecionada do grupo consistindo em herniação de disco, distúrbios vasculares da medula espinhal, paralisia espinhal espástica, espondilose cervical, paralisia cerebral, sequelas das lesões da medula espinhal, sequelas de lesões da cabeça.

[0041] Ainda em outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição para prevenir ou tratar uma doença associada ao espasmo muscular, compreendendo o composto da presente invenção ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo como um ingrediente ativo.

[0042] Como as descrições comuns em relação ao composto da presente invenção e as doenças prevenidas ou tratadas assim são mencionados acima, eles são omitidos aqui para evitar sobreposições excessivas.

[0043] A composição da presente invenção pode ser fornecida como uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo.

[0044] O termo "quantidade farmacologicamente eficaz", conforme utilizado aqui, refere-se a uma quantidade suficiente para mostrar e atingir eficácias e atividades para prevenir, aliviar, tratar uma doença associada ao espasmo muscular.

[0045] A composição farmacêutica da presente invenção inclui um transportador farmacologicamente aceitável além do composto do princípio ativo. O transportador farmacologicamente aceitável contido na composição farmacêutica da presente invenção, que é comumente utilizado em formulações farmacêuticas, entre outras, inclui lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, borracha cultivável, fosfato de potássio, arginato, gelatina, silicato de potássio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xaropes, metilcelulose, benzoato de metilhidróxi, benzoato de propilhidróxi, talco, estearato de magnésio, e óleos minerais. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ainda incluir um lubrificante, um umectante, um adoçante, um agente aromatizante, um emulsificante, um agente de suspensão e um conservante. Detalhes de transportadores adequados farmacologicamente aceitáveis e formulações podem ser encontrados em *Remington's Pharmaceutical Sciences* (19th ed., 1995).

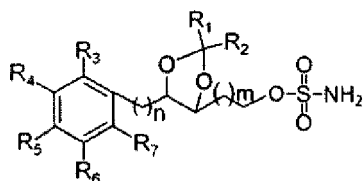
[0046] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser administrada oral ou parenteralmente, e concretamente, administrada parenteralmente. Para administração parentérica, isso pode ser administrado intravenosamente, subcutaneamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, transdermicamente

ou intra-articularmente. Mais concretamente, ela é administrada intramuscularmente ou intraperitonealmente.

[0047] Uma quantidade de dosagem adequada da composição farmacêutica da presente invenção pode variar dependendo dos métodos de formulação farmacêutica, métodos de administração, a idade do paciente, o peso corporal, sexo, estado patogênico, dieta, tempo de administração, via de administração, uma taxa de excreção e sensibilidade para uma composição farmacêutica usada. Preferencialmente, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada com uma dosagem diária de 0,001 a 10000 mg/kg (peso corporal).

[0048] De acordo com as técnicas convencionais conhecidas dos especialistas na técnica, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser formulada com transportador e/ou veículo farmacêuticamente aceitável conforme descrito acima, finalmente fornecendo diversas formas incluindo uma dose unitária e uma forma multidoses. Os exemplos não limitantes das formulações incluem, entre outros, uma solução, uma suspensão ou uma emulsão em óleo ou meio aquoso, um elixir, um pó, um grânulo, um comprimido e uma cápsula e pode ainda compreender um agente de dispersão ou um estabilizador.

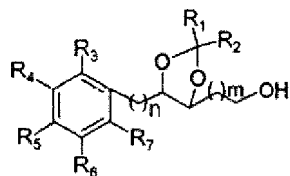
[0049] Ainda em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para preparar um composto representado pela fórmula 2 a seguir:



(2)

[0050] compreendendo:

(a) realizar sulfamação de um composto representado pela fórmula 3 a seguir:

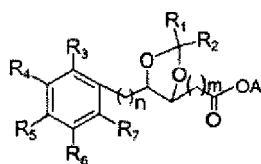


(3)

[0051] em que R_1 a R_7 , n e m são os mesmos, conforme definido na fórmula 1.

[0052] O termo "sulfamação", conforme utilizado aqui, refere-se a uma reação na qual um grupo sulfamato é substituído em um grupo hidroxila de um álcool. A sulfamação pode ser realizada por vários reagentes incluindo, entre outros, isocianato de clorossulfonila, sulfamida e cloreto de sulfurila.

[0053] De acordo com uma aplicação concreta, o método ainda compreende um composto representado pela fórmula 4 a seguir:



(4)

[0054] com um agente de redução para formar o composto da fórmula 3 antes da etapa (a), em que R^1 a R^7 , n e m são os mesmos, conforme definido na fórmula 1, e, em que A é alcóxi C_1-C_3 alquila C_1-C_3 .

[0055] O agente de redução é utilizado para redução do éster de modo que o composto da fórmula 3 é obtido. O exemplo não limitante do agente de redução é $LiAlH_4$, mas

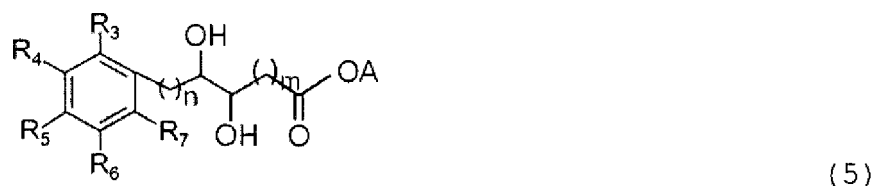
4 a seguir:



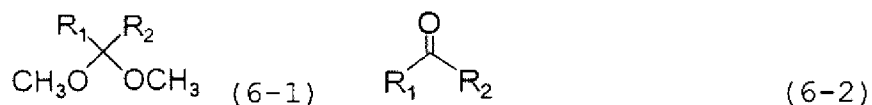
[0054] com um agente de redução para formar o composto da fórmula 3 antes da etapa (a), em que R^1 a R^7 , n e m são os mesmos, conforme definido na fórmula 1, e, em que A é alcóxi C_1-C_3 ou alquila C_1-C_3 .

[0055] O agente de redução é utilizado para redução do éster de modo que o composto da fórmula 3 é obtido. O exemplo não limitante do agente de redução é $LiAlH_4$, mas qualquer agente de redução que reduz éster ao álcool primário pode ser utilizado na presente invenção.

[0056] De acordo com uma aplicação mais concreta, o método ainda compreende reagir um composto representado pela seguinte fórmula 5:



[0057] com um ácido e um composto representado pela fórmula 6-1 ou fórmula 6-2 a seguir para formar o composto da fórmula 4:



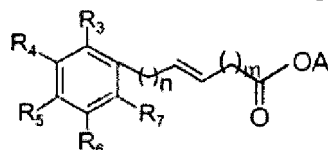
[0058] em que R_1 a R_7 , n , m e A são os mesmos, conforme definido na fórmula 4

[0059] O ácido da presente invenção é utilizado para

fórmula 5, em que R^3 a R^7 , n , m e A são os mesmos, conforme definido na fórmula 4.

[0062] O termo "diidroxilação", conforme utilizado aqui, refere-se a uma reação na qual um oxidante é adicionado aos alquenos para formar dióis vicinais. Concretamente, a diidroxilação é realizada pela adição de *sin* de dois grupos hidroxila para um alqueno. A diidroxilação pode ser realizada por oxidante incluindo, entre outros, OsO_4 , K_2OsO_4 , e $KMnO_4$.

[0063] De acordo com realização ainda mais concreta, o método ainda compreende realizar diidroxilação de um composto representado pela fórmula 7 a seguir:

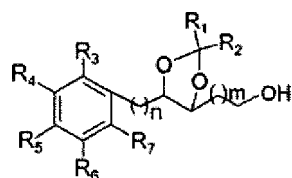


(7)

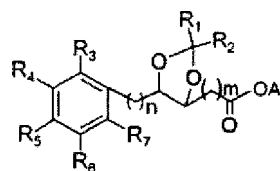
[0064] com um oxidante para formar o composto da fórmula 5, em que R^3 a R^7 , n , m e A são os mesmos, conforme definido na fórmula 4.

[0065] O termo "diidroxilação", conforme utilizado aqui, refere-se a uma reação na qual um oxidante é adicionado aos alquenos para formar dióis vicinais. Concretamente, a diidroxilação é realizada pela adição de *sin* ou *anti*adição de dois grupos hidroxila para um alqueno. A diidroxilação pode ser realizada pelo oxidante incluindo, entre outros, OsO_4 , K_2OsO_4 , K_2CO_3 e $KMnO_4$.

[0066] Ainda em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto representado pela fórmula 3 a seguir ou 4:



(3)



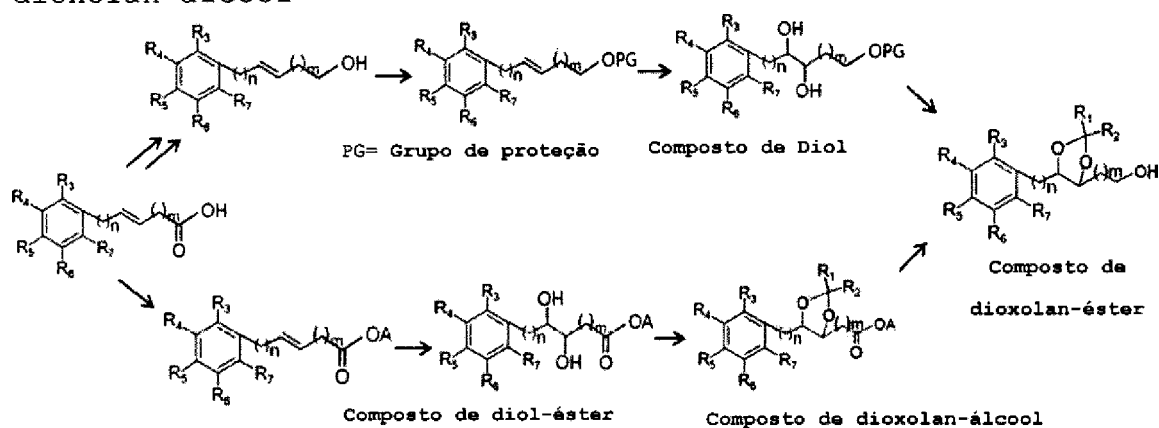
(4)

[0067] em que R^1 a R^7 , n , m e A são os mesmos, conforme definido acima.

[0068] A presente invenção será agora descrita em mais detalhes pelos exemplos. Seria óbvio para aqueles especialistas na técnica que esses exemplos pretendem ser mais concretamente ilustrativos e o escopo da presente invenção como estabelecido nas reivindicações anexas não é limitado para ou pelos exemplos.

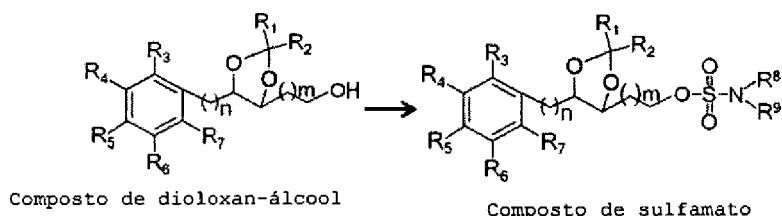
EXEMPLOS

[0069] [Fórmula de reação 1] Síntese de composto dioxolan-álcool

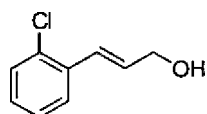


[0070] Um composto dioxolan-álcool utilizado na síntese de um composto de sulfamato é sintetizado por diidroxilação, condensação e uma reação de desproteção.

[0071] [Fórmula de reação 2] Síntese de composto de sulfamato



EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 1: (E)-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ol



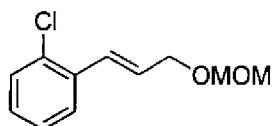
[0072] Para um frasco de fundo redondo de 100 ml, ácido 2-clorocinâmico (5g, 7,3 mmols) e THF (20 ml) foram adicionados e a mistura de reação foi resfriada a 0°C. Trietilamina (4,2 ml, 30,1 mmols) e cloroformiato de etila (2,88 ml, 30,1 mmols) foram adicionados. A mistura de reação foi precipitada como um sólido branco durante agitação. Após 2 h, a mistura de reação foi filtrada com THF (sólido branco + solução amarela).

[0073] A solução amarela foi adicionada em gotas em boroidreto de sódio (2,68g, 142,3 mmols) em H₂O a 0°C e agitada por 2 h, extinta com solução de HCl a 1N. A mistura de reação foi extraída por EtOAc e lavada com H₂O. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (2,96g, 60~70%).

[0074] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1,67(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).

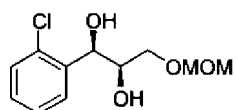
Exemplo de preparação 2: (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno



[0075] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml, (E)-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ol (2,96g, 17,5 mmols, Exemplo de preparação 1) e Diclorometano (17,5ml) foram adicionados e a mistura de reação foi resfriada a 0°C. Diisopropiletilamina (6,1 ml, 35,1 mmols) foi adicionada e agitada a 0°C. Éter de metil clorometila (2,77 ml, 35,1 mmols) foi adicionado em gotas e agitado durante a noite. A mistura de reação foi extinta com solução de NaOH a 1N, extraída por diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (3,43g, 85~95%).

[0076] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3,44(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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 3: (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol

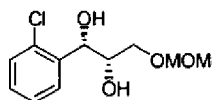


[0077] Um frasco de fundo Redondo de 250 ml, equipado com um agitador magnético, foi preenchido com 80 ml de álcool terc-butílico, 80 ml de água, e K₃Fe(CN)₆ (15,93g, 48,3 mmols),

K_2CO_3 (6,7g, 48,3 mmols), $(DHQD)_2$ -PHAL (0,12g, 0,16 mmol), $K_2OsO_2(OH)_4$ (11,8 mg, 0,03 mmol), e Metanossulfonamida (1,53g, 16,1 mmols). Agitação a $0^\circ C$. (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (3,43g, 16,1 mmols, Exemplo de preparação 2) foi adicionado de uma vez, e a mistura foi agitada vigorosamente a $0^\circ C$ durante a noite. Enquanto a mistura foi agitada a $0^\circ C$, sulfeto de sódio sólido (Na_2SO_3 , 24,4g, 193,5 mmols) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente. Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação, e após a separação das camadas, a fase aquosa foi novamente extraída com o solvente orgânico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com KOH a 2 N. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrados e concentrados sob vácuo. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (3,31g, 75~90%).

[0078] 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,09(d, $J=5,6$, 1H), 3,27(d, $J=4,4$, 1H), 3,41(s, 3H), 3,69~3,77(m, 2H), 3,96~3,99(m, 1H), 4,69(s, 2H), 5,19(t, $J=4,4$, 1H), 7,23~7,61(m, 1H).

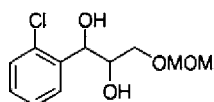
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 4: (1S,2S)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol



[0079] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que $(DHQ)_2$ -PHAL foi utilizado em vez de $(DHQD)_2$ -PHAL, para obter o composto do título. 3,1 g (75~90%).

[0080] ^1H RMN (400MHz, 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).

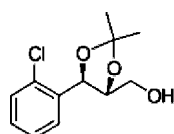
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 5: 1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol



[0081] (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (9,1g, Exemplo de preparação 2) foi dissolvido em 45 mL de uma mistura de acetona/t-BuOH/ H_2O (5:1:1V/V). À temperatura ambiente, N-metilmorfolina-N-óxido (7,51 g) e OsO_4 (0,54 g) foram adicionados a ela e agitados por 2 a 3 horas. Quando a reação foi completada, o produto obtido foi lavado com água e cloreto de metileno (MC). Então, a camada orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (7,42g, 70~90%).

[0082] ^1H NMR (400MHz, 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).

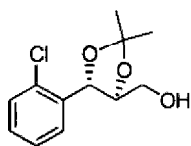
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 6: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0083] Para (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (3,31g, 13,4 mmols, Exemplo de preparação 3), Diclorometano foi adicionado e resfriado a 0°C. 2,2-Dimetoxipropano (3,3 ml, 26,8 mmols) e ácido p-toluenossulfônico (2g, 10,7 mmols) foram adicionados e agitados à temperatura ambiente por 5h. A mistura de reação foi extinta com H₂O, extraída com DCM, e lavada com H₂O. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (1,05g, 30~40%).

[0084] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1,57(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).

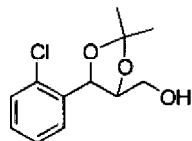
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 7: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0085] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 6 foi conduzido, exceto que (1S,2S)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 4) foi utilizado em vez de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 3), para obter o composto do título (1,1g, 30~40%).

[0086] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1,57(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).

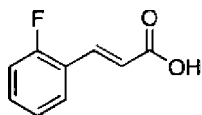
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 8: (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0087] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 6 foi conduzido, exceto que 1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 5) foi utilizado em vez de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 3), para obter o composto do título (2,1g, 30~40%).

[0088] ^1H NMR (400MHz, 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 9: ácido (E)-3-(2-fluorofenil)-acrílico

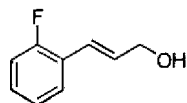


[0089] Piperidina (247 mg, 2,90 mmols) foi adicionada a uma solução agitada de ácido malônico (3,1g, 29,00 mmols) e 2-fluoroaldeído (3g, 24,17 mmols) em piridina à temperatura ambiente sob condição de N_2 . A solução foi resfriada à temperatura ambiente, então extinta com solução de HCl. O resíduo foi tratado com EA e H_2O . A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com EA. Os extratos combinados foram lavados com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o

composto do título (3,66g, 70~90%).

[0090] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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).

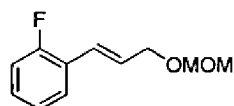
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 10: (E)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ol



[0091] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 1 foi conduzido, exceto que ácido (E)-3-(2-fluorofenil)-acrílico (Exemplo de preparação 9) foi utilizado em vez de ácido 2-Clorocinâmico, para obter o composto do título (1,6g, 30~40%).

[0092] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,67 (s, 1H), 4,39 (t, $J=4,0$, 2H), 6,34~6,41 (m, 1H), 7,00~7,38 (m, 4H).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 11: (E)-1-Fluoro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno

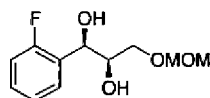


[0093] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 2 foi conduzido, exceto que (E)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ol (Exemplo de preparação 10) foi utilizado em vez de (E)-3-(2-clorofenil)-prop-2-en-1-ol (Exemplo de preparação 1), para obter o composto do título (2,23g, 85~95%).

[0094] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 12: (1R,2R)-1-(2-

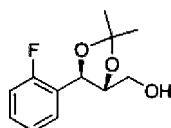
fluorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol



[0095] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que (E)-1-Fluoro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 11) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi) prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (2,13g, 75~90%).

[0096] ^1H NMR (400MHz, 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).

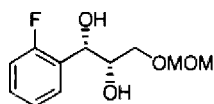
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 13: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0097] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 6 foi conduzido, exceto que (1R, 2R)-1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 12) foi utilizado em vez de (1R, 2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 3), para obter o composto do título (1,73g, 30~40%).

[0098] ^1H NMR (400MHz, 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)

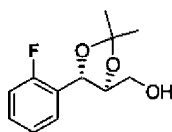
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 14: (1S,2S)-1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol



[0099] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 4 foi conduzido, exceto que (E)-1-Fluoro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 11) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (2,13g, 75~90%).

[0100] ^1H NMR (400MHz, 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).

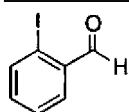
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 15: ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0101] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 6 foi conduzido, exceto que (1S, 2S)-1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 14) foi utilizado em vez de (1R, 2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 3), para obter o composto do título (1,73g, 30~40%).

[0102] ^1H NMR (400MHz, 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)

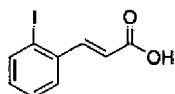
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 16: 2-Iodobenzenoaldeído



[0103] Em um frasco, álcool 2-iodobenzílico (4g, 17,09 mmols) foi dissolvido em diclorometano (MC, 85 ml), e então, óxido de manganês (MnO₂, 14,86g, 170,92 mmols) foi adicionado a ele. O produto de reação obtido foi agitado sob refluxo. Quando a reação foi completada, o produto de reação obtido foi resfriado à temperatura ambiente, e então, filtrado e concentrada usando celite, para obter o composto do título (3,6g, rendimento de 75~90%).

[0104] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7,30~7,99(m, 4H), 10,10(s, 1H)

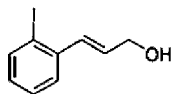
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 17: ácido (E)-3-(2-iodofenil)-acrílico



[0105] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 9 foi conduzido, exceto que 2-Iodobenzenoaldeído (Exemplo de preparação 16) foi utilizado em vez de 2-Fluoroaldeído, para obter o composto do título (2,06g, 70~90%)

[0106] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6,60(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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 18: (E)-3-(2-iodofenil)-prop-2-en-1-ol

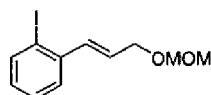


[0107] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 1 foi conduzido, exceto que ácido (E)-3-(2-iodofenil)-acrílico (Exemplo de preparação 17)

foi utilizado em vez de ácido 2-Clorocinâmico, para obter o composto do título (1,08g, 30~40%).

[0108] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,67 (s, 1H), 4,39 (t, $J=4,0$, 2H), 6,34~6,41 (m, 1H), 7,00~7,38 (m, 4H).

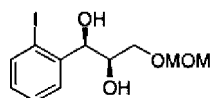
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 19: (E)-1-Iodo-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno



[0109] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 2 foi conduzido, exceto que (E)-3-(2-iodofenil)-prop-2-en-1-ol (Exemplo de preparação 18) foi utilizado em vez de (E)-3-(2-clorofenil)-prop-2-en-1-ol (Exemplo de preparação 1), para obter o composto do título (1,37g, 85~95%).

[0110] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 20: (1R, 2R)-1-(2-iodofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol

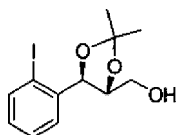


[0111] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que (E)-1-Iodo-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 19) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (1,32g, 75~90%).

[0112] ^1H NMR (400MHz, 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)

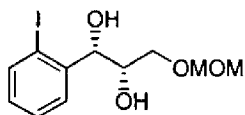
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 21: ((4R, 5R)-5-(2-iodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0113] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 6 foi conduzido, exceto que (1R, 2R)-1-(2-iodofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 20) foi utilizado em vez de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 3), para obter o composto do título (1,33g, 30~40%).

[0114] ^1H NMR (400MHz, 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)

[0115] EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 22: (1S,2S)-1-(2-iodofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol



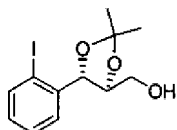
[0116]

[0117] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 4 foi conduzido, exceto que (E)-1-Iodo-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 19) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (1,32g, 75~90%).

[0118] ^1H NMR (400MHz, 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)

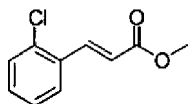
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 23: ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0119] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 6 foi conduzido, exceto que (1S,2S)-1-(2-iodofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 22) foi utilizado em vez de (1R,2R)-1-(2-clorofenil)-3-(metoximetóxi)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 3), para obter o composto do título (1,33g, 30~40%).

[0120] ^1H NMR (400MHz, 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 24: (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato

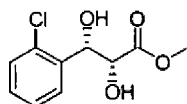


[0121] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml, ácido 2-clorocinâmico (25g, 136,9 mmols) e MeOH (56 ml) foram adicionados. POCl_3 (1,27 ml, 13,6 mmols) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada sob refluxo por 3~4h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, extinta com solução de NaOH a 1N. A mistura foi extraída por EtOAc e lavada com H_2O . A camada aquosa foi novamente extraída

com EtOAc. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. (26,98g, 85~97%)

[0122] ^1H NMR (400MHz, 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 25: (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato

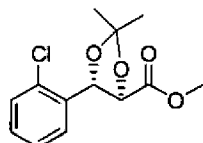


[0123] Um frasco de fundo redondo de 1000 ml, equipado com um agitador magnético, foi preenchido com 362 ml de álcool terc-butilico, 362 ml de água, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (135,53g, 411,63 mmols), K_2CO_3 (56,89g, 411,63 mmols), $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (1,06g, 1,37 mmol), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0,1g, 0,27 mmol), e Metanossulfonamida (13,05g, 137,21 mmols) e agitado a 0°C . (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (26,98g, Exemplo de preparação 24) foi adicionado de uma vez, e a mistura foi agitada vigorosamente a 0°C durante a noite. Enquanto a mistura foi agitada a 0°C , o sulfeto de sódio sólido (Na_2SO_3 , 24,4g, 193,5 mmols), EtOAc e água foram adicionados e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada. Após a separação da camada, a camada aquosa foi adicionada a EtOAc, e a camada aquosa foi separada. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$ a 0,3M (H_2SO_4 76 ml, H_2O 2L, Na_2SO_4 360 g) duas vezes. Após a separação da camada orgânica, a camada orgânica foi lavada com H_2O . Após separação da camada, a camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O composto bruto foi purificado por uma coluna de

sílica-gel para produzir o composto do título (24,42g, 70~90%)

[0124] ^1H NMR (400MHz, 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, $J=7,2$).

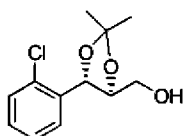
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 26: (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0125] Diclorometano (DMC) foi adicionado a (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (24,4g, Exemplo de preparação 25) e resfriado a 0°C. 2,2-Dimetoxipropano (26 ml, 211,77 mmols) e ácido p-toluenossulfônico (2g, 10,58 mmols) foram adicionados e agitados à temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com H_2O , extraída com DCM, lavada com H_2O , secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (23,6g, 70~95%).

[0126] ^1H NMR (400MHz, 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)

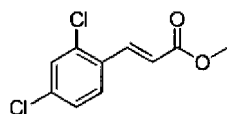
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 27(7): ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



Uma solução de LAH(LiAlH_4 3,31g, 87,25 mmols)

em THF foi adicionada em gotas em uma solução de 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4S,5R)-metila (23,6g, Preparação 26) em THF a 0°C, e a mistura agitada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com H₂O a 0°C, celite filtrada com EtOAc, lavada com EtOAc, secada sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (21,13 g 70~95%)
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1,57(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)

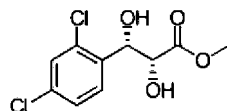
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 28: (E)-Metil-3-(2,4-diclorofenil)acrilato



[0127] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 24 foi conduzido, exceto que ácido 2,4-diclorocinâmico foi utilizado em vez de ácido 2-clorocinâmico, para obter o composto do título (9,7g, 70~90%)

[0128] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3,84(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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 29: (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato

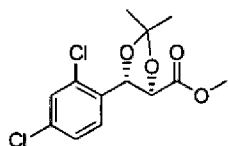


[0129] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 25 foi conduzido, exceto que (E)-Metil-3-

(2,4-diclorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 28) foi utilizado em vez de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 24), para obter o composto do título (3,8g, 60~80%)

[0130] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

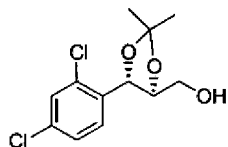
Exemplo de preparação 30: (4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0131] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 26 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 29) foi utilizado em vez de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 25), para obter o composto do título (3,5g, 60~80%)

[0132] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 31: ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

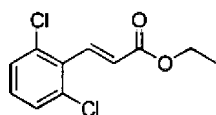


[0133] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 30) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (3,2g, 70~95%)

[0134] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,56(s, 3H), 1,62(d, $J=4,8$, 6H), 1,97(dd, $J=7,6$, $J=7,2$, 1H), 3,75~3,80(m, 1H), 3,82~3,86(m, 1H), 3,89~3,94(m, 1H), 5,36(d, $J=8,4$, 1H), 7,28~7,33(m, 1H), 7,41(d, $J=2,0$, 1H), 7,56(d, $J=8,4$, 1H).

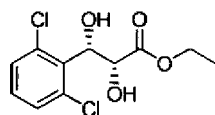
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 32: (E)-Etil-3-(2,6-diclorofenil)acrilato



[0135] Em uma solução agitada de 2,6-diclorobenzaldeído (5,0g, 28,56 mmols) em THF foi adicionado acetato de trietil fosfono (6,4g, 28,56 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi adicionada *t*-BuOK (3,2g, 28,56 mmols) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 10h, então a mistura resultante foi extinta com HCl a 1N, diluída com éter, lavada com água, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em gel SiO_2 (4,3g 40~60%)

[0136] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,36(t, $J=3,6$, 3H), 4,31(q, $J=3,7$, 2H), 6,61(d, $J=16$, 1H), 7,21(t, $J=4,2$, 1H), 7,38(d, $J=5,2$, 1H), 7,81(d, $J=16$, 1H).

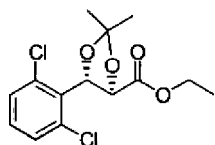
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 33: (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato



[0137] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 25 foi conduzido, exceto que (E)-etil-3-(2,6-diclorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 32) foi utilizado em vez de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 24), para obter o composto do título (3,9g, 60~80%)

[0138] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,21(t, $J=7,2$, 3H), 3,22(s, 1H), 3,69(s, 1H), 4,20~4,28(m, 1H), 4,70(d, $J=5,2$, 1H), 5,62(d, $J=5,6$, 1H), 7,19~7,36(m, 3H).

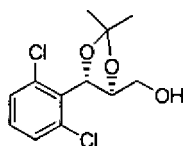
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 34: (4R,5S)-etil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0139] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 26 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 29) foi utilizado em vez de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 25), para obter o composto do título (4,1g, 60~90%)

[0140] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,26(t, $J=7,2$, 3H), 1,58(s, 3H), 1,70(s, 3H), 3,77(s, 3H), 4,24(q, $J=7,2$, 1H), 4,95(q, $J=4,4$, 1H), 5,95(q, $J=3,0$, 1H), 7,20~7,39(m, 3H).

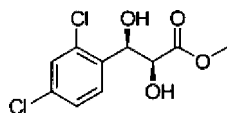
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 35: ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0141] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 3) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (3,5g, 70~95%)

[0142] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,55(s, 3H), 1,68(s, 3H), 3,66(q, $J=5,5$, 1H), 3,85(q, $J=5,1$, 1H), 4,56~4,61(m, 1H), 5,78(d, $J=9,2$, 1H), 7,19~7,37(m, 3H).

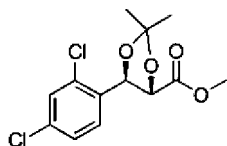
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 36: (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0143] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que (E)-Metil-3-(2,4-diclorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 28) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (2,4g, 75~90%).

[0144] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

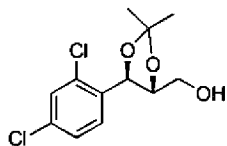
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 37: (4S, 5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0145] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 26 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 36) foi utilizado em vez de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 25), para obter o composto do título (3,2g, 60~80%)

[0146] ^1H RMN NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 38: ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

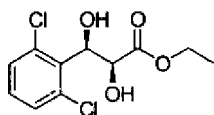


[0147] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 37) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (3,5g, 70~95%)

[0148] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,56(s, 3H), 1,62(d, $J=4,8$, 6H), 1,97(dd, $J=7,6$, $J=7,2$, 1H), 3,75~3,80(m, 1H), 3,82~3,86(m, 1H), 3,89~3,94(m, 1H), 5,36(d, $J=8,4$, 1H),

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

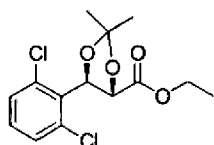
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 39: (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0149] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que (E)-etil-3-(2,6-diclorofenil)acrilato(Exemplo de preparação 32) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno(Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (2,8g, 75~90%).

[0150] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,21(t, $J=7,2$, 3H), 3,22(s, 1H), 3,69(s, 1H), 4,20~4,28(m, 1H), 4,70(d, $J=5,2$, 1H), 5,62(d, $J=5,6$, 1H), 7,19~7,36(m, 3H).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 40: (4S,5R)-etil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

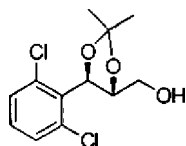


[0151] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 26 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 39) foi utilizado em vez de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 25), para obter o composto do título(4,1g, 60~90%)

[0152] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,26(t, $J=7,2$, 3H),

1,58(s, 3H), 1,70(s, 3H), 3,77(s, 3H), 4,24(q, $J=7,2$, 1H), 4,95(q, $J=4,4$, 1H), 5,95(q, $J=3,0$, 1H), 7,20~7,39(m, 3H).

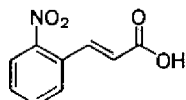
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 41: ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metano



[0153] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 40) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (5,2g, 70~95%)

[0154] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,55(s, 3H), 1,68(s, 3H), 3,66(q, $J=5,5$, 1H), 3,85(q, $J=5,1$, 1H), 4,56~4,61(m, 1H), 5,78(d, $J=9,2$, 1H), 7,19~7,37(m, 3H).

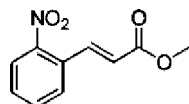
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 42: ácido (E)-3-(2-nitrofenil)-acrílico



[0155] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 9 foi conduzido, exceto que 2-nitrobenzenoaldeído foi utilizado em vez de 2-Fluoroaldeído, para obter o composto do título (2,06g, 70~90%)

[0156] ^1H NMR (400MHz, 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).

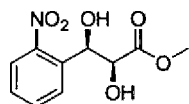
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 43: (E)-Metil-3-(2-nitrofenil)acrilato



[0157] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 24 foi conduzido, exceto que ácido (E)-3-(2-nitrofenil)-acrílico (Exemplo de preparação 42) foi utilizado em vez de ácido 2-clorocinâmico, para obter o composto do título (15,8g, 70~90%)

[0158] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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),

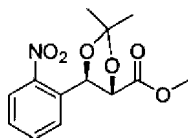
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 44: (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0159] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que (E)-Metil-3-(2-nitrofenil)acrilato (Exemplo de preparação 43) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (12,5g, 75~90%).

[0160] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=4,31$ (s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,53~7,90(m, 4H),

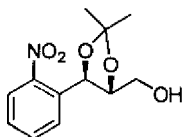
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 45: (4S, 5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0161] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 26 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 44) foi utilizado em vez de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 25), para obter o composto do título (11g, 60~80%)

[0162] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

Exemplo de preparação 46: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

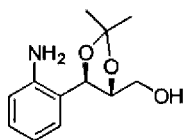


[0163] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 45) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (13,1g, 70~95%)

[0164] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 47: ((4R,5R)-5-(2-

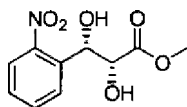
aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0165] Em uma solução agitada de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46, 14g) em EtOAc foi adicionado Pd(OH)₂ (20% em peso, 2,8g) sob gás de hidrogênio (balão). A mistura foi agitada por 6h então a mistura resultante foi filtrada através de celite e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em gel SiO₂ para dar o composto do título (7,5 g 65~85%)

[0166] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ1,39 (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).

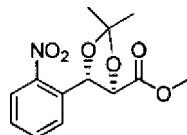
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 48: (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0167] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 25 foi conduzido, exceto que (E)-metil-3-(2-nitrofenil)acrilato (Exemplo de preparação 43) foi utilizado em vez de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 24), para obter o composto do título (21,7g, 60~80%)

[0168] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ4,31 (s, 3H), 5,44 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 7,53~7,90 (m, 4H).

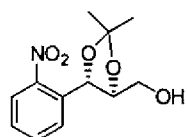
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 49: (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0169] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 26 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 48) foi utilizado em vez de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 25), para obter o composto do título (21g, 60~90%)

[0170] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 50: ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

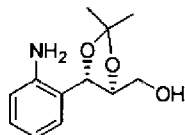


[0171] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 48) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (14g, 70~95%)

[0172] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 51: ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

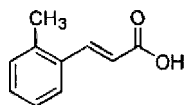


[0173]

[0174] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que (4S,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 50) foi utilizado em vez de (4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (11g, 70~95%)

[0175] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 52: ácido (E)-3-o-toliacrílico

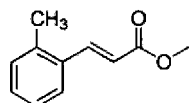


[0176] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 9 foi conduzido, exceto que 2-metilbenzenoaldeído foi utilizado em vez de 2-Fluoroaldeído, para obter o composto do título (1,5g, 70~90%)

[0177] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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),

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 53: (E)-Metil-3-o-

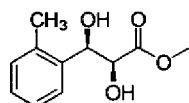
toliacrilato



[0178] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 24 foi conduzido, exceto que ácido (E)-3-o-toliacrílico (Exemplo de preparação 52) foi utilizado em vez de ácido 2-clorocinâmico, para obter o composto do título (1,5g, 70~90%)

[0179] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

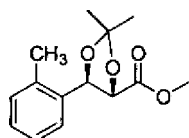
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 54: (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0180] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que (E)-Metil-3-o-toliacrilato (Exemplo de preparação 53) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (1,3g, 75~90%).

[0181] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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),

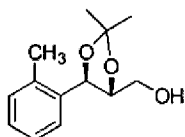
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 55: (4S, 5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0182] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 26 foi conduzido, exceto que (S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 54) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 25), para obter o composto do título (1,7g, 60~80%)

[0183] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 56: ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

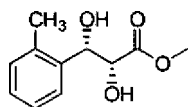


[0184] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 55) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (1,3g, 70~95%)

[0185] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 57: (2R,3S)-metil-3-(2-

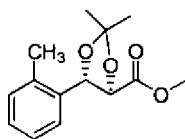
metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0186] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 25 foi conduzido, exceto que (E)-metil-3-o-toliacrilato (Exemplo de preparação 53) foi utilizado em vez de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 24), para obter o composto do título (1,7g, 60~80%)

[0187] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

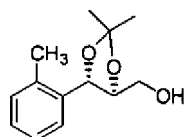
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 58: (4R,5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0188] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 26 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 57) foi utilizado em vez de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 25), para obter o composto do título (1,9g, 60~90%)

[0189] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

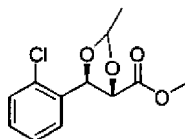
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 59: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0190] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (R,5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 58) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0191] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 60: ((4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

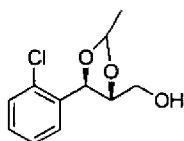


[0192] Diclorometano (MC) foi adicionado a (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato à temperatura ambiente. 1,1-Dietoxietano (8 ml) e ácido p-toluenossulfônico (0,27g) foram adicionados e agitados à temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com H_2O , extraída com MC, lavada com H_2O , secada sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (3,6g, 70~95%).

[0193] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H),

3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,28~7,64(m, 4H).

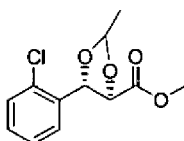
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 61: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0194] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 60) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (3,1g, 70~95%).

[0195] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,19~7,26(m, 3H), 7,37~7,39(m, 1H).

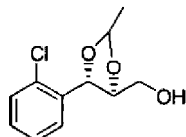
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 62: ((4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0196] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 25) foi utilizado em vez de (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (2,1g, 70~95%).

[0197] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,28~7,64(m, 4H)

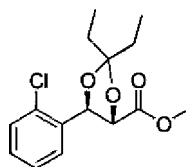
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 63: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0198] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 60) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (3,1g, 70~95%)

[0199] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,19~7,26(m, 3H), 7,37~7,39(m, 1H),

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 64: (4S, 5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato

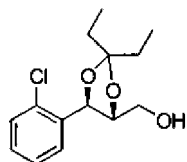


[0200] 3-pentanona foi adicionada a (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato à temperatura ambiente. Ácido sulfúrico (H_2SO_4) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com H_2O , extraída com EA, lavada com H_2O , secada sobre sulfato de sódio

anidro (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (1,6g, 60~85%).

[0201] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,22~7,60(m, 4H).

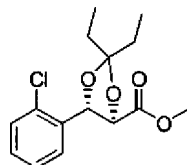
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 65: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0202] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (2,0g, 70~95%)

[0203] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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),

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 66: (4R, 5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

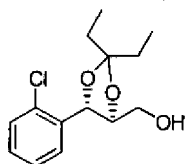


[0204] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 64 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-

3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 25) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato, para obter o composto do título (1,4g, 70~95%).

[0205] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,22~7,60(m, 4H)

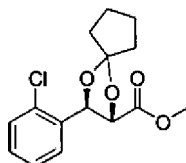
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 67: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0206] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 66) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (2,2g, 70~95%)

[0207] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 68: (2S, 3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato

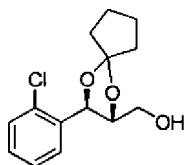


[0208] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 64 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,2g, 70~95%).

[0209] ^1H NMR (400MHz, 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)

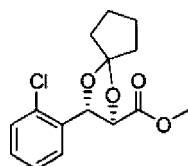
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 69: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0210] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 68) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,7g, 70~95%)

[0211] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 70: (2R, 3S)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato

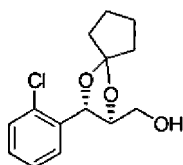


[0212] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 68 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 25) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (1,5g, 70~95%).

[0213] ^1H NMR (400MHz, 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).

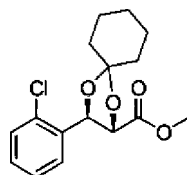
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 71: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0214] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 69 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 70) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 68), para obter o composto do título (1,8g, 70~95%)

[0215] ^1H NMR (400MHz, 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).

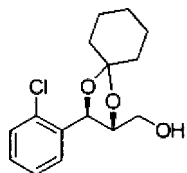
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 72: (2S, 3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0216] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 64 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (1,2g, 70~95%)

[0217] ^1H NMR (400MHz, 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)

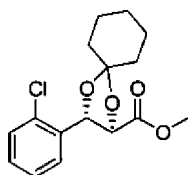
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 73: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0218] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 72) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,8g, 70~95%)

[0219] ^1H NMR (400MHz, 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).

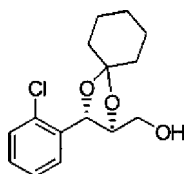
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 74: (2R, 3S)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0220] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 72 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 25) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (2,1g, 70~95%).

[0221] ^1H NMR (400MHz, 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)

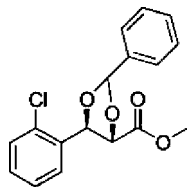
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 75: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0222] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 74) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,6g, 70~95%)

[0223] ^1H NMR (400MHz, 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)

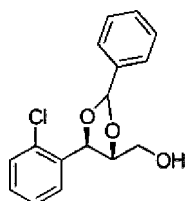
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 76: (2S, 3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0224] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 64 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (1,1g, 50~70%).

[0225] ^1H NMR (400MHz, 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).

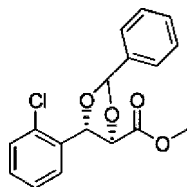
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 77: ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0226] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 76) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-di-*et*il-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (0,7g, 70~95%)

[0227] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 78: (2R, 3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0228] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 66 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (1,9g, 50~70%).

[0229] ^1H NMR (400MHz, 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)

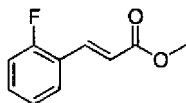
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 79: ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0230] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 78) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-di-*tert*-butil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,3g, 70~95%)

[0231] ^1H NMR (400MHz, 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)

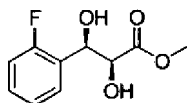
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 80: (E)-Metil-3-(2-fluorofenil)acrilato



[0232] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 24 foi conduzido, exceto que ácido (E)-3(2-fluorofenil)-acrílico (Exemplo de preparação 9) foi utilizado em vez de ácido 2-clorocinâmico, para obter o composto do título (6,98g, 70~90%)

[0233] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

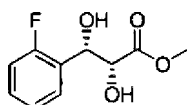
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 81: (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0234] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que (E)-Metil-3-(2-fluorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 80) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil) benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (7,5g, 75~90%).

[0235] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,32~7,70(m, 4H).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 82: (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato

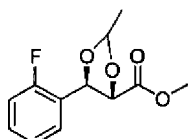


[0236] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 25 foi conduzido, exceto que (E)-metil-3-(2-fluorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 80) foi utilizado em vez de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 24), para obter o composto do título (7,2g, 60~80%)

[0237] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,32~7,70(m, 4H).

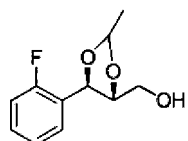
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 83: ((4S,5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0238] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 81) foi utilizado em vez de ((2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (3,1g, 70~95%).

[0239] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, J =6,4, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, J =7,6, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, J =7,6, 1H), 7,29~7,67(m, 4H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 84: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

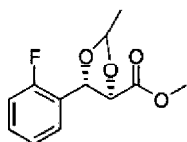


[0240] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-

5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato
(Exemplo de preparação 83) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (3,3g, 70~95%)

[0241] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,19~7,39(m, 4H),

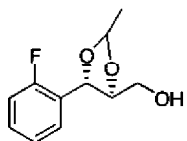
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 85: ((4R,5S)-metil-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0242] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 82) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (2,9g, 70~95%).

[0243] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,29~7,69(m, 4H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 86: ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

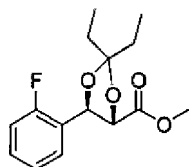


[0244] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 85) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (3,8g, 70~95%)

[0245] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,19~7,4,2(m, 4H).

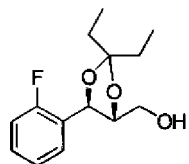
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 87: (4S, 5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0246] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 64 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 81) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (2,1g, 60~85%).

[0247] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,20~7,61(m, 4H)

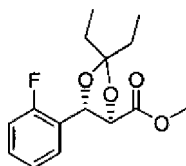
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 88: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0248] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 87) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (2,2g, 70~95%)

[0249] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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).

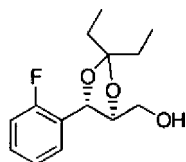
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 89: (4R, 5S)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0250] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 87 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 82) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 81) , para obter o composto do título (2,3g, 70~95%).

[0251] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,20~7,61(m, 4H)

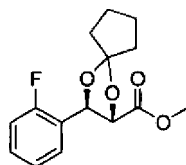
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 90: ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0252] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 88 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 89) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 87), para obter o composto do título (2,2g, 70~95%)

[0253] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

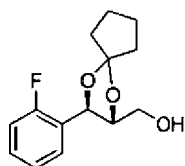
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 91: (2S, 3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0254] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 87 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,1g, 70~95%).

[0255] ^1H NMR (400MHz, 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).

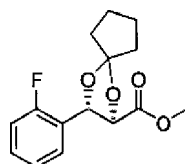
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 92: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0256] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 91) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,9g, 70~95%)

[0257] ^1H NMR (400MHz, 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)

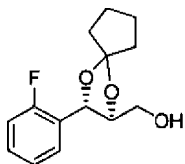
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 93: (2R, 3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0258] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 91 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 82) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 81), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%).

[0259] ^1H NMR (400MHz, 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)

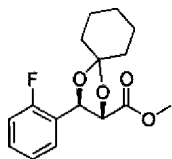
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 94: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0260] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 88 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 93) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 87), para obter o composto do título (1,2g, 70~95%)

[0261] ^1H NMR (400MHz, 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).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 95: (2S, 3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

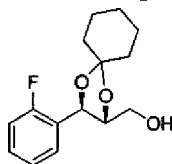


[0262] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 91 foi conduzido, exceto que cicloexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,7g, 70~95%).

[0263] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 96: ((4R,5R)-5-(2-

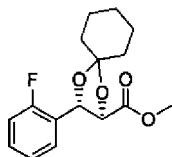
fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0264] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 73 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 95) foi utilizado em vez de (2R,3S)- metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 72), para obter o composto do título (1,4g, 70~95%)

[0265] ^1H NMR (400MHz, 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)

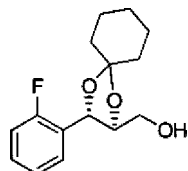
[0266] EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 97: (2R, 3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0267] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 95 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 82) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 81), para obter o composto do título (1,8g, 70~95%).

[0268] ^1H NMR (400MHz, 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)

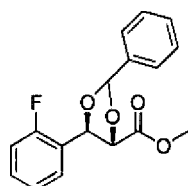
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 98: ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0269] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 96 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 97) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 95), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0270] ^1H NMR (400MHz, 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)

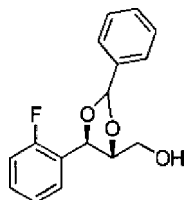
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 99: (2S, 3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0271] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 87 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (1,6g, 50~70%).

[0272] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 100: ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0273] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 99) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,3g, 70~95%)

[0274] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 101: (2R, 3S)-metil-3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilat

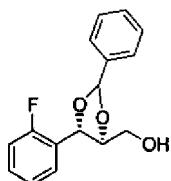


[0275] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 89 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (1,7g, 50~70%).

[0276] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 102: ((4S,5S)-5-(2-

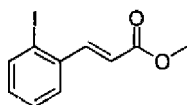
fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0277] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 101) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,1g, 70~95%)

[0278] ^1H NMR (400MHz, 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)

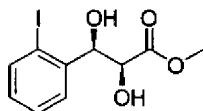
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 103: (E)-Metil-3-(2-iodofenil)acrilato



[0279] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 24 foi conduzido, exceto que ácido (E)-3(2-iodofenil)-acrílico (Exemplo de preparação 17) foi utilizado em vez de ácido 2-clorocinâmico, para obter o composto do título (3,2g, 70~90%)

[0280] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

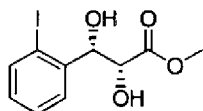
[0281] Exemplo de preparação 104: (2R,3S)-metil-3-(2-iodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0282] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo de preparação 3 foi conduzido, exceto que (E)-Metil-3-(2-iodofenil)acrilato (Exemplo de preparação 103) foi utilizado em vez de (E)-1-cloro-2-(3-(metoximetóxi)prop-1-enil)benzeno (Exemplo de preparação 2), para obter o composto do título (3,2g, 75~90%).

[0283] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,30~7,71(m, 4H).

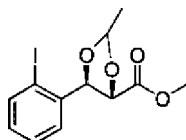
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 105: (2R,3S)-metil-3-(2-iodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato



[0284] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 25 foi conduzido, exceto que (E)-metil-3-(2-iodofenil)acrilato (Exemplo de preparação 103) foi utilizado em vez de (E)-Metil-3-(2-clorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 24), para obter o composto do título (3,1g, 60~80%).

[0285] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =4,31(s, 3H), 5,44(m, 4H), 5,89(s, 1H), 7,31~7,72(m, 4H).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 106: ((4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

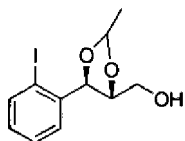


[0286] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-iodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 104) foi utilizado em vez de ((2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato, para obter o composto do título (2,7g, 70~95%).

[0287] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,29~7,70 (m, 4H)

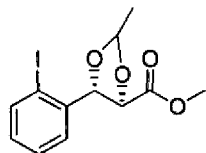
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 107: ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0288] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (2,3g, 70~95%)

[0289] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,17~7,41(m, 4H),

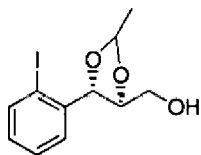
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 108: ((4R,5S)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0290] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-iodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 104) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato, para obter o composto do título (2,4g, 70~95%).

[0291] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,29~7,70 (m, 4H)

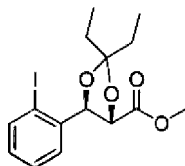
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 109: ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0292] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 108) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (1,9g, 70~95%)

[0293] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,17~7,41(m, 4H)

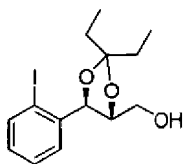
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 110: (4S, 5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2,2-di-*tert*-butil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0294] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 64 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-iodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 104) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato, para obter o composto do título (2,6g, 60~85%).

[0295] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,23~7,65(m, 4H)

Exemplo de preparação 111: ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-il)metanol

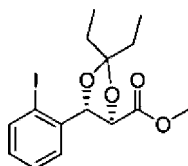


[0296] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 110) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (2,1g, 70~95%)

[0297] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,17~7,41(m, 4H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 112: (4R, 5S)-metil-5-

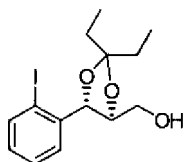
(2-iodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0298] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 110 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-iodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 105) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-iodofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 104), para obter o composto do título (2,3g, 60~85%).

[0299] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,20~7,61(m, 4H)

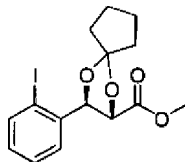
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 113: ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0300] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-iodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 112) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (1,8g, 70~95%)

[0301] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,17~7,41(m, 4H)

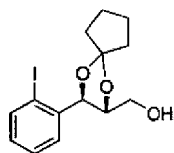
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 114: (2S, 3R)-metil-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0302] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 110 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi utilizado em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,7g, 70~95%).

[0303] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 115: ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol

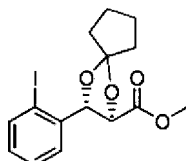


[0304] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 114) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (2,1g, 70~95%)

[0305] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 116: (2R, 3S)-metil-3-

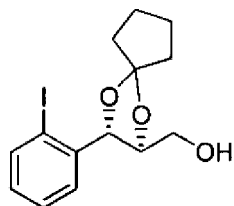
(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0306] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 112 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi utilizado em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,9g, 70~95%).

[0307] ^1H NMR (400MHz, 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)

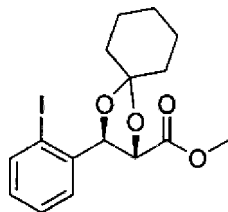
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 117: ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0308] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 116) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0309] ^1H NMR (400MHz, 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)

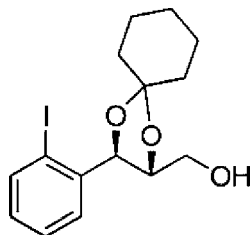
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 118: (2S, 3R)-metil-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0310] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 114 foi conduzido, exceto que cicloexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,9g, 70~95%).

[0311] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 119: ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol

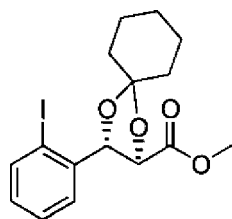


[0312] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4S,5R]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 118) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (1,3g, 70~95%)

[0313] ^1H NMR (400MHz, 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)

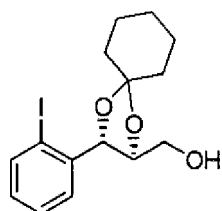
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 120: (2R, 3S)-metil-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0314] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 116 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (2,3g, 70~95%).

[0315] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 121: ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol

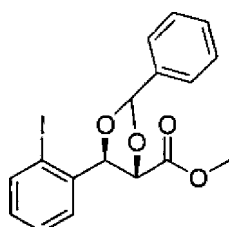


[0316] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 120) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (1,7g, 70~95%

[0317] ^1H NMR (400MHz, 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)

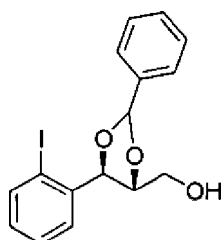
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 122: (2S, 3R)-metil-3-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0318] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 118 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de cicloexanona, para obter o composto do título (1,9g, 50~70%).

[0319] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 123: ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

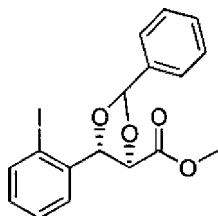


[0320] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 122) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (1,4g, 70~95%)

[0321] ^1H RMN(400MHz, 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)

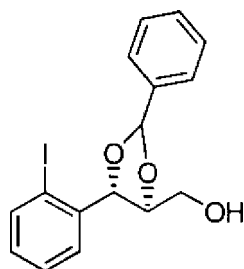
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 124: (2R, 3S)-metil-3-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0322] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 120 foi conduzido, exceto que o benzaldeído foi utilizado em vez de cicloexanona, para obter o composto do título (2,1g, 50~70%).

[0323] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 125: ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

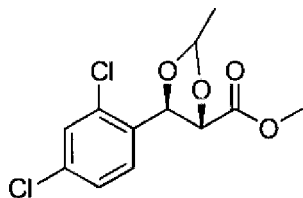


[0324] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 107 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 124) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 106), para obter o composto do título (1,3g, 70~95%)

[0325] ^1H NMR (400MHz, 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)

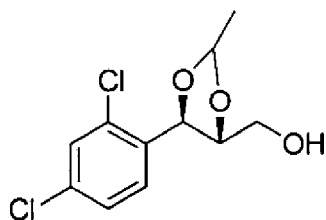
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 126: ((4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0326] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 36) foi utilizado em vez de ((2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (0,9g, 70~95%).

[0327] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,07~7,21(m, 3H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 127: ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

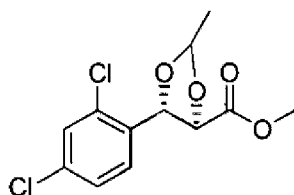


[0328] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que ((4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 126) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto

do título (0,7g, 70~95%)

[0329] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,08~7,39(m, 3H),

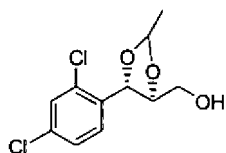
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 128: ((4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0330] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 126 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 29) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 36), para obter o composto do título (1,9g, 70~95%).

[0331] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,07~7,21(m, 3H),

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 129: ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

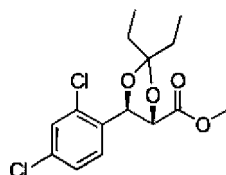


[0332] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 128) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-

carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0333] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,08~7,39(m, 3H),

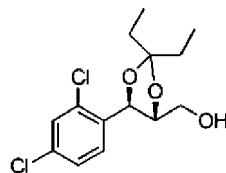
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 130: (4S, 5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0334] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 64 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 36) foi utilizado em vez de (2,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (2,2g, 60~85%).

[0335] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,12~7,37(m, 3H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 131: ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

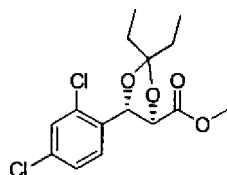


[0336] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

(Exemplo de preparação 130) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (1,4g, 70~95%)

[0337] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,08~7,39(m, 3H)

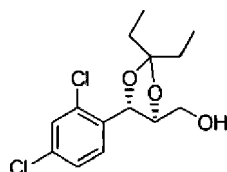
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 132: (4R, 5S)-metil-5-(2,4-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0338] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 130 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 29) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 36), para obter o composto do título (2,1g, 70~95%).

[0339] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,12~7,37(m, 3H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 133: ((4S,5S)-5-(2,4-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



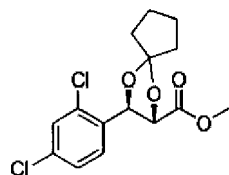
[0340]

[0341] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 131 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 132) foi utilizado em vez de ((4S,5R)-metil-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 130), para obter o composto do título (1,2g, 70~95%).

[0342] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,08~7,39(m, 3H).

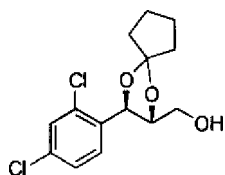
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 134: (2S, 3R)-metil-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0343] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 131 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,5g, 70~95%).

[0344] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 135: ((4R,5R)-5-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



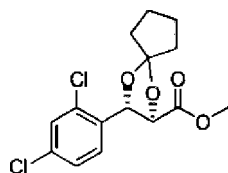
[0345]

[0346] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 134) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,8g, 70~95%)

[0347] ^1H NMR (400MHz, 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)

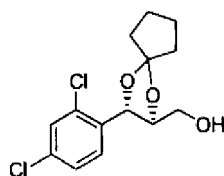
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 136: (2R, 3S)-metil-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0348] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 132 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,2g, 70~95%).

[0349] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 137: ((4S,5S)-5-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol

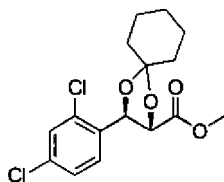


[0350] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 135 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 136) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 134), para obter o composto do título (1,2g, 70~95%)

[0351] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 138: (2S, 3R)-metil-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

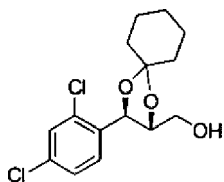


[0352]

[0353] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 134 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,8g, 70~95%).

[0354] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d, $J=8,0$, 1H), 5,85(d, $J=8,0$, 1H), 7,07~7,41(m, 3H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 139: ((4R,5R)-5-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



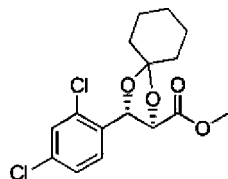
[0355]

Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 73 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 138) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 72), para obter o composto do título (1,3g, 70~95%)

[0356] ^1H NMR (400MHz, 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)

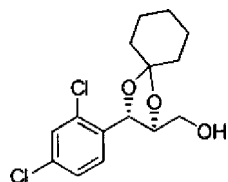
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 140: (2R, 3S)-metil-3-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0357] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 136 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,6g, 70~95%).

[0358] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,61~1,69(m, 10H), 3,79(s, 3H), 4,33(d, $J=8,0$, 1H), 5,85(d, $J=8,0$, 1H), 7,07~7,41(m, 3H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 141: ((4S,5S)-5-(2,4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol

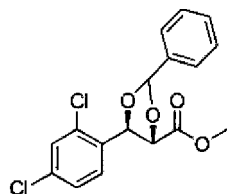


[0359] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 139 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 140) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 138), para obter o composto do título (1,2g, 70~95%)

[0360] ^1H NMR (400MHz, 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)

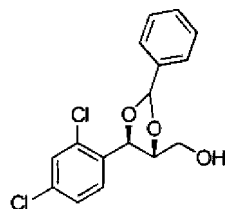
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 142: (2S, 3R)-metil-3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0361] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 138 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de ciclohexanona, para obter o composto do título (1,9g, 50~70%).

[0362] ^1H NMR (400MHz, 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)

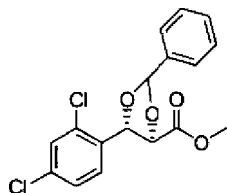
[0363] EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 143: ((4R,5R)-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0364] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 142) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 64), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0365] ^1H NMR (400MHz, 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)

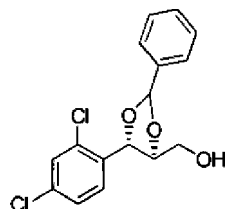
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 144: (2R, 3S)-metil-3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0366] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 140 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de ciclohexanona, para obter o composto do título (1,6g, 50~70%).

[0367] ^1H NMR (400MHz, 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)

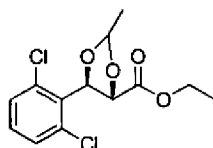
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 145: ((4S,5S)-5-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0368] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 143 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 144) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2,4-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 142), para obter o composto do título (1,2g, 70~95%)

[0369] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

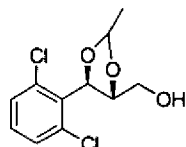
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 146: ((4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0370] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 39) foi utilizado em vez de ((2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (1,7g, 70~95%).

[0371] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

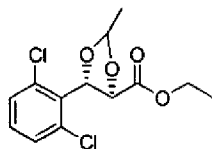
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 147: ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0372] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que ((4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 146) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (1,2g, 70~95%)

[0373] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,18~7,39(m, 3H)

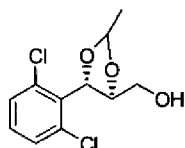
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 148: ((4R,5S)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0374] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 146 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-etil-3-(2,6-iclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 33) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 39), para obter o composto do título (1,8g, 70~95%).

[0375] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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),

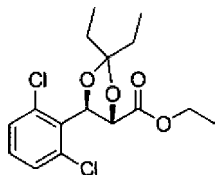
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 149: ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0376] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 147 foi conduzido, exceto que ((4R,5S)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 148) foi utilizado em vez de ((4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 146), para obter o composto do título (1,3g, 70~95%)

[0377] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,18~7,39(m, 3H).

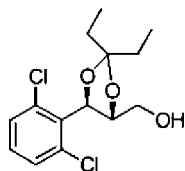
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 150: (4S, 5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0378] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 130 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 39) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 36), para obter o composto do título (1,8g, 60~85%).

[0379] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

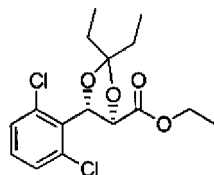
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 151: ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0380] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 147 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 150) foi utilizado em vez de ((4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 146), para obter o composto do título (1,2g, 70~95%)

[0381] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,07~7,29(m, 3H).

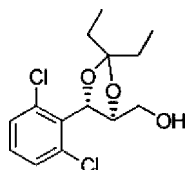
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 152: (4R, 5S)-etil-5-(2,6-clorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0382] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 150 foi conduzido, exceto que 2R,3S)-etil-3-(2,6-iclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 33) foi utilizado em vez de (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 39), para obter o composto do título (2,5g, 70~95%).

[0383] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

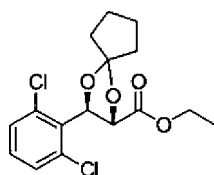
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 153: ((4S,5S)-5-(2,6-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0384] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 151 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 152) foi utilizado em vez de (4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 150), para obter o composto do título (2,1g, 70~95%)

[0385] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,07~7,29(m, 3H)

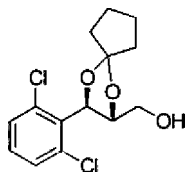
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 154: (2S, 3R)-etil-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0386] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 150 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,1g, 70~95%).

[0387] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,30(t, $J=7,8\text{hz}$, 3H), 1,69~1,71(m, 4H), 1,73~1,86(m, 4H), 4,07~4,14(m, 2H), 5,11(d, $J=7,2$, 1H), 5,81(d, $J=7,2$, 1H), 7,07~7,31(m, 3H)

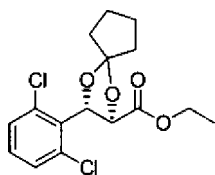
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 155: ((2R,3R)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0388] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 151 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 154) foi utilizado em vez de (4S,5R)-etil-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 150), para obter o composto do título (1,7g, 70~95%)

[0389] ^1H NMR (400MHz, 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)

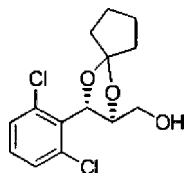
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 156: (2R, 3S)-etil-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0390] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 152 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,5g, 70~95%).

[0391] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,30(t, $J=7,8\text{hz}$, 3H), 1,69~1,71(m, 4H), 1,73~1,86(m, 4H), 4,07~4,14(m, 2H), 5,11(d, $J=7,2$, 1H), 5,81(d, $J=7,2$, 1H), 7,07~7,31(m, 3H)

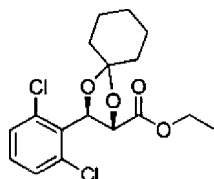
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 157: ((2S,3S)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0392] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 155 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 156) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 154), para obter o composto do título (2,0g, 70~95%)

[0393] ^1H NMR (400MHz, 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)

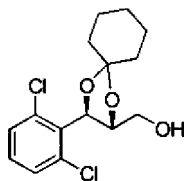
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 158: (2S, 3R)-etil-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0394] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 154 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (2,2g, 70~95%).

[0395] ^1H NMR (400MHz, 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)

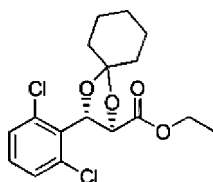
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 159: ((2R,3R)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0396] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 155 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 158) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 154), para obter o composto do título (1,7g, 70~95%)

[0397] ^1H NMR (400MHz, 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)

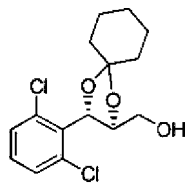
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 160: (2R, 3S)-etil-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0398] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 156 foi conduzido, exceto que cicloexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,9g, 70~95%).

[0399] ^1H NMR (400MHz, 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)

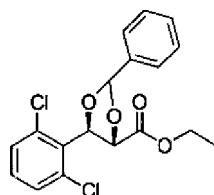
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 161: ((2S,3S)-3-(2,6-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0400] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 159 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 160) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 158), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0401] ^1H NMR (400MHz, 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)

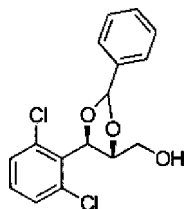
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 162: (2S, 3R)-etil-3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0402] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 158 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de cicloexanona, para obter o composto do título (2,0g, 50~70%).

[0403] ^1H NMR (400MHz, 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)

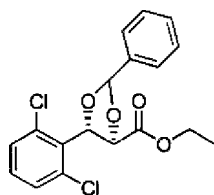
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 163: ((4R,5R)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0404] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 159 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-etil-3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 162) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-etil-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 158), para obter o composto do título (1,6g, 70~95%)

[0405] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 164: (2S, 3R)-etil-3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

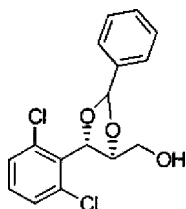


[0406] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 160 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de cicloexanona, para obter o composto do título (1,8g, 50~70%).

[0407] ^1H NMR (400MHz, 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)

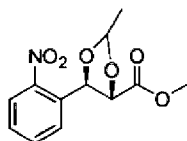
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 165: ((4S,5S)-5-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0408] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 163 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-etil-3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 164) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-etil-3-(2,6-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 162), para obter o composto do título (1,4g, 70~95%)

[0409] ^1H NMR (400MHz, 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)

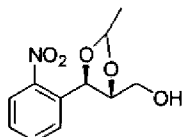
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 166: ((4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0410] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 44) foi utilizado em vez de ((2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do título (2,3g, 70~95%).

[0411] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,45~8,12 (m, 4H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 167: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

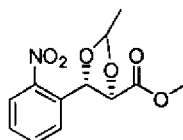


[0412]

[0413] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 27 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 166) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 26), para obter o composto do título (1,9g, 70~95%)

[0414] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,47~8,11(m, 4H).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 168: ((4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

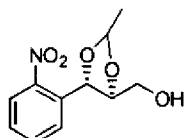


[0415] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 160 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 48) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação

44), para obter o composto do título (2,0g, 70~95%).

[0416] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36(d, $J=6,4$, 3H), 3,78(s, 3H), 4,30(d, $J=7,6$, 1H), 5,07(m, 1H), 5,62(d, $J=7,6$, 1H), 7,45~8,12 (m, 4H)

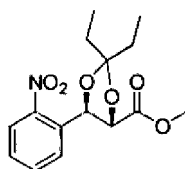
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 169: ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0417] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 167 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 168) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 166), para obter o composto do título (1,6g, 70~95%)

[0418] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,47~8,11(m, 4H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 170: (4S, 5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-di-*tert*-butil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

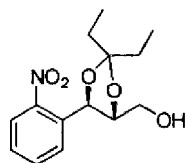


[0419] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 150 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 44) foi utilizado em vez de (2S,3R)-etil-3-(2,6-

diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 39), para obter o composto do título (2,4g, 60~85%).

[0420] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,43~8,10(m, 4H)

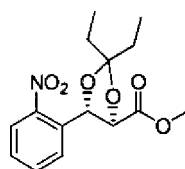
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 171: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0421] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 167 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 170) foi utilizado em vez de 4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 166), para obter o composto do título (1,9g, 70~95%)

[0422] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 172: (4R, 5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

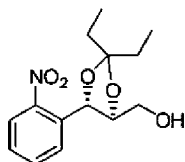


[0423] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 170 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de

preparação 48) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 44), para obter o composto do título (2,5g, 60~85%).

[0424] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,96(m, 6H), 1,59(m, 4H), 3,67(s, 3H), 5,11(d, $J=7,6$, 1H), 5,81(d, $J=7,6$, 1H), 7,43~8,10(m, 4H)

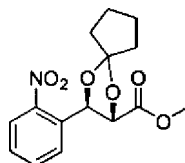
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 173: ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0425] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 171 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 172) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 170), para obter o composto do título (2,0g, 70~95%)

[0426] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 174: (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato

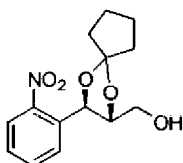


[0427] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 170 foi conduzido, exceto que

ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,5g, 70~95%).

[0428] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 175: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol

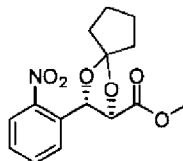


[0429]

[0430] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 171 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 174) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 170), para obter o composto do título (2,1g, 70~95%)

[0431] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 176: (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato

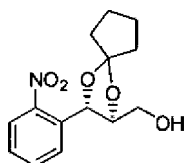


[0432] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 172 foi conduzido, exceto que

ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,9g, 70~95%).

[0433] ^1H NMR (400MHz, 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)

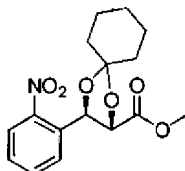
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 177: ((2S, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0434] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 175 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 176) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 174), para obter o composto do título (2,0g, 70~95%)

[0435] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 178: (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

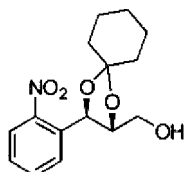


[0436] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 174 foi conduzido, exceto que ciclohexanona

foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,7g, 70~95%).

[0437] ^1H NMR (400MHz, 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)

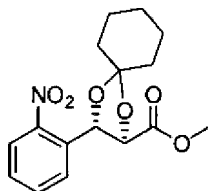
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 179: ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0438] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 175 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 178) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 174), para obter o composto do título (1,4g, 70~95%)

[0439] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 180: (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

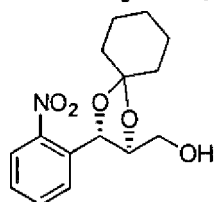


[0440] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 176 foi conduzido, exceto que ciclohexanona

foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (2,2g, 70~95%).

[0441] ^1H NMR (400MHz, 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)

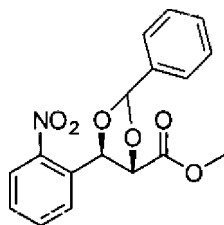
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 181: ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0442] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 179 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 180) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 178), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0443] ^1H NMR (400MHz, 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)

Exemplo de preparação 182: (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

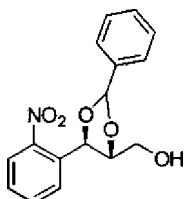


[0444] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 178 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de cicloexanona, para obter o composto do título (1,9g, 50~70%).

[0445] ^1H NMR (400MHz, 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)

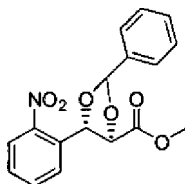
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 183: ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0446] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 179 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 182) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 174), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0447] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 184: (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



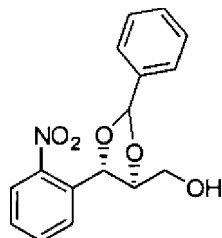
[0448]

[0449] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 180 foi conduzido, exceto benzaldeído que foi utilizado em vez de cicloexanona, para obter o composto do

título (1,8g, 50~70%).

[0450] ^1H NMR (400MHz, 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)

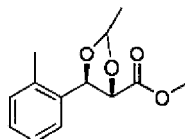
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 185: ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0451] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 183 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 184) foi utilizado em vez de 2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 182), para obter o composto do título (1,3g, 70~95%)

[0452] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 186: (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

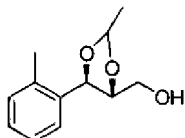


[0453] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 60 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 54) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxipropanoato, para obter o composto do

título (2,1g, 70~95%).

[0454] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

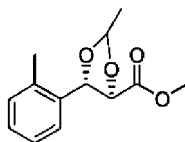
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 187: ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0455] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 185 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 186) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 184), para obter o composto do título (1,7g, 70~95%)

[0456] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,17~7,41(m, 4H),

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 188: (4R,5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

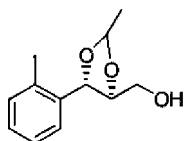


[0457] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 186 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 57) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-

metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 54), para obter o composto do título (1,8g, 70~95%).

[0458] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

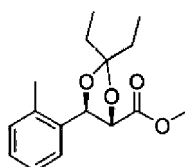
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 189: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0459] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 187 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 188) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-2-metil-5-o-tolil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 186), para obter o composto do título(1,6g, 70~95%)

[0460] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,17~7,41(m, 4H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 190: (4S, 5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato

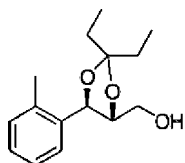


[0461] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 170 foi conduzido, exceto que (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de

preparação 54) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 44), para obter o composto do título (2,1g, 60~85%).

[0462] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

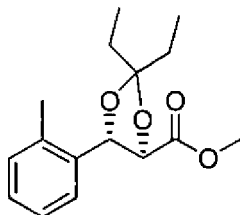
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 191: ((4R,5R-5-(2-METILFENIL)-2,2-DIETIL-1,3-DIOXOLANO-4-IL)METANOL



[0463] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 187 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-2,2-dietil-5-(2-metilfenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 190) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-2-metil-5-(2-metilfenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 186), para obter o composto do título (1,7g, 70~95%)

[0464] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 192: (4R, 5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

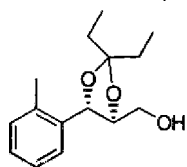


[0465] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 190 foi conduzido, exceto que (2R,3S)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 57) foi utilizado em vez de (2S,3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 54), para obter o composto do título (2,2g, 60~85%).

[0466] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

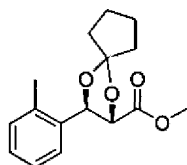
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 193: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0467] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 191 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-5-o-tolil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 192) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-5(metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 190), para obter o composto do título (1,8g, 70~95%)

[0468] ^1H NMR (400MHz, 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)

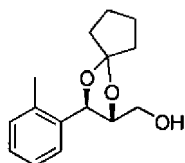
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 194: (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0469] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 190 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,1g, 70~95%).

[0470] ^1H NMR (400MHz, 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)

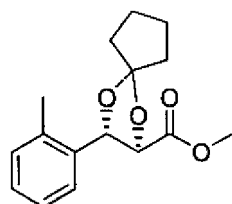
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 195: ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0471] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 191 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 194) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 190), para obter o composto do título (1,6g, 70~95%)

[0472] ^1H NMR (400MHz, 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)

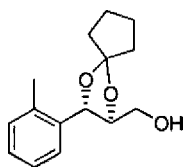
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 196: (2R, 3S)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0473] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 192 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,5g, 70~95%).

[0474] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 197: ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol

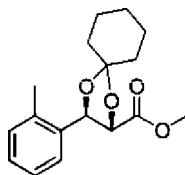


[0475]

[0476] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 195 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 196) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 194), para obter o composto do título (2,0g, 70~95%)

[0477] ^1H NMR (400MHz, 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)

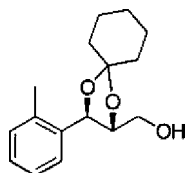
Exemplo de preparação 198: (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0478] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 194 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,8g, 70~95%).

[0479] ^1H NMR (400MHz, 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)

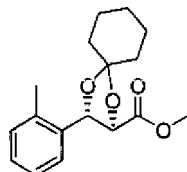
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 199: ((2R,3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0480] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 195 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 198) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 194), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0481] ^1H NMR (400MHz, 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)

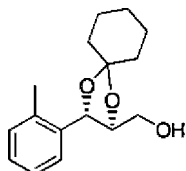
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 200: (2R, 3S)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0482] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 196 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (2,2g, 70~95%).

[0483] ^1H NMR (400MHz, 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)

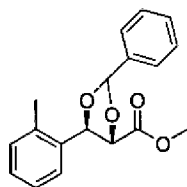
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 201: ((2S,3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0484] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 199 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 200) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 198), para obter o composto do título (1,5g, 70~95%)

[0485] ^1H NMR (400MHz, 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)

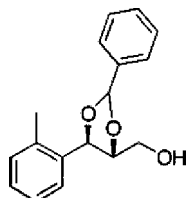
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 202: (2S, 3R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0486] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 198 foi conduzido, exceto que benzaldeído foi utilizado em vez de cicloexanona, para obter o composto do título (2,2g, 50~70%).

[0487] ^1H NMR (400MHz, 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)

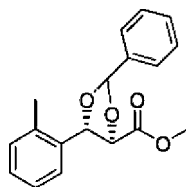
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 203: ((4R,5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0488] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 199 foi conduzido, exceto que (4S, 5R)-metil-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 202) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 198), para obter o composto do título (1,6g, 70~95%)

[0489] ^1H NMR (400MHz, 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)

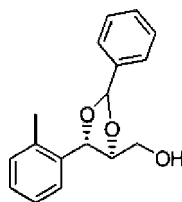
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 204: (4R, 5S)-metil-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0490] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 200 foi conduzido, exceto benzaldeído que foi utilizado em vez de cicloexanona, para obter o composto do título (1,9 g, 50~70%).

[0491] ^1H NMR (400MHz, 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)

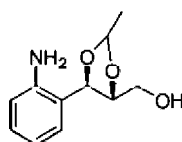
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 205: ((4S,5S)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0492] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 203 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 204) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 202), para obter o composto do título (1,3 g, 70~95%)

[0493] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 206: ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

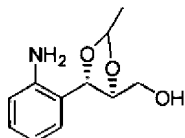


[0494] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 167) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (1,5 g, 65~85%)

[0495] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,57~8,08(m, 4H)

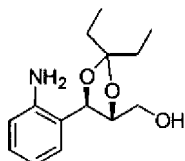
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 207: ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0496] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 169) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (1,1 g, 65~85%)

[0497] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,37(d, $J=6,0$, 3H), 3,62~3,70(m, 2H), 4,36(dd, $J=7,0$, $J=7,0$, 1H), 5,06(m, 1H), 5,17(d, $J=7,0$, 1H), 7,57~8,08(m, 4H)

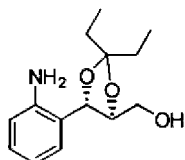
[0498] Exemplo de preparação 208: ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0499] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 171) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (1,5 g, 65~85%)

[0500] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

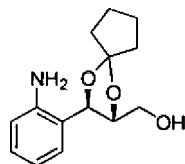
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 209: ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0501] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 173) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (1,4 g, 65~85%)

[0502] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

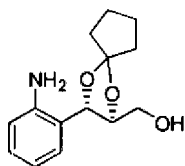
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 210: ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0503] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((2R,2R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 175) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (1,7 g, 65~85%)

[0504] ^1H NMR (400MHz, 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)

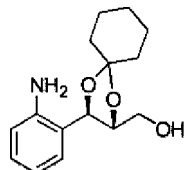
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 211: ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0505] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((2S,2S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 177) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (1,6 g, 65~85%)

[0506] ^1H NMR (400MHz, 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)

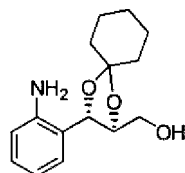
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 212: ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol



[0507] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((2R,3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 179) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (1,1 g, 65~85%)

[0508] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 213: ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol

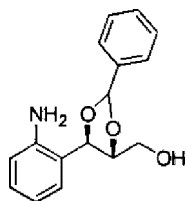


[0509] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((2S,3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 181) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-

5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol
(Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título
(1,0 g, 65~85%)

[0510] ^1H NMR (400MHz, 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)

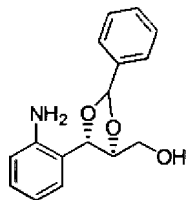
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 214: ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0511] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 183) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (1,2 g, 65~85%)

[0512] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 215: ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

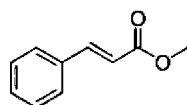


[0513] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 47 foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-

(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 185) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46), para obter o composto do título (0,9 g, 65~85%)

[0514] ^1H NMR (400MHz, 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)

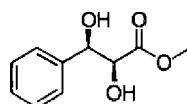
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 216: Cinamato de (E)-metila



[0515] Em uma frasco de fundo redondo, ácido *trans*-cinâmico (7 g, 47,25 mmols) e MeOH (70mL) foram adicionados. POCl₃ (0,43 mL, 4,73 mmols) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada sob refluxo por 3h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, extinta com solução de NaOH a 1N. A mistura foi extraída por EtOAc e lavada com H₂O. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e concentrada sob vácuo (7,1 g, 80~95%)

[0516] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 217: (2S, 3R)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxipropanoato



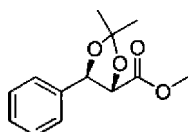
[0517]

[0518] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 36 foi conduzido, exceto que cinamato de (E)-Metila (Exemplo de preparação 216) foi utilizado em vez de (E)-metil-3-(2,4-diclorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 28), para obter o composto do título (6,2 g, 70~95%)

[0519] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,70(bs, 1H), 3,08(bs, 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)

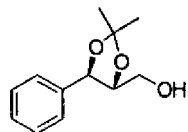
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 218: (4S, 5R)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0520] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 45 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 217) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 44), para obter o composto do título (5,6 g, 70~95%)

[0521] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 219: ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



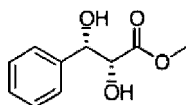
[0522] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 46 foi conduzido, exceto que (4S, 5R)-

metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

(Exemplo de preparação 218) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 45), para obter o composto do título (4,4 g, 70~95%)

[0523] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,70(bs, 1H), 3,08(bs, 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)

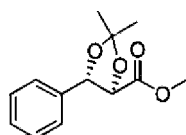
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 220: (2S, 3R)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato



[0524] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 30 foi conduzido, exceto que cinamato de (E)-Metila (Exemplo de preparação 216) foi utilizado em vez de (E)-metil-3-(2,4-diclorofenil)acrilato (Exemplo de preparação 28), para obter o composto do título (8,6 g, 70~95%)

[0525] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,70(bs, 1H), 3,08(bs, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 221: (4R, 5S)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

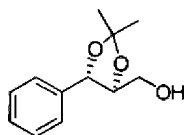


[0526] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 45 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação

217) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 44), para obter o composto do título (5,6 g, 70~95%)

[0527] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 222: ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

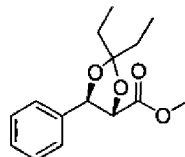


[0528] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 46 foi conduzido, exceto que (4R, 5S)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

(Exemplo de preparação 221) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-5-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 45), para obter o composto do título (6,5 g, 70~95%)

[0529] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 223: (4S, 5R)-metil-2,2-di-*tert*-butil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



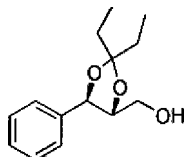
[0530]

[0531] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 190 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-

metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 217) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 54), para obter o composto do título (1,9 g, 70~95%)

[0532] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

[0533] **Exemplo de preparação 224: ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol**

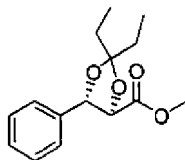


[0534]

[0535] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 219 foi conduzido, exceto que (4S, 5R)-metil-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 223) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 218), para obter o composto do título (1,3 g, 70~95%)

[0536] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

[0537] **Exemplo de preparação 225: (4R, 5S)-metil-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato**

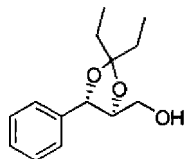


[0538]

[0539] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 223 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 220) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 217), para obter o composto do título (5,6 g, 70~95%)

[0540] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

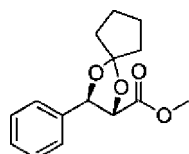
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 226: ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol



[0541] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 224 foi conduzido, exceto que (4R, 5S)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 225) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 218), para obter o composto do título (6,5 g, 70~95%)

[0542] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

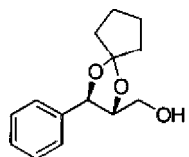
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 227: (2S, 3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0543] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 223 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o composto do título (0,9 g, 50~75%)

[0544] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

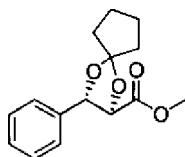
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 228: ((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,4]nonan-2-il)metanol



[0545] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 224 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 227) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-2,2-diethyl-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 223), para obter o composto do título (0,7 g, 70~95%)

[0546] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

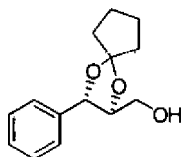
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 229: (2R, 3S)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0547] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 225 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o composto do título (0,8 g, 50~75%)

[0548] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

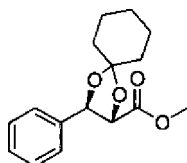
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 230: ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,4]nonan-2-il)metanol



[0549] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 228 foi conduzido, exceto que (2R, 3s)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 229) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 227), para obter o composto do título (0,5 g, 70~95%)

[0550] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

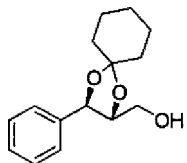
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 231: (2S, 3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0551] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 227 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,4 g, 50~75%)

[0552] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

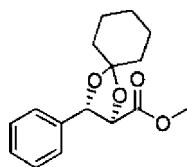
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 232: ((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxapero[4,5]decan-2-il)metanol



[0553] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 224 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxapero[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 231) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 223), para obter o composto do título (1,0 g, 70~95%)

[0554] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 233: (2R, 3S)-metil-3-fenil-1,4-dioxapero[4,5]decano-2-carboxilato

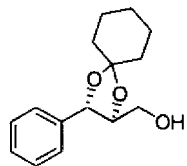


[0555] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 229 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,2 g, 50~75%)

[0556] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 234: ((2S, 3S)-

3-fenil-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-il)metanol



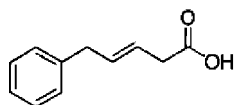
[0557]

[0558] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 232 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 233) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 231), para obter o composto do título (0,8 g, 70~95%)

[0559] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 235: ácido (E)-5-

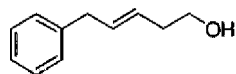
fenilpent-3-enoico



[0560] Uma solução de ácido malônico (17,06 g, 163,96 mmols) em DMSO (65 mL) foi tratada com uma solução de AcOH (0,1 mL, 1,49 mmol) e piperidina (0,15 mL, 1,49 mmol) em DMSO (4mL). A solução de reação foi aquecida a 65°C e hidrocinamaldeído (10 g, 74,53 mmols) foi adicionado em gotas dentro de 1,5h. Após a adição finalizada, a mistura de reação foi agitada por mais 2h a 65°C. A solução foi resfriada à temperatura ambiente, retomada em H₂O e extraída com Et₂O. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 5% de KHSO₄ aquoso e salmoura, secados sobre MgSO₄, e evaporados à secura. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (10,4 g, 75~90%)

[0561] ¹H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 236: (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol

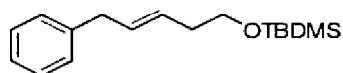


[0562] Em solução agitada de LAH(LiAlH₄, 3,3 g, 86,73 mmols) em THF (66 mL) foi adicionada em gotas uma solução de ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico (Exemplo de preparação 235, 11,0 g, 57,82 mmols) em THF (44 mL) a 0°C, então agitada à temperatura ambiente por 1h. A mistura de reação foi extinta com H₂O a 0°C, filtrada através de celite, lavada com EtOAc, secada sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e

concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (7,2 g, 70~90%)

[0563] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,40(bs, 1H), 2,31(q, J =6,3, 2H), 3,37(d, J =6,8, 2H), 3,66(t, J =6,4, 2H), 5,49(dt, J =4,9, 11,0, 1H), 5,73(dt, J =4,8, 10,9, 1H), 7,17~7,31(m, 5H)

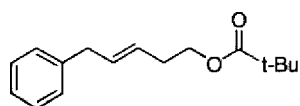
Exemplo de preparação 237: (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano



[0564] Em uma solução agitada de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 236, 6,3 g, 38,83 mmols) em CH_2Cl_2 foram adicionados imidazol (3,4 g, 50,48 mmols) e TBDMS-Cl (7,6 g, 50,48 mmols) a 0°C , então agitados por 1h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (10,6 g, 80~98%)

[0565] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

Exemplo de preparação 238: Pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enila

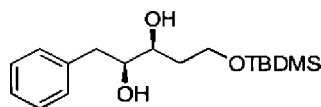


[0566] Em uma solução agitada de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 236, 3,8 g, 23,42 mmols) em

CH₂Cl₂ (40 mL) foram adicionados piridina (2,3 mL, 28,1 mmols) e cloreto de pivaloíla (3,5 mL, 28,1 mmols) a 0°C sob N₂. A mistura foi agitada por 14h. A mistura resultante foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com água, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (5,5 g, 80~95%)

[0567] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1,17(s, 9H), 2,36(q, J=6,7, 2H), 3,34(d, J=6,8, 2H), 4,09(t, J=6,8, 2H), 5,45~5,51(m, 1H), 5,64~5,69(m, 1H), 7,16~7,21(m, 3H), 7,26~7,30(m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 239: (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilpentano-2,3-diol



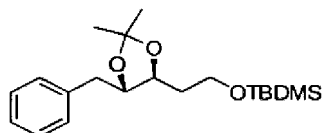
[0568]

[0569] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 217 foi conduzido, exceto que (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237) foi utilizado em vez de cinamato de (E)-Metila (Exemplo de preparação 216), para obter o composto do título (8,7 g, 70~95%)

[0570] ¹H NMR (400MHz, 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(dq, J=6,9, 14,9, 2H), 3,50(d, J=3,6, 1H), 3,59~3,62(m, 1H), 3,66(dq, J=3,1, 5,4, 1H), 3,72~3,82(m, 2H), 7,12~7,25(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 240: (2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)etóxi)(terc-

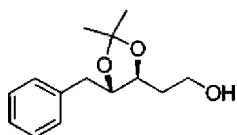
butil)dimetilsilano



[0571] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 218 foi conduzido, exceto que (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Exemplo de preparação 239) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 217), para obter o composto do título (9,5 g, 70~95%)

[0572] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0,00(s, 6H), 0,85(s, 9H), 1,29(s, 3H), 1,34(s, 3H), 1,52~1,58(m, 2H), 2,87(dq, J =5,5, 14,2, 2H), 3,64~3,69(m, 2H), 3,80~3,88(m, 2H), 7,18~7,27(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 241: 2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)etanol

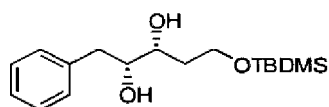


[0573] Em uma solução agitada de (2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)(terc-butil)dimetilsilano (Exemplo de preparação 240, 11,5 g, 32,80 mmols) em THF (115mL) foi lentamente adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF, 1,0M em THF, 48,8 mL, 48,8 mmols) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 5h. A mistura resultante foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir

o composto do título (7,3 g, 80~95%)

[0574] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,38(\text{s}, 3\text{H}), 1,40(\text{s}, 3\text{H}), 1,50\sim 1,63(\text{m}, 2\text{H}), 2,29(\text{t}, J=5,4, 1\text{H}), 2,82(\text{dd}, J=5,8, 13,8, 1\text{H}), 3,01(\text{dd}, J=6,4, 14,0, 1\text{H}), 3,72(\text{q}, J=5,5, 2\text{H}), 3,86(\text{dt}, J=3,2, 8,4, 1\text{H}), 3,92\sim 3,97(\text{m}, 1\text{H}), 7,22\sim 7,32(\text{m}, 5\text{H})$

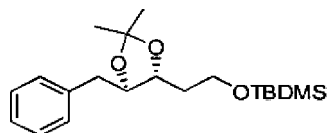
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 242: (2R,3R)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilpentano-2,3-diol



[0575] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 220 foi conduzido, exceto que (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237) foi utilizado em vez de cinamato de (E)-Metila (Exemplo de preparação 216), para obter o composto do título (10,6 g, 70~95%)

[0576] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,00(\text{s}, 6\text{H}), 0,82(\text{s}, 9\text{H}), 1,57\sim 1,62(\text{m}, 1\text{H}), 1,73\sim 1,80(\text{m}, 1\text{H}), 2,51(\text{d}, J=6,0, 1\text{H}), 2,77(\text{dq}, J=6,9, 14,9, 2\text{H}), 3,50(\text{d}, J=3,6, 1\text{H}), 3,59\sim 3,62(\text{m}, 1\text{H}), 3,66(\text{dq}, J=3,1, 5,4, 1\text{H}), 3,72\sim 3,82(\text{m}, 2\text{H}), 7,12\sim 7,25(\text{m}, 5\text{H})$

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 243: (2-((4R,5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)etóxi)(terc-butil)dimetilsilano

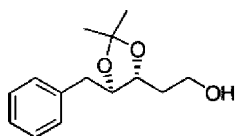


[0577] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 221 foi conduzido, exceto que (2R,3R)-5-

(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Exemplo de preparação 242) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 217), para obter o composto do título (11,5 g, 70~95%)

[0578] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,00(\text{s}, 6\text{H}), 0,85(\text{s}, 9\text{H}), 1,29(\text{s}, 3\text{H}), 1,34(\text{s}, 3\text{H}), 1,52\sim 1,58(\text{m}, 2\text{H}), 2,87(\text{dq}, J=5,5, 14,2, 2\text{H}), 3,64\sim 3,69(\text{m}, 2\text{H}), 3,80\sim 3,88(\text{m}, 2\text{H}), 7,18\sim 7,27(\text{m}, 5\text{H})$

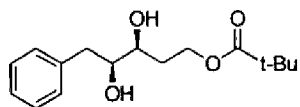
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 244: 2-((4R,5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)etanol



[0579] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 241 foi conduzido, exceto que (2-((4R,5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)(terc-butil)dimetilsilano (Exemplo de preparação 243) foi utilizado em vez de (2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)(terc-butil)dimetilsilano (Exemplo de preparação 240), para obter o composto do título (7,4 g, 80~95%)

[0580] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,38(\text{s}, 3\text{H}), 1,40(\text{s}, 3\text{H}), 1,50\sim 1,63(\text{m}, 2\text{H}), 2,29(\text{t}, J=5,4, 1\text{H}), 2,82(\text{dd}, J=5,8, 13,8, 1\text{H}), 3,01(\text{dd}, J=6,4, 14,0, 1\text{H}), 3,72(\text{q}, J=5,5, 2\text{H}), 3,86(\text{dt}, J=3,2, 8,4, 1\text{H}), 3,92\sim 3,97(\text{m}, 1\text{H}), 7,22\sim 7,32(\text{m}, 5\text{H})$

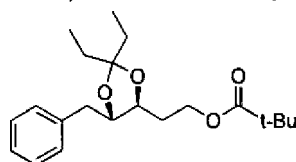
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 245: pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidróxi-5-fenilpentila



[0581] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 239 foi conduzido, exceto que pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enila (Exemplo de preparação 238) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237), para obter o composto do título (5,5 g, 70~95%)

[0582] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

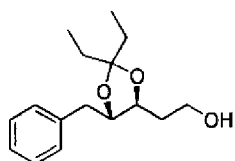
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 246: pivalato de (2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)etila



[0583] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 223 foi conduzido, exceto que pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidróxi-5-fenilpentil (Exemplo de preparação 245) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxipropanoato (Exemplo de preparação 217), para obter o composto do título (0,9 g, 70~95%)

[0584] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,15(s, 9H), 1,76(q, J =7,6, 2H), 1,84~1,90(m, 2H), 2,00~2,07(m, 2H), 3,85(dt, J =3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27(m, 2H), 5,17(d, J =8,4, 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,64(dd, J =1,4, 7,8, 1H)

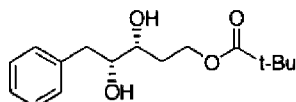
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 247: 2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)etanol



[0585] Em uma solução agitada de pivalato de (2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)etila (Exemplo de preparação 246, 1,0 g, 2,87 mmols) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaOMe (0,47 g, 8,61 mmols) e então aquecido a 45°C. A mistura foi agitada por 14h. A mistura resultante foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (0,7 g, 80~95%);

[0586] ¹H NMR (400MHz, 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(q, J=5,5, 2H), 3,80~3,85(m, 1H), 3,89~3,94(m, 1H), 7,21~7,24(m, 3H), 7,28~7,31(m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 248: pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidróxi-5-fenilpentila

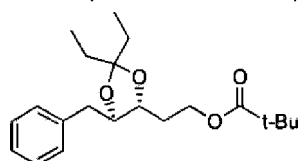


[0587] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 242 foi conduzido, exceto que pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enila (Exemplo de preparação 238) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237), para obter o composto do título (4,5 g, 70~95%)

[0588] ¹H NMR (400MHz, 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)

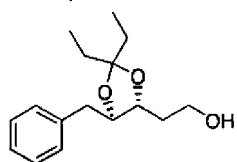
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 249: pivalato de (2-((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)etila



[0589] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 246 foi conduzido, exceto que pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidróxi-5-fenilpentil (Exemplo de preparação 248) foi utilizado em vez de pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidróxi-5-fenilpentila (Exemplo de preparação 245), para obter o composto do título (1,1 g, 70~95%)

[0590] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,15 (s, 9H), 1,76 (q, J=7,6, 2H), 1,84~1,90 (m, 2H), 2,00~2,07 (m, 2H), 3,85 (dt, J=3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27 (m, 2H), 5,17 (d, J=8,4, 1H), 7,22~7,28 (m, 1H), 7,32~7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, J=1,4, 7,8, 1H)

Exemplo de preparação 250: 2-((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)etanol

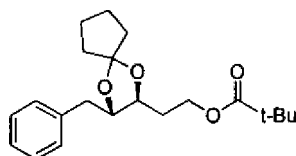


[0591] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 247 foi conduzido, exceto que pivalato de (2-((4R,5R)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 249) foi utilizado em vez de pivalato

de (2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 246), para obter o composto do título (0,9 g, 80~95%)

[0592] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0,89(t, J =7,4, 6H), 1,44~1,50(m, 1H), 1,54~1,66(m, 5H), 2,37(t, J =5,6, 1H), 2,80(dd, J =5,6, 14,0, 1H), 3,03(dd, J =6,4, 14,0, 1H), 3,72(q, J =5,5, 2H), 3,80~3,85(m, 1H), 3,89~3,94(m, 1H), 7,21~7,24(m, 3H), 7,28~7,31(m, 2H)

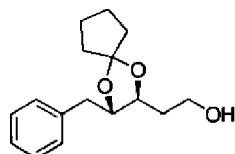
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 251: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)etila



[0593] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 246 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o composto do título (1,2 g, 60~85%)

[0594] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 252: 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)etanol

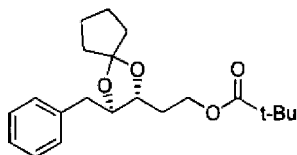


[0595] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 247 foi conduzido, exceto que pivalato de

2-((2S,3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila
(Exemplo de preparação 251) foi utilizado em vez de pivalato
de 2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etila
(Exemplo de preparação 246), para obter o composto do título
(0,7 g, 80~95%)

[0596] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,44~1,51(m, 1H),
1,56~1,60(m, 1H), 1,63~1,70(m, 4H), 1,72~1,81(m, 4H), 2,26(t,
 J =5,4, 1H), 2,80(dd, J =6,0, 14,0, 1H), 3,03(dd, J =6,4, 14,0,
1H), 3,71(q, J =5,5, 2H), 3,81~3,92(m, 2H), 7,22~7,24(m, 3H),
7,28~7,32(m, 2H)

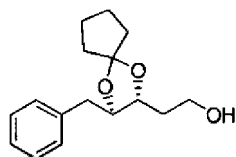
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 253: pivalato de 2-((2R,
3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)etila



[0597] Substancialmente o mesmo método conforme
descrito no Exemplo 249 foi conduzido, exceto que
ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o
composto do título (1,7 g, 60~85%)

[0598] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

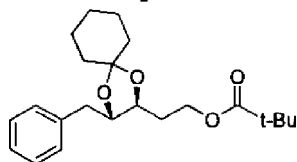
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 254: 2-((2R, 3R)-3-
benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)etanol



[0599] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 252 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2R,3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 253) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2S,3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 251), para obter o composto do título (0,8 g, 80~95%)

[0600] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,44~1,51(m, 1H), 1,56~1,60(m, 1H), 1,63~1,70(m, 4H), 1,72~1,81(m, 4H), 2,26(t, J=5,4, 1H), 2,80(dd, J=6,0, 14,0, 1H), 3,03(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,71(q, J=5,5, 2H), 3,81~3,92(m, 2H), 7,22~7,24(m, 3H), 7,28~7,32(m, 2H)

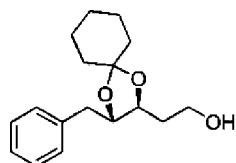
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 255: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etila



[0601] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 251 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,4 g, 60~85%)

[0602] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

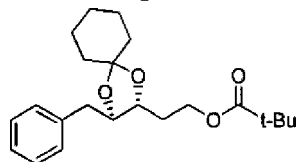
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 256: 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etanol



[0603] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 254 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)etila (Exemplo de preparação 255) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2R,3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)etila (Exemplo de preparação 253), para obter o composto do título (1,0 g, 80~95%)

[0604] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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(q, J =5,5, 2H), 3,82~3,87(m, 1H), 3,91~3,96(m, 1H), 7,21~7,31(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 257: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-yl)etila

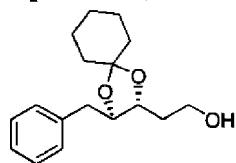


[0605] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 253 foi conduzido, exceto que cicloexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,6 g, 60~85%)

[0606] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

Exemplo de preparação 258: 2-((2R, 3R)-3-

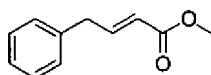
benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etanol



[0607] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 256 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 257) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 255), para obter o composto do título (1,1 g, 80~95%)

[0608] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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(q, J =5,5, 2H), 3,82~3,87(m, 1H), 3,91~3,96(m, 1H), 7,21~7,31(m, 5H)

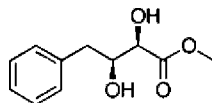
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 259: (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato



[0609] Em uma solução de fenil acetaldeído (5,0 g, 41,61 mmols) em tolueno (500 mL) foi adicionado (trifenilfosforanilideno)acetato de metila (13,9 g, 41,61 mmols). A mistura de reação foi agitada sob refluxo por 3h. A mistura resultante foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi adicionado éter/hexano (=1:1, v/v) a 0°C então agitado por 30 min. O filtrado foi concentrado, então purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (5,9 g, 70~90%)

[0610] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

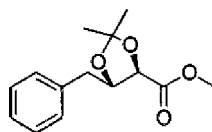
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 260: (2R, 3S)-metil 2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato



[0611] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 245 foi conduzido, exceto que (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato (Exemplo de preparação 259) foi utilizado em vez de pivalato de (E)-5-fenilpent-3-enila (Exemplo de preparação 238), para obter o composto do título (3,5 g, 70~95%)

[0612] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

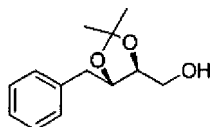
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 261: (4R,5S)-metil-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0613] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 240 foi conduzido, exceto que 2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato de (2R, 3S)-metila (Exemplo de preparação 260) foi utilizado em vez de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Exemplo de preparação 239), para obter o composto do título (3,1 g, 70~95%)

[0614] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,42(\text{s}, 3\text{H}), 1,43(\text{s}, 3\text{H}), 3,01(\text{dd}, J=6,8, 14,4, 1\text{H}), 3,12(\text{dd}, J=4,4, 14,4, 1\text{H}), 3,72(\text{s}, 3\text{H}), 4,19(\text{d}, J=7,6, 1\text{H}), 4,40(\text{ddd}, J=4,4, 7,0, 7,8, 1\text{H}), 7,22\sim 7,33(\text{m}, 5\text{H})$

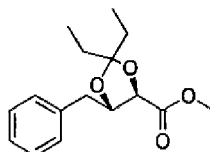
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 262: ((4S, 5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0615] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 234 foi conduzido, exceto que 5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (4R,5S)-metila (Exemplo de preparação 261) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-3-fenil-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 233), para obter o composto do título (2,3 g, 70~95%)

[0616] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,41(\text{s}, 6\text{H}), 1,79(\text{q}, J=4,3, 1\text{H}), 2,83(\text{dd}, J=6,2, 13,8, 1\text{H}), 3,07(\text{dd}, J=6,4, 14,0, 1\text{H}), 3,29(\text{ddd}, J=4,7, 7,5, 12,1, 1\text{H}), 3,54(\text{ddd}, J=2,8, 5,2, 12,0, 1\text{H}), 3,83(\text{ddd}, J=3,9, 3,9, 7,1, 1\text{H}), 4,15(\text{q}, J=7,1, 1\text{H}), 7,22\sim 7,32(\text{m}, 5\text{H})$

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 263: (4R,5S)-metil-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato

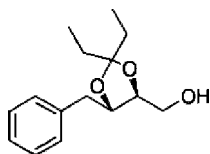


[0617] Em uma solução agitada de 2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato de (2R,3S)-metila (Exemplo de preparação 260,

2,0 g, 9,51 mmols) em 3-pentanona (5 mL, 47,55 mmols) foi adicionada uma quantidade catalítica de H₂SO₄ (0,051 mL, 0,951 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 20h. A mistura resultante foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (1,2 g, 50~75%) [0618]

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

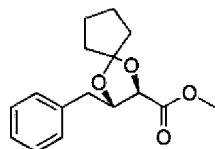
Exemplo de preparação 264: ((4S, 5S)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0619] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 262 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 263) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil 5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 261), para obter o composto do título (0,8 g, 70~95%)

[0620] ¹H NMR (400MHz, 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)

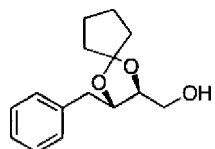
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 265: (2R, 3S)-metil 3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0621] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 263 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (1,3 g, 60~85%)

[0622] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

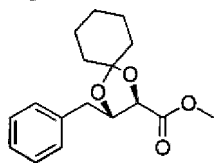
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 266: ((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0623] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 264 foi conduzido, exceto que 3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R, 3S)-metila (Exemplo de preparação 265) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 263), para obter o composto do título (0,8 g, 70~95%)

[0624] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,57~1,88(m, 8H), 2,82(dd, J =6,6, 13,8, 1H), 3,08(dd, J =6,4, 14,0, 1H), 3,27~3,33(m, 1H), 3,47~3,52(m, 1H), 3,79~3,83(m, 1H), 4,07(q, J =6,8, 1H), 7,21~7,32(m, 5H)

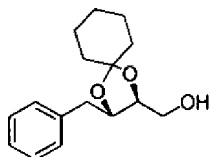
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 267: (2R,3S)-metil-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



[0625] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 265 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,5 g, 60~85%)

[0626] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,54\sim1,74$ (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)

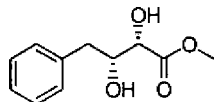
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 268: ((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]decan-2-il)metanol



[0627] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 266 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 267) foi utilizado em vez de 3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de (2R, 3S)-metila (Exemplo de preparação 265), para obter o composto do título (0,8 g, 70~95%)

[0628] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,53\sim1,65$ (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)

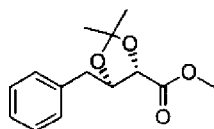
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 269: (2S, 3R)-metil-2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato



[0629] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 242 foi conduzido, exceto que (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato(Exemplo de preparação 259) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237), para obter o composto do título (3,5 g, 70~95%)

[0630] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 270: (4S, 5R)-metil-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

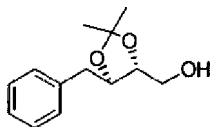


[0631] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 261 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato (Exemplo de preparação 269) foi utilizado em vez de 2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato de (2R, 3S)-metila (Exemplo de preparação 260), para obter o composto do título (3,4 g, 70~95%)

[0632] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,41(s, 6H), 1,79(q, J =4,3, 1H), 2,83(dd, J =6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J =6,4, 14,0, 1H), 3,29(ddd, J =4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54(ddd, J =2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83(ddd, J =3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15(q, J =7,1, 1H),

7,22~7,32 (m, 5H)

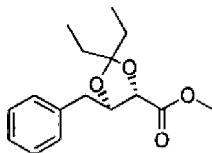
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 271: ((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0633] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 262 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 270) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil 5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 261), para obter o composto do título (2,7 g, 70~95%)

[0634] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,41(s, 6H), 1,79(q, J =4,3, 1H), 2,83(dd, J =6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J =6,4, 14,0, 1H), 3,29(ddd, J =4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54(ddd, J =2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83(ddd, J =3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15(q, J =7,1, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 272: (4S, 5R)-metil-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato

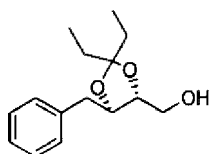


[0635] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 263 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato (Exemplo de preparação 269) foi utilizado em vez de 2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato (Exemplo de preparação 260), para obter o composto do título

(1,5 g, 50~75%)

[0636] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,85(\text{t}, J=6,0, 3\text{H}), 0,92(\text{t}, J=7,6, 3\text{H}), 1,66(\text{dq}, J=7,6, 14,7, 4\text{H}), 3,01(\text{dd}, J=6,6, 14,2, 1\text{H}), 3,10(\text{dd}, J=4,4, 14,4, 1\text{H}), 3,71(\text{s}, 3\text{H}), 4,17(\text{d}, J=8,4, 1\text{H}), 4,32\sim 4,37(\text{m}, 1\text{H}), 7,23\sim 7,32(\text{m}, 5\text{H})$

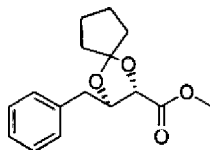
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 273: ((4R, 5R)-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0637] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 264 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 272) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 263), para obter o composto do título (1,2 g, 70~95%)

[0638] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,91(\text{dt}, J=1,9, 7,5, 6\text{H}), 1,61\sim 1,68(\text{m}, 4\text{H}), 1,77(\text{t}, J=6,2, 1\text{H}), 2,81(\text{dd}, J=6,4, 14,0, 1\text{H}), 3,09(\text{dd}, J=6,2, 13,8, 1\text{H}), 3,24\sim 3,30(\text{m}, 1\text{H}), 3,49\sim 3,54(\text{m}, 1\text{H}), 3,78\sim 3,82(\text{m}, 1\text{H}), 4,08\sim 4,13(\text{m}, 1\text{H}), 7,21\sim 7,32(\text{m}, 5\text{H})$

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 274: (2S, 3R)-metil-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



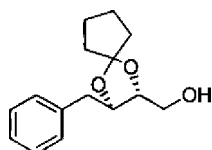
[0639]

[0640] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 272 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (1,2 g, 60~85%)

[0641] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

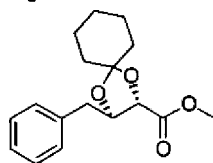
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 275: ((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0642] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 266 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 274) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 265), para obter o composto do título (1,1 g, 70~95%)

[0643] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,57~1,88(m, 8H), 2,82(dd, J =6,6, 13,8, 1H), 3,08(dd, J =6,4, 14,0, 1H), 3,27~3,33(m, 1H), 3,47~3,52(m, 1H), 3,79~3,83(m, 1H), 4,07(q, J =6,8, 1H), 7,21~7,32(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 276: (2S, 3R)-metil-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

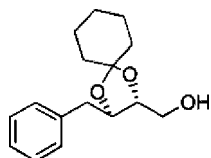


[0644] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 274 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,4 g, 60~85%)

[0645] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,54\sim1,74(\text{m}, 10\text{H}), 2,99\sim3,12(\text{m}, 2\text{H}), 3,70(\text{s}, 3\text{H}), 4,18(\text{d}, J=7,6, 1\text{H}), 4,36\sim4,41(\text{m}, 1\text{H}), 7,21\sim7,32(\text{m}, 5\text{H})$

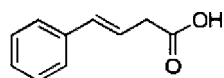
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 277: ((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol



[0646] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 268 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 276) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 267), para obter o composto do título (1,4 g, 70~95%)

[0647] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,53\sim1,65(\text{m}, 10\text{H}), 2,82(\text{dd}, J=6,2, 13,8, 1\text{H}), 3,07(\text{dd}, J=6,4, 13,6, 1\text{H}), 3,24\sim3,30(\text{m}, 1\text{H}), 3,52\sim3,56(\text{m}, 1\text{H}), 3,80\sim3,84(\text{m}, 1\text{H}), 4,10\sim4,15(\text{m}, 1\text{H}), 7,21\sim7,31(\text{m}, 5\text{H})$

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 278: ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico

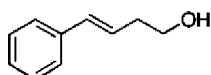


[0648] Em uma solução agitada de 2-fenilacetaldeído (5,0 g, 32,3 mmols) e ácido malônico (4,0 g, 38,8 mmols) em piridina (25,0mL) foi adicionada uma quantidade catalítica de

piperidina (0,64 mL, 6,46 mmols) então aquecida a refluxo. Após 3 h, a mistura resultante foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi lentamente adicionado em HCl a 2N. O precipitado branco foi filtrado e secado sob vácuo para produzir o composto do título (3,5 g, 55~80%)

[0649] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

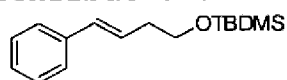
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 279: (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol



[0650] Em uma solução agitada de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (40,0 mL, 20,0 mmols) em THF (40 mL) foi adicionada em gotas uma solução 1 (2,0 g, 10,0 mmols) em THF (5 mL) a 0°C então aquecida a refluxo por 0,5 h. A mistura de reação foi extinta com H_2O a 0°C, filtrada através de celite, lavada com EtOAc, secada sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (1,0 g, 50~75%)

[0651] ^1H NMR (400MHz, 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)

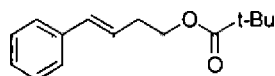
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 280: (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-enilóxi)silano



[0652] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 237 foi conduzido, exceto que (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 279) foi utilizado em vez de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 236), para obter o composto do título (1,7 g, 80~98%)

[0653] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0,07(s, 3H), 0,10(s, 3H), 0,92(d, J =6,4, 9H), 2,51(q, J =4,5, 2H), 3,78(t, J =6,6, 2H), 6,26(td, J =7,2, 15,7, 1H), 6,84(d, J =15,6, 1H), 7,13~7,24(m, 3H), 7,36(dd, J =5,6, 12,4, 1H), 7,53(dd, J =1,4, 7,8, 1H)

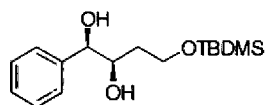
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 281: pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enila



[0654] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 238 foi conduzido, exceto que (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 279) foi utilizado em vez de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 236), para obter o composto do título (10,8 g, 75~95%)

[0655] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 282: (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilbutano-1,2-diol

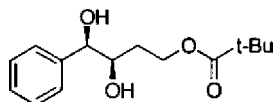


[0656] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 239 foi conduzido, exceto que (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 280) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237), para obter o composto do título (0,8 g, 70~95%)

[0657] ^1H NMR (400MHz, 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)

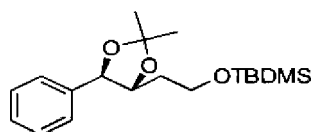
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 283: (3R, 4R)-3,4-dihidróxi-4-fenilbutil pivalato



[0658] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 282 foi conduzido, exceto que pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enila (Exemplo de preparação 281) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 280), para obter o composto do título (8,7 g, 70~95%)

[0659] ^1H NMR (400MHz, 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)

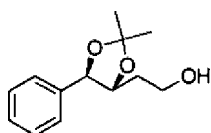
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 284: terc-butil(2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano



[0660] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 218 foi conduzido, exceto que (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Exemplo de preparação 282) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-fenil-2,3-dihidroxiopropanoato (Exemplo de preparação 217), para obter o composto do título (1,6 g, 70~95%)

[0661] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 285: 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

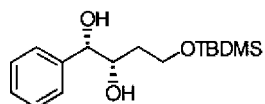


[0662] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 244 foi conduzido, exceto que terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 284) foi utilizado em vez de (2-((4R,5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)(terc-butil)dimetilsilano (Exemplo de preparação 243), para obter o composto do título (1,4 g, 80~95%).

[0663] ^1H RMN

[0664] NMR (400MHz, CDCl₃): δ =1,56(s, 3H), 1,62(s, 3H), 1,92~2,04(m, 2H), 2,26(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,90(m, 2H), 3,94(td, J=3,9, 8,5, 1H), 5,23(d, J=15,6, 1H), 7,22~7,27(m, 1H), 7,33~7,39(m, 2H), 7,62(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 286: (1S, 2S)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilbutano-1,2-diol

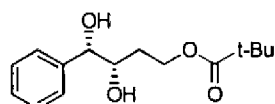


[0665]

[0666] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 242 foi conduzido, exceto que (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 280) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237), para obter o composto do título (0,7 g, 70~95%)

[0667] ¹H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 287: pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidróxi-4-fenilbutila

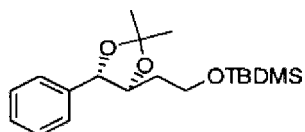


[0668] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 286 foi conduzido, exceto que pivalato de (E)-4-fenilbut-3-enila (Exemplo de preparação 281) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-

enilóxi)silano (Exemplo de preparação 280), para obter o composto do título (10,4 g, 70~95%)

[0669] ^1H NMR (400MHz, 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)

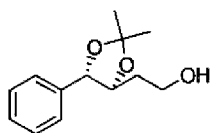
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 288: terc-butil(2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano



[0670] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 284 foi conduzido, exceto que (1S, 2S)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Exemplo de preparação 286) foi utilizado em vez de (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Exemplo de preparação 282), para obter o composto do título (0,7 g, 70~95%)

[0671] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

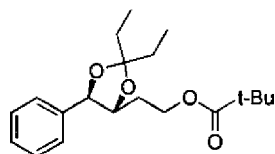
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 289: 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



[0672] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 285 foi conduzido, exceto que terc-butil(2-((4S,5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 288) foi utilizado em vez de terc-butil(2-((4R,5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 284), para obter o composto do título (0,4 g, 80~95%)

[0673] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,56(s, 3H), 1,62(s, 3H), 1,92~2,04(m, 2H), 2,26(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,90(m, 2H), 3,94(td, J=3,9, 8,5, 1H), 5,23(d, J=15,6, 1H), 7,22~7,27(m, 1H), 7,33~7,39(m, 2H), 7,62(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 290: 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etil pivalato

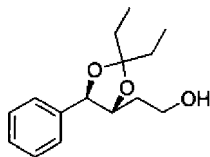


[0674] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 264 foi conduzido, exceto que pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidróxi-4-fenilbutila (Exemplo de preparação 283) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 263), para obter o composto do título (1,8 g, 70~95%)

[0675] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,00(t, J=7,4, 3H), 1,08(t, J=7,6, 3H), 1,14(s, 9H), 1,76(q, J=7,5, 2H), 1,81~1,89(m, 2H), 1,91~1,98(m, 2H), 3,87(td, J=5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 4,22~4,28(m, 1H), 4,58(d, J=8,8, 1H), 7,31~7,43(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 291: pivalato de 2-((4R,

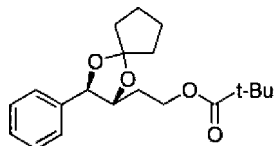
5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[0676] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 258 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 290) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 257), para obter o composto do título (0,9 g, 80~95%)

[0677] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,01(t, J =7,4, 3H), 1,07(t, J =7,6, 3H), 1,79(q, J =7,5, 2H), 1,83~1,90(m, 4H), 2,38(q, J =3,7, 1H), 3,75~3,87(m, 2H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,63(d, J =8,8, 1H), 7,32~7,43(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 292: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila



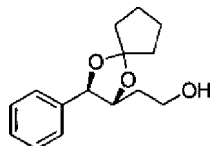
[0678] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 290 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (1,8 g, 60~85%)

[0679] ^1H RMN

[0680] NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

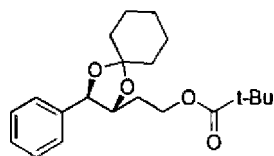
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 293: 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol



[0681] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 291 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 292) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4S,5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 290), para obter o composto do título (0,9 g, 80~95%)

[0682] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,71\sim1,81$ (m, 4H), 1,87~2,07(m, 6H), 2,27(q, $J=3,7$, 1H), 3,79~3,85(m, 2H), 3,89~3,92(m, 1H), 4,59(d, $J=8,4$, 1H), 7,32~7,41(m, 5H)

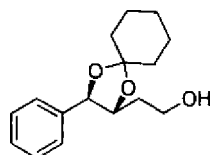
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 294: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila



[0683] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 292 foi conduzido, exceto que cicloexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (2,0 g, 60~85%)

[0684] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,71\sim1,83$ (m, 4H), 1,87~2,05(m, 6H), 2,27(q, $J=3,7$, 1H), 3,79~3,85(m, 2H), 3,86~3,91(m, 1H), 4,59(d, $J=8,4$, 1H), 7,32~7,41(m, 5H)

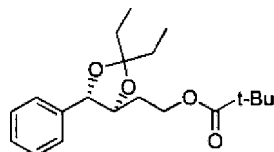
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 295: 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



[0685] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 293 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 294) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 292), para obter o composto do título (1,2 g, 80~95%)

[0686] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,00(t, J =7,4, 3H), 1,08(t, J =7,6, 3H), 1,14(s, 9H), 1,76(q, J =7,5, 2H), 1,81~1,89(m, 2H), 1,91~1,98(m, 2H), 3,87(td, J =5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 4,22~4,28(m, 1H), 4,58(d, J =8,8, 1H), 7,31~7,43(m, 5H)

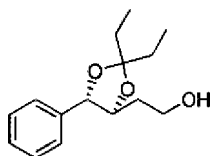
Exemplo de preparação 296: pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-diethyl-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[0687] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 290 foi conduzido, exceto que pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidróxi-4-fenilbutila (Exemplo de preparação 287) foi utilizado em vez de pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidróxi-4-fenilbutila (Exemplo de preparação 283), para obter o composto do título (2,2 g, 70~95%)

[0688] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,00(t, J =7,4, 3H), 1,08(t, J =7,6, 3H), 1,14(s, 9H), 1,76(q, J =7,5, 2H), 1,81~1,89(m, 2H), 1,91~1,98(m, 2H), 3,87(td, J =5,8, 8,8, 1H), 4,13~4,18(m, 1H), 4,22~4,28(m, 1H), 4,58(d, J =8,8, 1H), 7,31~7,43(m, 5H)

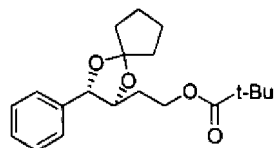
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 297: pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[0689] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 295 foi conduzido, exceto pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 296) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 294), para obter o composto do título (0,7 g, 80~95%)

[0690] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,01(t, J =7,4, 3H), 1,07(t, J =7,6, 3H), 1,79(q, J =7,5, 2H), 1,83~1,90(m, 4H), 2,38(q, J =3,7, 1H), 3,75~3,87(m, 2H), 3,90~3,95(m, 1H), 4,63(d, J =8,8, 1H), 7,32~7,43(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 298: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila

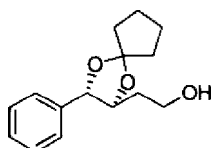


[0691] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 296 foi conduzido, exceto que

ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (2,4 g, 60~85%)

[0692] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

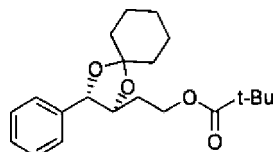
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 299: 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol



[0693] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 297 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 298) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-diethyl-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 296), para obter o composto do título (0,7 g, 80~95%)

[0694] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,71~1,81(m, 4H), 1,87~2,07(m, 6H), 2,27(q, J =3,7, 1H), 3,79~3,85(m, 2H), 3,89~3,92(m, 1H), 4,59(d, J =8,4, 1H), 7,32~7,41(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 300: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila

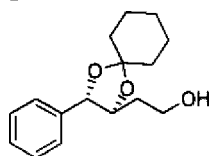


[0695] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 298 foi conduzido, exceto que ciclohexanona

foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (2,4 g, 60~85%)

[0696] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

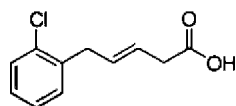
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 301: 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



[0697] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 299 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 300) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 298), para obter o composto do título (1,2 g, 80~95%)

[0698] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,71~1,83(m, 4H), 1,87~2,05(m, 6H), 2,27(q, J =3,7, 1H), 3,79~3,85(m, 2H), 3,86~3,91(m, 1H), 4,59(d, J =8,4, 1H), 7,32~7,41(m, 5H),

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 302: ácido (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enoico

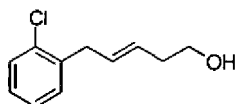


[0699] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 235 foi conduzido, exceto que 3-(2-clorofenil)propanal foi utilizado em vez de hidrocinamaldeído

(6,1 g, 70~90%)

[0700] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=3,15(\text{dd}, J=0,8, 6,8, 2\text{H}), 3,53(\text{d}, J=6,4, 2\text{H}), 5,61\sim 5,69(\text{m}, 1\text{H}), 5,75\sim 5,82(\text{m}, 1\text{H}), 7,16\sim 7,28(\text{m}, 3\text{H}), 7,36\sim 7,38(\text{m}, 1\text{H})$

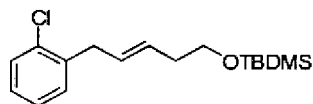
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 303: (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol



[0701] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 236 foi conduzido, exceto que ácido (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enoico (Exemplo de preparação 302) foi utilizado em vez de ácido (E)-5-fenilpent-3-enoico (Exemplo de preparação 235), para obter o composto do título (4,6 g, 70~90%)

[0702] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=2,33(\text{dq}, J=1,0, 6,5, 2\text{H}), 3,50(\text{dd}, J=1,8, 5,0, 2\text{H}), 3,67(\text{q}, J=6,0, 2\text{H}), 5,45\sim 5,53(\text{m}, 1\text{H}), 5,70\sim 5,77(\text{m}, 1\text{H}), 7,15\sim 7,37(\text{m}, 4\text{H})$

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 304: (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-enilóxi)dimetilsilano

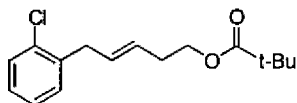


[0703] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 237 foi conduzido, exceto que (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 303) foi utilizado em vez de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 236), para obter o composto do título (4,9 g, 75~95%)

[0704] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,60(\text{s}, 6\text{H}), 0,90(\text{s},$

9H), 2,28(dq, 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)

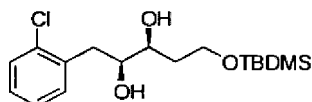
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 305: pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enila



[0705] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 238 foi conduzido, exceto que (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 303) foi utilizado em vez de (E)-5-fenilpent-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 236), para obter o composto do título (7,2 g, 75~95%)

[0706] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,18(s, 9H), 2,36(q, J=6,7, 2H), 3,45(d, J=6,4, 2H), 4,08(t, J=6,6, 2H), 5,43~5,50(m, 1H), 5,63~5,70(m, 1H), 7,12~7,35(m, 4H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 306: (2S, 3S)-5-(terc-butil(dimetil)sililóxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol

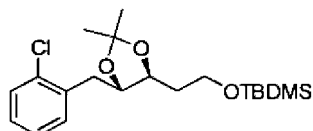


[0707] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 239 foi conduzido, exceto que (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-enilóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 304) foi utilizado em vez de (E)-terc-butil(dimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237), para obter o composto do título (2,8 g, 90%)

[0708] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

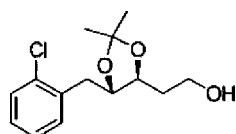
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 307: (2-(4S, 5S)-5-(2clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)(terc-butildimetilsilano



[0709] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 240 foi conduzido, exceto que (2S, 3S)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (Exemplo de preparação 306) foi utilizado em vez de (2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilpentano-2,3-diol (Exemplo de preparação 239), para obter o composto do título (3,6 g, 75~90%)

[0710] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0,06(s, 6H), 0,91(s, 9H), 1,39(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,69(q, J=6,5, 2H), 3,05(dq, J=5,8, 15,1, 2H), 3,70~3,80(m, 2H), 3,86~3,93(m, 1H), 3,97~4,02(m, 1H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 308: 2-((4S,5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



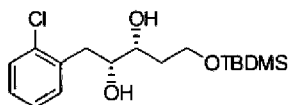
[0711]

[0712] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 241 foi conduzido, exceto que (2-(4S, 5S)-5-(2clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)(terc-

butil)dimetilsilano (Exemplo de preparação 307) foi utilizado em vez de (2-(4S,5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)(terc-butil)dimetilsilano (Exemplo de preparação 240), para obter o composto do título (3,2 g, 80~95%)

[0713] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,38(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,50~1,63(m, 2H), 2,29(t, J =5,4, 1H), 2,82(dd, J =5,8, 13,8, 1H), 3,01(dd, J =6,4, 14,0, 1H), 3,72(q, J =5,5, 2H), 3,86(dt, J =3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97(m, 1H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

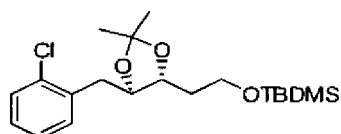
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 309: (2R, 3R)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol



[0714] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 242 foi conduzido, exceto que (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-enilóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 304) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237), para obter o composto do título (4,4 g, 90%)

[0715] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

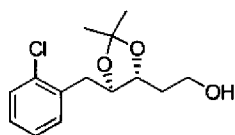
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 310: (2-(4R, 5R)-5-(2clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)(terc-butil)dimetilsilano



[0716] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 307 foi conduzido, exceto que (2R, 3R)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (Exemplo de preparação 309) foi utilizado em vez de (2S, 3S)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)pentano-2,3-diol (Exemplo de preparação 306), para obter o composto do título (4,6 g, 70~95%)

[0717] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,06(\text{s}, 6\text{H}), 0,91(\text{s}, 9\text{H}), 1,39(\text{s}, 3\text{H}), 1,40(\text{s}, 3\text{H}), 1,69(\text{q}, J=6,5, 2\text{H}), 3,05(\text{dq}, J=5,8, 15,1, 2\text{H}), 3,70\sim 3,80(\text{m}, 2\text{H}), 3,86\sim 3,93(\text{m}, 1\text{H}), 3,97\sim 4,02(\text{m}, 1\text{H}), 7,17\sim 7,25(\text{m}, 2\text{H}), 7,36\sim 7,38(\text{m}, 2\text{H})$

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 311: 2-((4R,5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

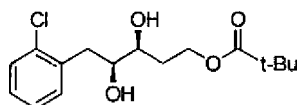


[0718] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 241 foi conduzido, exceto que (2-(4S, 5S)-5-(2clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi (terc-butyl)dimetilsilano (Exemplo de preparação 307) foi utilizado em vez de (2-(4S,5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi (terc-butyl)dimetilsilano (Exemplo de preparação 240), para obter o composto do título (3,0 g, 80~95%)

[0719] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,38(\text{s}, 3\text{H}), 1,40(\text{s}, 3\text{H}), 1,50\sim 1,63(\text{m}, 2\text{H}), 2,29(\text{t}, J=5,4, 1\text{H}), 2,82(\text{dd}, J=5,8,$

13,8, 1H), 3,01(dd, J=6,4, 14,0, 1H), 3,72(q, J=5,5, 2H), 3,86(dt, J=3,2, 8,4, 1H), 3,92~3,97(m, 1H), 7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,38(m, 2H)

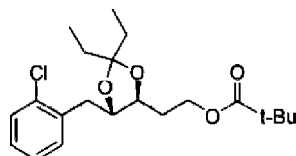
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 312: pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidróxi-5-(2clorofenil)pentila



[0720] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 306 foi conduzido, exceto que pivalato de (E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enila (Exemplo de preparação 305) foi utilizado em vez de (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-enilóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 304), para obter o composto do título (6,0 g, 70~95%)

[0721] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 313: pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-chlorobenzil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etila

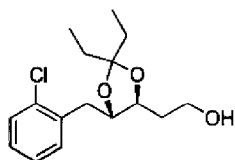


[0722] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 246 foi conduzido, exceto que pivalato de (3S,4S)-3,4-dihidróxi-5-(2clorofenil)pentila (Exemplo de preparação 312) foi utilizado em vez de pivalato de (3S,4S)-

3,4-dihidróxi-5-fenilpentila (Exemplo de preparação 245), para obter o composto do título (1,7 g, 70~95%)

[0723] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,90(\text{t}, J=7,4, 6\text{H}), 1,21(\text{s}, 9\text{H}), 1,58\sim 1,66(\text{m}, 4\text{H}), 1,70\sim 1,77(\text{m}, 2\text{H}), 3,06(\text{d}, J=5,6, 2\text{H}), 3,81\sim 3,86(\text{m}, 1\text{H}), 3,94\sim 3,99(\text{m}, 1\text{H}), 4,15\sim 4,25(\text{m}, 2\text{H}), 7,18\sim 7,24(\text{m}, 2\text{H}), 7,36\sim 7,38(\text{m}, 2\text{H})$

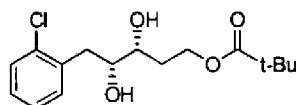
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 314: 2-((4S,5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



[0724] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 247 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((4S,5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 313) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4S,5S)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 246), para obter o composto do título (0,9 g, 80~95%);

[0725] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,91(\text{dt}, J=2,5, 7,5, 6\text{H}), 1,46\sim 1,79(\text{m}, 6\text{H}), 2,42(\text{t}, J=5,6, 1\text{H}), 3,01\sim 3,12(\text{m}, 2\text{H}), 3,79(\text{q}, J=5,6, 2\text{H}), 3,88\sim 3,93(\text{m}, 1\text{H}), 3,98\sim 4,06(\text{m}, 1\text{H}), 7,18\sim 7,25(\text{m}, 2\text{H}), 7,35\sim 7,39(\text{m}, 2\text{H})$

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 315: pivalato de (3R,4R)-3,4-dihidróxi-5-(2-clorofenil)pentila

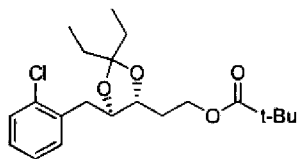


[0726] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 309 foi conduzido, exceto que pivalato de

(E)-5-(2-clorofenil)pent-3-enila (Exemplo de preparação 305) foi utilizado em vez de (E)-terc-butil(5-(2-clorofenil)pent-3-enilóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 304), para obter o composto do título (4,4 g, 70~95%)

[0727] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,11(\text{s}, 6\text{H}), 0,92(\text{s}, 9\text{H}), 1,68\sim 1,77(\text{m}, 1\text{H}), 1,87\sim 1,96(\text{m}, 1\text{H}), 2,64(\text{d}, J=6,0, 1\text{H}), 2,93(\text{dd}, J=8,2, 13,4, 1\text{H}), 3,07(\text{dd}, J=4,8, 13,6, 1\text{H}), 3,68(\text{d}, J=3,2, 1\text{H}), 3,76\sim 3,96(\text{m}, 4\text{H}), 7,17\sim 7,25(\text{m}, 2\text{H}), 7,35\sim 7,39(\text{m}, 2\text{H})$

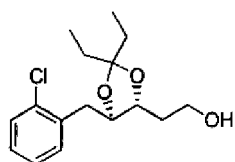
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 316: pivalato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[0728] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 313 foi conduzido, exceto que pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidróxi-5-(2clorofenil)pentila (Exemplo de preparação 315) foi utilizado em vez de pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidróxi-5-(2clorofenil)pentila (Exemplo de preparação 312), para obter o composto do título (1,7 g, 70~95%)

[0729] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,90(\text{t}, J=7,4, 6\text{H}), 1,21(\text{s}, 9\text{H}), 1,58\sim 1,66(\text{m}, 4\text{H}), 1,70\sim 1,77(\text{m}, 2\text{H}), 3,06(\text{d}, J=5,6, 2\text{H}), 3,81\sim 3,86(\text{m}, 1\text{H}), 3,94\sim 3,99(\text{m}, 1\text{H}), 4,15\sim 4,25(\text{m}, 2\text{H}), 7,18\sim 7,24(\text{m}, 2\text{H}), 7,36\sim 7,38(\text{m}, 2\text{H})$

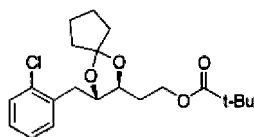
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 317: 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



[0730] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 314 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 316) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4S, 5S)-5-(2-chorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 313), para obter o composto do título (0,9 g, 80~95%)

[0731] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0,91(dt, J =2,5, 7,5, 6H), 1,46~1,79(m, 6H), 2,42(t, J =5,6, 1H), 3,01~3,12(m, 2H), 3,79(q, J =5,6, 2H), 3,88~3,93(m, 1H), 3,98~4,06(m, 1H), 7,18~7,25(m, 2H), 7,35~7,39(m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 318: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila

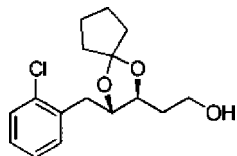


[0732] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 313 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o composto do título (1,2 g, 60~85%)

[0733] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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(q, J =6,5, 1H), 4,12~4,22(m, 2H), 7,18~7,25(m, 2H), 7,34~7,39(m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 319: 2-((2S, 3S)-3-(2-

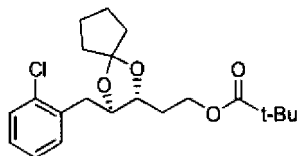
clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol



[0734] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 317 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 318) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4R,5R)-5-(2-chorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 316), para obter o composto do título (0,7 g, 80~95%)

[0735] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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(q, J =5,6, 1H), 3,88~3,95(m, 1H), 3,97~4,06(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,34~7,39(m, 2H)

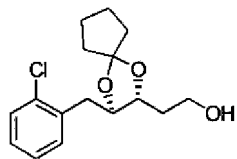
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 320: pivalato de 2-((2R,3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila



[0736] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 316 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o composto do título (1,4 g, 60~85%)

[0737] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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(q, J =6,5, 1H), 4,12~4,22(m, 2H), 7,18~7,25(m, 2H), 7,34~7,39(m, 2H)

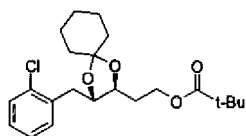
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 321: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol



[0738] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 319 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 320) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 318), para obter o composto do título (0,8 g, 80~95%)

[0739] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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(q, J =5,6, 1H), 3,88~3,95(m, 1H), 3,97~4,06(m, 1H), 7,18~7,26(m, 2H), 7,34~7,39(m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 322: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila

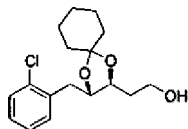


[0740] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 318 foi conduzido, exceto que cicloexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,1 g, 60~85%)

[0741] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,21(s, 9H), 1,58~1,61(m, 8H), 1,77(q, J =6,8, 2H), 3,07(d, J =6,0, 2H), 3,81~3,88(m, 1H), 3,96~4,01(m, 1H), 4,16~4,22(m, 2H),

7,17~7,25(m, 2H), 7,36~7,39(m, 2H)

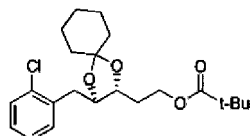
Exemplo de preparação 323: 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



[0742] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 321 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 322) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 320), para obter o composto do título (0,7 g, 80~95%)

[0743] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 324: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila

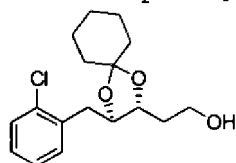


[0744] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 320 foi conduzido, exceto que cicloexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,5 g, 60~85%)

[0745] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,21(s, 9H), 1,58~1,61(m, 8H), 1,77(q, J =6,8, 2H), 3,07(d, J =6,0, 2H),

3,81~3,88 (m, 1H), 3,96~4,01 (m, 1H), 4,16~4,22 (m, 2H),
7,17~7,25 (m, 2H), 7,36~7,39 (m, 2H)

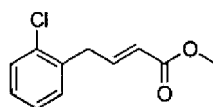
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 325: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol



[0746] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 323 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 324) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 322), para obter o composto do título (0,9 g, 80~95%)

[0747] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 326: (E)-metil-4-(2-clorofenil)but-2-enoato

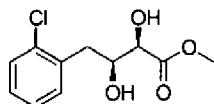


[0748] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 259 foi conduzido, exceto que 2-clorofenil acetaldeído foi utilizado em vez de fenil acetaldeído, para obter o composto do título (5,0 g, 65~85%)

[0749] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

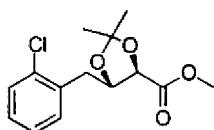
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 327: (2R, 3S)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-butanoato



[0750] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 260 foi conduzido, exceto que (E)-metil-4-(2-clorofenil)but-2-enoato (Exemplo de preparação 326) foi utilizado em vez de (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato (Exemplo de preparação 259), para obter o composto do título (3,0 g, 70~95%)

[0751] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 328: (4R, 5S)-metil-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

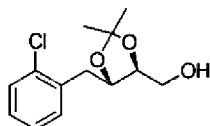


[0752] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 261 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxi-butanoato (Exemplo de preparação 327) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil 2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato (Exemplo de preparação 260), para obter o composto do título (0,6 g, 70~95%)

[0753] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

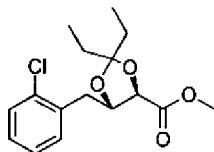
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 329: ((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0754] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 262 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 328) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil 5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 261), para obter o composto do título (0,5 g, 70~95%)

[0755] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,43(s, 6H), 1,83(q, J =4,3, 1H), 3,06~3,17(m, 2H), 3,45(ddd, J =4,6, 7,4, 12,0, 1H), 3,68(ddd, J =3,2, 5,2, 12,0, 1H), 3,91(ddd, J =3,3, 4,7, 8,0, 1H), 4,22~4,27(m, 1H), 7,20~7,26(m, 2H), 7,35~7,40(m, 2H)

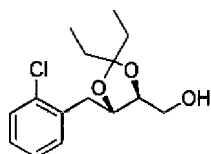
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 330: (4R,5S)-metil-5-(2-clorobenzil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0756] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 263 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-4-(2clorofenil)-2,3-dihidroxibutanoato (Exemplo de preparação 327) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil 2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato (Exemplo de preparação 260), para obter o composto do título (0,8 g, 50~75%)

[0757] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,93$ (t, $J=7,4$, 6H), 1,67~1,74 (m, 4H), 3,10 (dd, $J=8,0$, 14,4, 1H), 3,35 (dd, $J=4,0$, 14,4, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,27 (d, $J=8,4$, 1H), 4,42~4,47 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,40 (m, 2H)

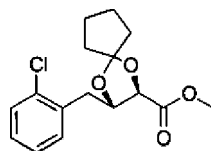
Exemplo de preparação 331: ((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0758] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 329 foi conduzido, exceto que (4R,5S)-metil-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 330) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 328), para obter o composto do título (0,6 g, 70~95%)

[0759] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,93$ (dt, $J=2,1$, 7,5, 6H), 1,62~1,70 (m, 4H), 1,83 (q, $J=4,3$, 1H), 3,11 (ddd, $J=6,0$, 14,2, 28,0, 2H), 3,44 (ddd, $J=4,8$, 7,2, 12,0, 1H), 3,64~3,69 (m, 1H), 3,88 (ddd, $J=3,3$, 4,9, 8,3, 1H), 4,18~4,24 (m, 1H), 7,19~7,26 (m, 2H), 7,36~7,39 (m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 332: (2R, 3S)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato

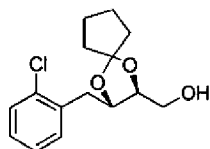


[0760] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 330 foi conduzido, exceto que

ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o composto do título (0,8 g, 60~85%)

[0761] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 333: ((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol

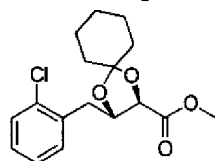


[0762]

[0763] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 331 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 332) foi utilizado em vez de (4R,5S)-metil-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 330), para obter o composto do título (0,6 g, 70~95%)

[0764] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,69~1,74(m, 3H), 1,77~1,85(m, 5H), 3,11(ddd, J =6,3, 14,1, 31,3, 2H), 3,42~3,48(m, 1H), 3,61~3,66(m, 1H), 3,87~3,91(m, 1H), 4,19(q, J =6,8, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,34~7,40(m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 334: (2R,3S)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato



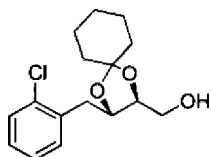
[0765]

Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 332 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (0,5 g, 60~85%)

[0766] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,54\sim1,77(\text{m}, 10\text{H})$, $3,12(\text{dd}, J=7,6, 14,4, 1\text{H})$, $3,32(\text{dd}, J=4,4, 14,4, 1\text{H})$, $3,72(\text{s}, 3\text{H})$, $4,30(\text{d}, J=7,6, 1\text{H})$, $4,46\sim4,51(\text{m}, 1\text{H})$, $7,18\sim7,26(\text{m}, 2\text{H})$, $7,37\sim7,39(\text{m}, 2\text{H})$

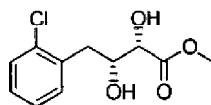
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 335: ((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



[0767] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 333 foi conduzido, exceto que (2R, 3S)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 334) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 332), para obter o composto do título (0,5 g, 70~95%)

[0768] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,38\sim1,45(\text{m}, 2\text{H})$, $1,58\sim1,63(\text{m}, 8\text{H})$, $1,84(\text{q}, J=4,3, 1\text{H})$, $3,11(\text{ddd}, J=7,9, 15,9, 22,1, 2\text{H})$, $3,43(\text{ddd}, J=4,6, 7,6, 12,1, 1\text{H})$, $3,66\sim3,71(\text{m}, 1\text{H})$, $3,88\sim3,92(\text{m}, 1\text{H})$, $4,21\sim4,26(\text{m}, 1\text{H})$, $7,18\sim7,26(\text{m}, 2\text{H})$, $7,37\sim7,39(\text{m}, 2\text{H})$

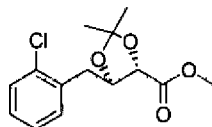
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 336: (2S, 3R)-metil-4-(2-clorofenil)-2,3-dihidroxiбутаноато



[0769] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 269 foi conduzido, exceto que (E)-metil-4-(2-clorofenil)but-2-enoato (Exemplo de preparação 326) foi utilizado em vez de (E)-metil-4-fenilbut-2-enoato (Exemplo de preparação 259), para obter o composto do título (3,5 g, 70~95%)

[0770] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

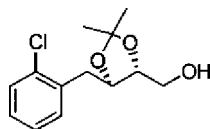
Exemplo de preparação 337: (4S, 5R)-metil-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato



[0771] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 328 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-4-(2clorofenil)-2,3-dihidroxibutanoato (Exemplo de preparação 336) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-4-(2clorofenil)-2,3-dihidroxibutanoato (Exemplo de preparação 327), para obter o composto do título (3,4 g, 70~95%)

[0772] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,41(s, 6H), 1,79(q, J =4,3, 1H), 2,83(dd, J =6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J =6,4, 14,0, 1H), 3,29(ddd, J =4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54(ddd, J =2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83(ddd, J =3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15(q, J =7,1, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

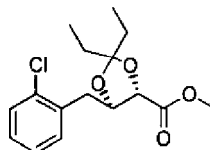
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 338: ((4R, 5R)-5-(-2clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0773] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 335 foi conduzido, exceto que (4S,5R)-metil-5-(2-chlorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 337) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 334), para obter o composto do título (2,7 g, 70~95%)

[0774] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,41(s, 6H), 1,79(q, J =4,3, 1H), 2,83(dd, J =6,2, 13,8, 1H), 3,07(dd, J =6,4, 14,0, 1H), 3,29(ddd, J =4,7, 7,5, 12,1, 1H), 3,54(ddd, J =2,8, 5,2, 12,0, 1H), 3,83(ddd, J =3,9, 3,9, 7,1, 1H), 4,15(q, J =7,1, 1H), 7,22~7,32(m, 5H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 339: (4S, 5R)-metil-(5-2-chlprp)benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

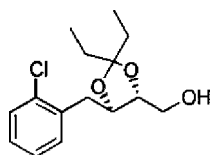


[0775] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 330 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-2,3-dihidróxi-4-fenilbutanoato (Exemplo de preparação 336) foi utilizado em vez de (2R, 3S)-metil-4-(2clorofenil)-2,3-dihidroxibutanoato (Exemplo de preparação 327), para obter o composto do título (0,6 g, 50~75%)

[0776] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

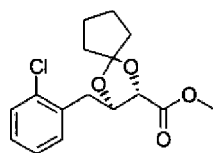
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 340: ((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0777] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 338 foi conduzido, exceto que (4S, 5R)-metil-(5-2-cloro)benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 339) foi utilizado em vez de (4S,5R)-metil-5-(2-chlorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 337), para obter o composto do título (0,5 g, 70~95%)

[0778] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0,93(dt, J=2,1, 7,5, 6H), 1,62~1,70(m, 4H), 1,83(q, J=4,3, 1H), 3,11(ddd, J=6,0, 14,2, 28,0, 2H), 3,44(ddd, J=4,8, 7,2, 12,0, 1H), 3,64~3,69(m, 1H), 3,88(ddd, J=3,3, 4,9, 8,3, 1H), 4,18~4,24(m, 1H), 7,19~7,26(m, 2H), 7,36~7,39(m, 2H)

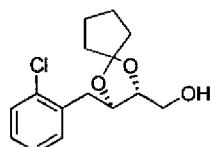
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 341: (2S, 3R)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato



[0779] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 339 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o composto do título (0,5 g, 60~85%)

[0780] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,65\sim 1,80$ (m, 5H), $1,89\sim 2,00$ (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), $4,41\sim 4,46$ (m, 1H), $7,19\sim 7,26$ (m, 2H), $7,35\sim 7,40$ (m, 2H)

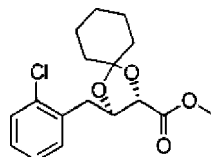
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 342: ((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol



[0781] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 340 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 341) foi utilizado em vez de (4S, 5R)-metil-(5-(2-chlorobenzil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolano-4-carboxilato (Exemplo de preparação 339), para obter o composto do título (0,4 g, 70~95%)

[0782] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,69\sim 1,74$ (m, 3H), $1,77\sim 1,85$ (m, 5H), $3,11$ (ddd, $J=6,3, 14,1, 31,3$, 2H), $3,42\sim 3,48$ (m, 1H), $3,61\sim 3,66$ (m, 1H), $3,87\sim 3,91$ (m, 1H), $4,19$ (q, $J=6,8$, 1H), $7,19\sim 7,26$ (m, 2H), $7,34\sim 7,40$ (m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 343: (2S, 3R)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato

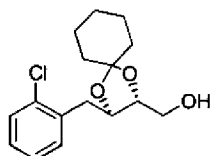


[0783] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 341 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do

título (0,9 g, 60~85%)

[0784] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,54\sim 1,77$ (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)

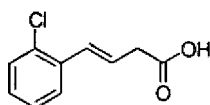
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 344: ((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol



[0785] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 342 foi conduzido, exceto que (2S, 3R)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 343) foi utilizado em vez de (2S, 3R)-metil-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (Exemplo de preparação 341), para obter o composto do título (0,7 g, 70~95%)

[0786] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,38\sim 1,45$ (m, 2H), 1,58~1,63 (m, 8H), 1,84 (q, $J=4,3$, 1H), 3,11 (ddd, $J=7,9, 15,9, 22,1$, 2H), 3,43 (ddd, $J=4,6, 7,6, 12,1$, 1H), 3,66~3,71 (m, 1H), 3,88~3,92 (m, 1H), 4,21~4,26 (m, 1H), 7,18~7,26 (m, 2H), 7,37~7,39 (m, 2H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 345: ácido (E)-4-(2clorofenil)but-3-enoico

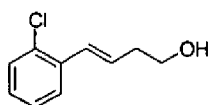


[0787] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 278 foi conduzido, exceto que 2-(2-

clorofenil)acetaldeído foi utilizado em vez de fenilacetaldeído, para obter o composto do título (4,0 g, 55~80%)

[0788] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

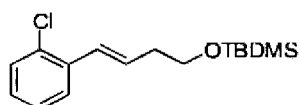
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 346: (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol



[0789] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 279 foi conduzido, exceto que ácido (E)-4-(2clorofenil)but-3-enoic (Exemplo de preparação 345) foi utilizado em vez de ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico (Exemplo de preparação 278), para obter o composto do título (1,2 g, 55~80%)

[0790] ^1H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 347: (E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-enilóxi)silano

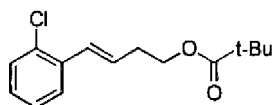


[0791] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 280 foi conduzido, exceto que (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 346) foi utilizado em vez de (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Exemplo de

preparação 279), para obter o composto do título (1,1 g, 80~98%)

[0792] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,07$ (s, 3H), 0,10(s, 3H), 0,92(d, $J=6,4$, 9H), 2,51(q, $J=4,5$, 2H), 3,78(t, $J=6,6$, 2H), 6,26(td, $J=7,2$, 15,7, 1H), 6,84(d, $J=15,6$, 1H), 7,13~7,24(m, 3H), 7,36(dd, $J=5,6$, 12,4, 1H), 7,53(dd, $J=1,4$, 7,8, 1H)

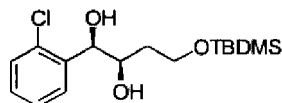
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 348: pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enila



[0793] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 281 foi conduzido, exceto que (E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 346) foi utilizado em vez de (E)-4-fenilbut-3-en-1-ol (Exemplo de preparação 279), para obter o composto do título (3,5 g, 75~95%)

[0794] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,21$ (s, 9H), 2,55~2,64(m, 2H), 4,24(t, $J=6,4$, 2H), 6,18(td, $J=7,9$, 14,8, 1H), 6,86(d, $J=16,0$, 1H), 7,22~7,26(m, 2H), 7,38(dd, $J=3,6$, 10,8, 1H), 7,51(dd, $J=1,6$, 7,6, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 349: (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol

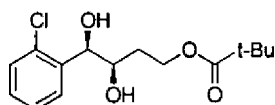


[0795] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 282 foi conduzido, exceto que (E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-enilóxi)silano (Exemplo de

preparação 347) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil (5-fenilpent-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 237), para obter o composto do título (0,7 g, 70~95%)

[0796] ^1H NMR (400MHz, 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)

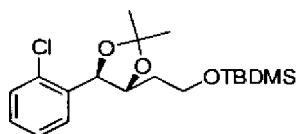
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 350: pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidróxi-4-(2-clorofenil)butila



[0797] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 349 foi conduzido, exceto que pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enila (Exemplo de preparação 348) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(4-2-clorofenil)but-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 347), para obter o composto do título (3,2 g, 70~95%)

[0798] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

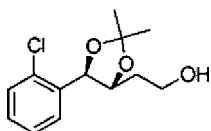
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 351: terc-butil(2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano



[0799] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 284 foi conduzido, exceto que (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Exemplo de preparação 349) foi utilizado em vez de (1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-fenilbutano-1,2-diol (Exemplo de preparação 282), para obter o composto do título (0,8 g, 70~95%)

[0800] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 352: 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

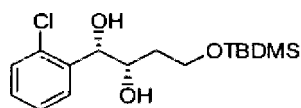


[0801] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 285 foi conduzido, exceto terc-butil(2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 351) foi utilizado em vez de terc-butil(2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 284), para obter o composto do título (0,7 g, 80~95%)

[0802] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,56(s, 3H), 1,62(s,

3H), 1,92~2,04(m, 2H), 2,26(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,90(m, 2H), 3,94(td, J=3,9, 8,5, 1H), 5,23(d, J=15,6, 1H), 7,22~7,27(m, 1H), 7,33~7,39(m, 2H), 7,62(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

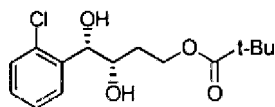
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 353: (1S, 2S)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol



[0803] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 286 foi conduzido, exceto que (E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 347) foi utilizado em vez de (E)-terc-butildimetil(4-fenilbut-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 280), para obter o composto do título (0,7 g, 70~95%)

[0804] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 354: pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidróxi-4-(2-clorofenil)butila

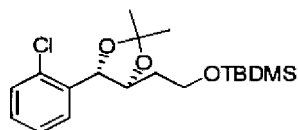


[0805] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 353 foi conduzido, exceto que pivalato de (E)-4-(2-clorofenil)but-3-enila (Exemplo de preparação 348) foi utilizado em vez de ((E)-terc-butildimetil(4-(2-clorofenil)but-3-enilóxi)silano (Exemplo de preparação 347),

para obter o composto do título (3,0 g, 70~95%)

[0806] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1,19(\text{s}, 9\text{H}), 1,76\sim 1,84(\text{m}, 1\text{H}), 1,90\sim 1,98(\text{m}, 1\text{H}), 2,70(\text{d}, J=4,4, 1\text{H}), 2,86(\text{d}, J=5,2, 1\text{H}), 3,84\sim 3,90(\text{m}, 1\text{H}), 4,14\sim 4,21(\text{m}, 1\text{H}), 4,35\sim 4,41(\text{m}, 1\text{H}), 5,05(\text{t}, J=5,0, 1\text{H}), 7,23\sim 7,39(\text{m}, 3\text{H}), 7,54(\text{dd}, J=1,6, 7,6, 1\text{H})$

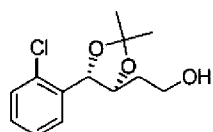
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 355: terc-butil(2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano



[0807] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 351 foi conduzido, exceto que (1S, 2S)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Exemplo de preparação 353) foi utilizado em vez de 1R, 2R)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(2-clorofenil)butano-1,2-diol (Exemplo de preparação 349), para obter o composto do título (0,7 g, 70~95%)

[0808] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=0,02(\text{s}, 3\text{H}), 0,07(\text{s}, 3\text{H}), 0,86(\text{s}, 9\text{H}), 1,50(\text{s}, 3\text{H}), 1,58(\text{s}, 3\text{H}), 1,82\sim 1,99(\text{m}, 2\text{H}), 3,68\sim 3,78(\text{m}, 2\text{H}), 3,95(\text{dt}, J=3,3, 8,7, 1\text{H}), 5,16(\text{d}, J=8,4, 1\text{H}), 7,21\sim 7,27(\text{m}, 1\text{H}), 7,31\sim 7,38(\text{m}, 2\text{H}), 7,60(\text{dd}, J=1,6, 7,6, 1\text{H})$

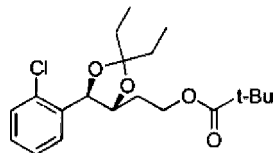
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 356: 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol



[0809] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 352 foi conduzido, exceto que terc-butil(2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetilsilano (Exemplo de preparação 355) foi utilizado em vez de terc-butil(2-((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)dimetil silano (Exemplo de preparação 351), para obter o composto do título (0,3 g, 80~95%).

[0810] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,56(s, 3H), 1,62(s, 3H), 1,92~2,04(m, 2H), 2,26(q, J=3,7, 1H), 3,75~3,90(m, 2H), 3,94(td, J=3,9, 8,5, 1H), 5,23(d, J=15,6, 1H), 7,22~7,27(m, 1H), 7,33~7,39(m, 2H), 7,62(dd, J=1,6, 7,6, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 357: pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-diethyl-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etila

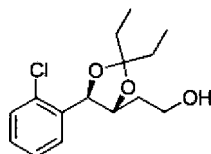


[0811] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 290 foi conduzido, exceto que pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidróxi-4-(2-clorofenil)butila (Exemplo de preparação 350) foi utilizado em vez de pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidróxi-4-fenilbutila (Exemplo de preparação 283), para obter o composto do título (0,8 g, 70~95%)

[0812] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,15(s, 9H), 1,76(q, J=7,6, 2H), 1,84~1,90(m, 2H), 2,00~2,07(m, 2H), 3,85(dt, J=3,7, 8,5, 1H), 4,14~4,27(m, 2H), 5,17(d, J=8,4, 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,64(dd, J=1,4, 7,8, 1H)

[0813] EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 358: 2-((4R, 5R)-2,2-

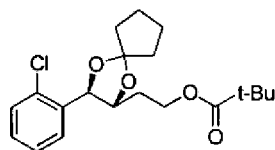
dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etanol.



[0814] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 291 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 357) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 290), para obter o composto do título (0,6 g, 80~95%)

[0815] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,02(t, J =7,4, 3H), 1,08(t, J =7,4, 3H), 1,80(q, J =7,5, 2H), 1,86~1,91(m, 2H), 1,96~2,00(m, 2H), 2,37(q, J =3,7, 1H), 3,76~3,95(m, 3H), 5,23(d, J =8,4, 1H), 7,25~7,27(m, 1H), 7,32~7,39(m, 2H), 7,65(dd, J =1,8, 7,8, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 359: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila

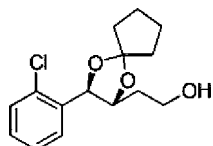


[0816] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 357 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pantanona, para obter o composto do título (0,8 g, 60~85%)

[0817] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,17(s, 9H), 1,58~2,02(m, 10H), 3,86(ddd, J =3,8, 8,2, 8,2, 1H), 4,11~4,28(m, 2H), 5,13(d, J =8,0, 1H), 7,20~7,39(m, 3H),

7,58(dd, J=1,6, 8,0, 1H)

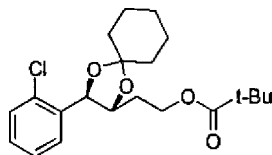
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 360: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol



[0818] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 358 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 359) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-diethyl-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 357), para obter o composto do título (0,5 g, 80~95%)

[0819] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,72~1,90(m, 4H), 1,93~1,98(m, 6H), 2,28(q, J=3,7, 1H), 3,76~3,93(m, 3H), 5,18(d, J=8,0, 1H), 7,24~7,29(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,60(dd, J=1,8, 7,8, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 361: pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila

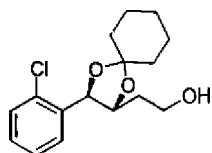


[0820] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 359 foi conduzido, exceto que cicloexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (1,0 g, 60~85%)

[0821] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,15(s, 9H), 1,70~1,94(m, 10H), 2,06~2,09(m, 2H), 3,86(dt, J=3,5, 8,5, 1H),

4,16~4,26(m, 2H), 5,18(d, J=8,4, 1H), 7,22~7,28(m, 1H),
7,32~7,38(m, 2H), 7,61(dd, J=1,4, 7,8, 1H)

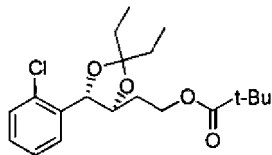
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 362: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]decan-2-il)etanol



[0822] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 360 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 361) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 359), para obter o composto do título (0,6 g, 80~95%)

[0823] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,42~1,50(m, 2H), 1,63~1,77(m, 5H), 1,82~1,89(m, 5H), 2,41(q, J=3,9, 1H), 3,78~3,96(m, 3H), 5,25(d, J=8,4, 1H), 7,21~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,63(dd, J=1,4, 7,8, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 363: pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-diethyl-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etila



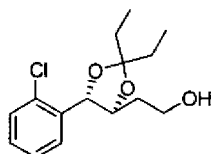
[0824]

[0825] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 357 foi conduzido, exceto que pivalato de (3S, 4S)-3,4-dihidróxi-4-(2-clorofenil)butila (Exemplo de preparação 354) foi utilizado em vez de pivalato de (3R, 4R)-3,4-dihidróxi-4-(2-clorofenil)butila (Exemplo de preparação

350), para obter o composto do título (0,7 g, 70~95%).

[0826] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,42~1,50(m, 2H), 1,63~1,77(m, 5H), 1,82~1,89(m, 5H), 2,41(q, J =3,9, 1H), 3,78~3,96(m, 3H), 5,25(d, J =8,4, 1H), 7,21~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,63(dd, J =1,4, 7,8, 1H)

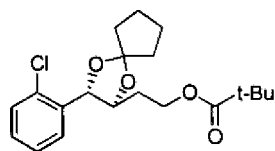
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 364: pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etila



[0827] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 358 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 363) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4R, 5R)-2,2-dietil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 357), para obter o composto do título (0,5 g, 80~95%)

[0828] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,02(t, J =7,4, 3H), 1,08(t, J =7,4, 3H), 1,80(q, J =7,5, 2H), 1,86~1,91(m, 2H), 1,96~2,00(m, 2H), 2,37(q, J =3,7, 1H), 3,76~3,95(m, 3H), 5,23(d, J =8,4, 1H), 7,25~7,27(m, 1H), 7,32~7,39(m, 2H), 7,65(dd, J =1,8, 7,8, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 365: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila

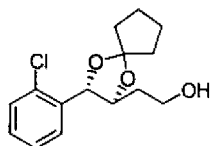


[0829] Substancialmente o mesmo método conforme

descrito no Exemplo 363 foi conduzido, exceto que ciclopentanona foi usada em vez de 3-pentanona, para obter o composto do título (0,6 g, 60~85%)

[0830] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,17(s, 9H), 1,58~2,02(m, 10H), 3,86(ddd, J =3,8, 8,2, 8,2, 1H), 4,11~4,28(m, 2H), 5,13(d, J =8,0, 1H), 7,20~7,39(m, 3H), 7,58(dd, J =1,6, 8,0, 1H)

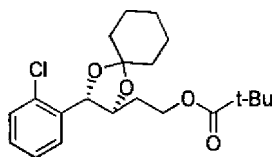
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 366: 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol



[0831] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 364 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 365) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((4S, 5S)-2,2-di-*tert*-butil-5-(2-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)etila (Exemplo de preparação 363), para obter o composto do título (0,4 g, 80~95%)

[0832] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,72~1,90(m, 4H), 1,93~1,98(m, 6H), 2,28(q, J =3,7, 1H), 3,76~3,93(m, 3H), 5,18(d, J =8,0, 1H), 7,24~7,29(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,60(dd, J =1,8, 7,8, 1H)

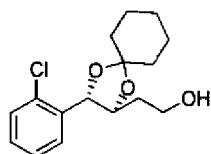
Exemplo de preparação 367: pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila



[0833] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 366 foi conduzido, exceto que ciclohexanona foi usada em vez de ciclopentanona, para obter o composto do título (0,7 g, 60~85%)

[0834] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,15(s, 9H), 1,70~1,94(m, 10H), 2,06~2,09(m, 2H), 3,86(dt, J =3,5, 8,5, 1H), 4,16~4,26(m, 2H), 5,18(d, J =8,4, 1H), 7,22~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,61(dd, J =1,4, 7,8, 1H)

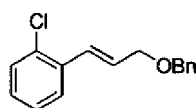
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 368: 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]decan-2-il)etanol



[0835] Substancialmente o mesmo método conforme descrito no Exemplo 366 foi conduzido, exceto que pivalato de 2-((2S,3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila (Exemplo de preparação 367) foi utilizado em vez de pivalato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila (Exemplo de preparação 365), para obter o composto do título (0,4 g, 80~95%).

[0836] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,42~1,50(m, 2H), 1,63~1,77(m, 5H), 1,82~1,89(m, 5H), 2,41(q, J =3,9, 1H), 3,78~3,96(m, 3H), 5,25(d, J =8,4, 1H), 7,21~7,28(m, 1H), 7,32~7,38(m, 2H), 7,63(dd, J =1,4, 7,8, 1H)

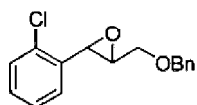
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 367: (E)-1-(3(benzilóxi)prop-1-enil)2-clorobenzeno



[0837] Em uma solução de (E)-3-(2-clorofenil) prop-2-en-1-ol (Exemplo de preparação 1, 5,3 g, 31,6 mmols) em THF foram adicionados NaH (60 % em óleo mineral, 0,91 g, 37,7 mmols) e brometo de Benzila (4,12 mL, 34,8 mmols), sequencialmente a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. A TLC mostrou consumo completo de SM. A mistura de reação foi extinta com H₂O a 0°C então extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e separada. A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O, então secada sobre MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (4,94 g, 70~90%).

[0838] ¹H NMR (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),

[0839] EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 368: (±)-2-(benziloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano



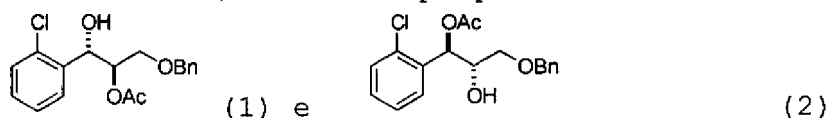
[0840]

[0841] Em uma solução de (E)-1-(3-(benzilóxi)prop-1-enil)-2-clorobenzeno (Exemplo de preparação 367, 4,94 g, 22 mmols) em CH₂Cl₂ (110 mL) foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzoico (70~75 %, 8 g, 33 mmols) em porções a 0°C. A mistura foi agitada por 18 h à temperatura ambiente. A TLC mostrou consumo completo de SM. A mistura de reação foi extinta com H₂O a 0°C então extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e separada. A camada orgânica combinada foi lavada com NaHCO₃ saturado, H₂O, então secada sobre MgSO₄ e

evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (4,3 g, 60~80%).

[0842] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 (qt, $J = 2.4$ Hz, 1H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 369: (\pm)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxipropil & acetato de (\pm)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropan-2-ila



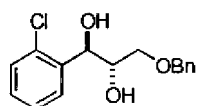
[0843] Em uma solução de (\pm)-2-(benziloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano (Exemplo de preparação 368, 4,3 g, 15,6 mmols) em ácido acético (78 mL) foi adicionado Amônio Nitrato de Cério (1,71 g, 3,1 mmols) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 18 h à temperatura ambiente. A TLC mostrou consumo completo de SM. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3 saturado a pH7 a 0°C então extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e separada. A camada orgânica combinada foi lavada com H_2O , então secada sobre MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para produzir o composto do título

[0844] (1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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)

[0845] (2) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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)

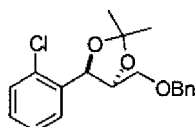
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 370: (\pm)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Antimistura)



[0846] Em uma solução de (\pm)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxipropila e acetato de (\pm)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxipropan-2-ila (Exemplo de preparação 369, 3 g, 8,9 mmols) em MeOH (36 mL) e H₂O (4 mL) foi adicionado K₂CO₃ (3,69 g, 26,7 mmols) a 0 °C. A mistura foi agitada por 1,5 h a 0°C. A TLC mostrou consumo completo de SM. A mistura de reação foi extinta com H₂O a 0°C então extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e separada. A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O, então secada sobre MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (2,4 g, 80~95 %).

[0847] ¹H NMR (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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 371: (\pm)-4-(benziloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

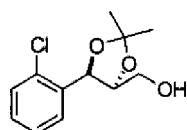


[0848] Em uma solução de (\pm)-3-(benzilóxi)-1-(2-

clorofenil)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 370, 2,4 g, 8,2 mmols) em CH_2Cl_2 (40 mL) foram adicionados cloreto de p-toluenossulfonila (15,2 g, 0,08 mmol), e dimetoxipropan (8,4 mL, 9,84 mmols) a 0°C sequencialmente. A mistura foi agitada por 1,5 h à temperatura ambiente. A TLC mostrou consumo completo de SM. A mistura de reação foi extinta com H_2O , então extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e separada. A camada orgânica combinada foi lavada com H_2O , então secada sobre MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (2,2 g, 75~90 %).

[0849] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 5,63 (d, $J = 6,8$, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,26 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 372: 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (mistura de SR & RS)

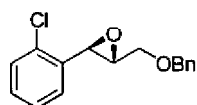


[0850] Em uma solução de (\pm)-4-(benziloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Exemplo de preparação 371, 2,2 g, 6,6 mmols) em EtOAc (33 mL) foram adicionados 10% de Pd/C m carbono (0,11 g) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente sob H_2 (g). A TLC mostrou consumo completo de SM. A mistura de reação foi filtrada através de almofada de celite, então evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna

de sílica-gel para produzir o composto do título (1,5 g, 80~95 %).

[0851] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (dd, $J = 7,4$, 1,6, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 5,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,26 (d, $J = 12$, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H)

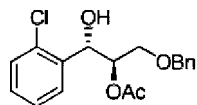
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 373: (2R,3R)-2-(benziloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano



[0852] Em uma solução de (E)-1-(3-(benzilóxi)prop-1-enil)-2-clorobenzeno (Exemplo de preparação 367, 4,16 g, 18,58 mmols) w 1,2;4,5-di-O-isopropilideno- β -D-eritro-2,3-hexodiulo-2,6-piranosose (5,76 g, 22,30 mmols) em DME-DMM (3:1, v/v) (185 mL) foeram adicionados tampão (K_2CO_3 -AcOH a 0,2M em, 4×10^{-4} aq. EDTA, pH de tamponamento = 8,0) (185 mL) e Bu_4NHSO_4 (0,26 g, 0,75 mmol). Após a mistura ser resfriada a 0°C , uma solução de Oxona (15,76 g, 25,64 mmols) em 4×10^{-4} aq. EDTA (100 mL) e uma solução de K_2CO_3 (13,6 g, 98,47 mmols) em 4×10^{-4} aq. EDTA (100 mL) foram adicionadas em gotas separadamente durante um período de 3,5 h através de uma bomba de seringa a 0°C . A mistura de reação foi agitada for 14 h a 0°C . A mistura de reação foi extinta com H_2O , então extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e separada. A camada orgânica combinada foi lavada com H_2O , então secada sobre MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (2,9 g, 56 %).

[0853] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,14 (qt, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 11,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 14,8$, 2H), 7,42-7,24 (m, 9H)

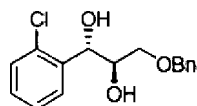
EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 374: acetato de (1S, 2R)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ila



[0854] Em uma solução de (\pm)-2-(benziloximetil)-3-(2-clorofenil)oxirano (Exemplo de preparação 373, 2,9 g, 10,55 mmols) em ácido acético (55 mL) foi adicionado Amônio Nitrato de Cério (1,15 g, 2,11 mmols) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 18 h à temperatura ambiente. A TLC mostrou consumo completo de SM. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3 saturado em pH 7 a 0°C , então extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e separada. A camada orgânica combinada foi lavada com H_2O , então secada sobre MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (1,2 g, 34 %).

[0855] ^1H NMR (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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 375: (1S, 2R)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol

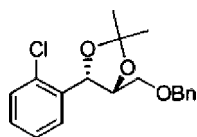


[0856] Em uma solução de acetato de (1S, 2R)-3-

(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ila (Exemplo de preparação 374, 1,2 g, 3,58 mmols) em MeOH (16,2 mL) e H₂O (1,8 mL) foi adicionado K₂CO₃ (1,48 g, 10,74 mmols) a 0 °C. A mistura foi agitada por 1,5 h a 0°C. A TLC mostrou consumo completo de SM. A mistura de reação foi extinta com H₂O a 0°C então extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e separada. A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O, então secada sobre MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (1,0 g, 94 %).

[0857] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ3,02 (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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 376: (4S, 5R)-4-(benziloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

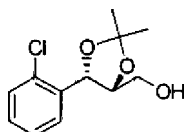


[0858] Substancialmente, o mesmo método conforme descrito no Exemplo 371 foi conduzido, exceto que (1S, 2R)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 375) foi utilizado em vez de (±)-3-(benzilóxi)-1-(2-clorofenil)propano-1,2-diol (Exemplo de preparação 370), para obter o composto do título (0,84 g, 85 %).

[0859] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ1,53 (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)

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 377: ((4S, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol



[0860] Substancialmente, o mesmo método conforme descrito no Exemplo 372 foi conduzido, exceto que ((4S, 5R)-4-(benziloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Exemplo de preparação 376) foi utilizado em vez de (±)-4-(benziloximetil)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3 -dioxolano (Exemplo de preparação 371), para obter o composto do título (0,58 g, 95 %).

[0861] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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)

[0862] Tabela 1: Exemplo de composto de sulfamato

Nº	R ₃ - R ₇	n	m	R ₁	R ₂	R ₆	R ₉	Quiral -1	Quiral -2
1	2-Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
2	2-Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
3	2-Cl	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(sin)	Rac.(sin)
4	2-Cl	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(anti)	Rac.(anti)
5	2-Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R
6	2-Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S
7	2-Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
8	2-Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
9	2-Cl	0	0	Ciclopentila		H	H	R	R
10	2-Cl	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
11	2-Cl	0	0	Cyclohexyl		H	H	R	R
12	2-Cl	0	0	Cyclohexyl		H	H	S	S
13	2-Cl	0	0	Metilbenzeno		H	H	R	R
14	2-Cl	0	0	Metilbenzeno		H	H	S	S
15	2-F	0	0	Me	Me	H	H	R	R
16	2-F	0	0	Me	Me	H	H	S	S
17	2-F	0	0	Me	H	H	H	R	R
18	2-F	0	0	Me	H	H	H	S	S
19	2-F	0	0	Et	Et	H	H	R	R
20	2-F	0	0	Et	Et	H	H	S	S
21	2-F	0	0	Ciclopentila		H	H	R	R

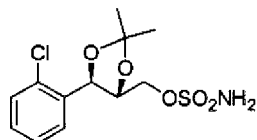
22	2-F	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
23	2-F	0	0	Ciclohexyl		H	H	R	R
24	2-F	0	0	Ciclohexila		H	H	S	S
25	2-F	0	0	Metilbenzeno		H	H	R	R
26	2-F	0	0	Metilbenzeno		H	H	S	S
27	2-I	0	0	Me	Me	H	H	R	R
28	2-I	0	0	Me	Me	H	H	S	S
29	2-I	0	0	Me	H	H	H	R	R
30	2-I	0	0	Me	H	H	H	S	S
31	2-I	0	0	Et	Et	H	H	R	R
32	2-I	0	0	Et	Et	H	H	S	S
33	2-I	0	0	Ciclopentila		H	H	R	R
34	2-I	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
35	2-I	0	0	Ciclohexila		H	H	R	R
36	2-I	0	0	Ciclohexila		H	H	S	S
37	2-I	0	0	Metilbenzeno		H	H	R	R
38	2-I	0	0	Metilbenzeno		H	H	S	S
39	2,4-Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
40	2,4-Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
41	2,4-Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R
42	2,4-Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S
43	2,4-Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
44	2,4-Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
45	2,4-Cl	0	0	Ciclopentila		H	R	R	R
46	2,4-Cl	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
47	2,4-Cl	0	0	Ciclohexila		H	H	R	R
48	2,4-Cl	0	0	Ciclohexila		H	H	S	S
49	2,4-Cl	0	0	Metilbenzeno		H	H	R	R
50	2,4-Cl	0	0	Metilbenzeno		H	H	S	S
51	2,6-Cl	0	0	Me	Me	H	H	R	R
52	2,6-Cl	0	0	Me	Me	H	H	S	S
53	2,6-Cl	0	0	Me	H	H	H	R	R
54	2,6-Cl	0	0	Me	H	H	H	S	S
55	2,6-Cl	0	0	Et	Et	H	H	R	R
56	2,6-Cl	0	0	Et	Et	H	H	S	S
57	2,6-Cl	0	0	Ciclopentila		H	H	R	R
58	2,6-Cl	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
59	2,6-Cl	0	0	Ciclohexila		H	H	R	R
60	2,6-Cl	0	0	Ciclohexila		H	H	S	S
61	2,6-Cl	0	0	Metilbenzeno		H	H	R	R
62	2,6-Cl	0	0	Metilbenzeno		H	H	S	S
63	2-NH2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
64	2-NH2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
65*	2-NH2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
66*	2-NH2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
67	2-NH2	0	0	Me	H	H	H	R	R
68	2-NH2	0	0	Me	H	H	H	S	S
69	2-NH2	0	0	Et	Et	H	H	R	R
70	2-NH2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
71	2-NH2	0	0	Ciclopentila		H	H	R	R
72	2-NH2	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
73	2-NH2	0	0	Ciclohexila		H	H	R	R
74	2-NH2	0	0	Ciclohexila		H	H	S	S
75	2-NH2	0	0	Metilbenzeno		H	H	R	R
76	2-NH2	0	0	Metilbenzeno		H	H	S	S
77	2-NO2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
78	2-NO2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
79	2-NO2	0	0	Me	H	H	H	R	R
80	2-NO2	0	0	Me	H	H	H	S	S
81	2-NO2	0	0	Et	Et	H	H	R	R

82	2-NO2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
83	2-NO2	0	0	Ciclopentila		H	H	R	R
84	2-NO2	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
85	2-NO2	0	0	Ciclohexila		H	H	R	R
86	2-NO2	0	0	Ciclohexila		H	H	S	S
87	2-NO2	0	0	Metilbenzeno		H	H	R	R
88	2-NO2	0	0	Metilbenzeno		H	H	S	S
89	2-NO2	0	0	Cyclocarbonyl		H	H	R	R
90	2-NO2	0	0	Cyclocarbonyl		H	H	S	S
91	2-Me	0	0	Me	Me	H	H	R	R
92	2-Me	0	0	Me	Me	H	H	S	S
93	2-Me	0	0	Me	H	H	H	R	R
94	2-Me	0	0	Me	H	H	H	S	S
95	2-Me	0	0	Et	Et	H	H	R	R
96	2-Me	0	0	Et	Et	H	H	S	S
97	2-Me	0	0	Ciclopentila		H	H	R	R
98	2-Me	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
99	2-Me	0	0	Ciclohexila		H	H	R	R
100	2-Me	0	0	Ciclohexila		H	H	S	S
101	2-Me	0	0	Metilbenzeno		H	H	R	R
102	2-Me	0	0	Metilbenzeno		H	H	S	S
103	2-MeNH	0	0	Me	Me	Me	H	R	R
104	2-MeNH	0	0	Me	Me	Me	H	S	S
105	H	0	0	Me	Me	H	H	R	R
106	H	0	0	Me	Me	H	H	S	S
107	H	0	0	Et	Et	H	H	R	R
108	H	0	0	Et	Et	H	H	S	S
109	H	0	0	Ciclopentila		H	H	R	R
110	H	0	0	Ciclopentila		H	H	S	S
111	H	0	0	Ciclohexila		H	H	R	R
112	H	0	0	Ciclohexila		H	H	S	S
113	H	1	1	Me	Me	H	H	R	R
114	H	1	1	Me	Me	H	H	S	S
115	H	1	1	Et	Et	H	H	R	R
116	H	1	1	Et	Et	H	H	S	S
117	H	1	1	Ciclopentila		H	H	R	R
118	H	1	1	Ciclopentila		H	H	S	S
119	H	1	1	Ciclohexila		H	H	R	R
120	H	1	1	Ciclohexila		H	H	S	S
121	H	1	0	Me	Me	H	H	R	R
122	H	1	0	Me	Me	H	H	S	S
123	H	1	0	Et	Et	H	H	R	R
124	H	1	0	Et	Et	H	H	S	S
125	H	1	0	Ciclopentila		H	H	R	R
126	H	1	0	Ciclopentila		H	H	S	S
127	H	1	0	Ciclohexila		H	H	R	R
128	H	1	0	Ciclohexila		H	H	S	S
129	H	0	1	Me	Me	H	H	R	R
130	H	0	1	Me	Me	H	H	S	S
131	H	0	1	Et	Et	H	H	R	R
132	H	0	1	Et	Et	H	H	S	S
133	H	0	1	Ciclopentila		H	H	R	R
134	H	0	1	Ciclopentila		H	H	S	S
135	H	0	1	Ciclohexila		H	H	R	R
136	H	0	1	Ciclohexila		H	H	S	S
137	Cl	1	1	Me	Me	H	H	R	R
138	Cl	1	1	Me	Me	H	H	S	S
139	Cl	1	1	Et	Et	H	H	R	R
140	Cl	1	1	Et	Et	H	H	S	S
141	Cl	1	1	Ciclopentila		H	H	R	R

142	Cl	1	1	Ciclopentila	H	H	S	S
143	Cl	1	1	Ciclohexila	H	H	R	R
144	Cl	1	1	Ciclohexila	H	H	S	S
145	Cl	1	0	Me	Me	H	R	R
146	Cl	1	0	Me	Me	H	S	S
147	Cl	1	0	Et	Et	H	R	R
148	Cl	1	0	Et	Et	H	S	S
149	Cl	1	0	Ciclopentila	H	H	R	R
150	Cl	1	0	Ciclopentila	H	H	S	S
151	Cl	1	0	Ciclohexila	H	H	R	R
152	Cl	1	0	Ciclohexila	H	H	S	S
153	Cl	0	1	Me	Me	H	R	R
154	Cl	0	1	Me	Me	H	S	S
155	Cl	0	1	Et	Et	H	R	R
156	Cl	0	1	Et	Et	H	S	S
157	Cl	0	1	Ciclopentila	H	H	R	R
158	Cl	0	1	Ciclopentila	H	H	S	S
159	Cl	0	1	Ciclohexila	H	H	R	R
160	Cl	0	1	Ciclohexila	H	H	S	S
161	Cl	0	0	Me	Me	H	S	R

* Sal de sódio

EXEMPLO 1-1: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



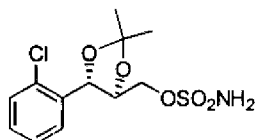
[0863] Em um frasco de 100ml, Acetonitrila (2,26 ml, 43,2 mmols) foi adicionada e resfriada a 0°C. Isocianato de clorossulfonila (1,5 ml, 17,3 mmols), e ácido fórmico (0,65 ml, 17,3 mmols) foram adicionados em gotas e agitados à temperatura ambiente por 6 horas. ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6, 1,05 g, 4,3 mmols) em N,N-dimetil acetamida (13,2 ml, 142,7 mmols) foi lentamente adicionado a 0°C e agitado à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi extinta com H₂O, extraída com EtOAc, e lavada com H₂O. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por uma coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (1,00 g, 50~80%).

[0864] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

EXEMPLO 1-2: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila

[0865] Em um frasco de FR de 100 mL, 10,0 g (41,2 mmols) de álcool acetona 3, 50 ml de tolueno, 7,92 g (82,4 mmols) de sulfamida e 13,0 g (165 mmols) de piridina foram adicionados à TA. A mistura foi submetida a refluxo por 1,5 h (temperatura do banho: 135°C). A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, então a solução foi extraída com 27,5 ml (82,4 mmols) de solução de NaOH a 3N. A camada aquosa foi lavada com 50 mL de tolueno. À mistura, 50 ml de metanol e 35 ml de água foram adicionados então acidificados ao pH 6,0 pela adição lenta de ácido acético para dar o composto do título. (9,9 g 60~80%).

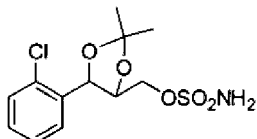
EXEMPLO 2: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0866] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 7, 27) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,30 g, 50~80%).

[0867] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,59 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,12~4,07 (m, 1H), 4,54~4,42 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,37 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,29~7,65 (m, 4H)

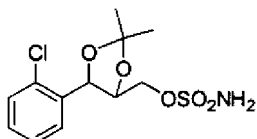
EXEMPLO 3: sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (mistura de SS & RR)



[0868] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 8) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,74 g, 50~80%).

[0869] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,53~4,42 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,37 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,28~7,65 (m, 4H)

EXEMPLO 4: sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (mistura de SR & RS)

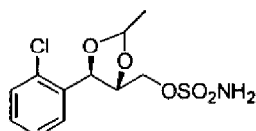


[0870] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 372 (mistura de SR&RS)) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do

título (1,3 g, 50~80%).

[0871] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,59 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,11~4,10 (m, 1H), 4,50~4,42 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,35 (d, $J = 8,4$, 1H) 7,28~7,65 (m, 4H)

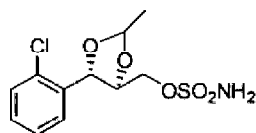
Exemplo 5: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0872] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 61) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,8 g, 55~75%)

[0873] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, $J = 6,4$, 3H), 4,22 (dt, $J = 7,0$, $J = 3,3$, 1H), 4,7 (d, $J = 3,2$, 2H), 5,08 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,46 (m, $J = 6,4$, 1H), 7,26~7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,2$, $J = 7,6$, 1H)

Exemplo 6: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila

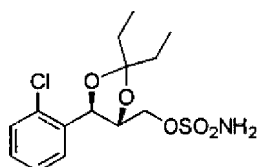


[0874] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 63) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de

preparação 6), para obter o composto do título (2,1 g, 55~75%)

[0875] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, $J = 6,4$, 3H), 4,22 (dt, $J = 7,0$, $J = 3,3$, 1H), 4,7 (d, $J = 3,2$, 2H), 5,08 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,46 (m, $J = 6,4$, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,2$, $J = 7,6$, 1H)

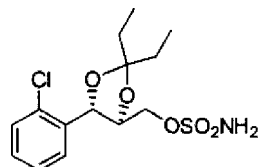
EXEMPLO 7: sulfamato de ((2R, 3R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0876] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 65) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,5 g, 50~80%).

[0877] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,98 (d, $J = 8,4$, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, $J = 8,4$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

Exemplo 8: sulfamato de ((4S, 4S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila

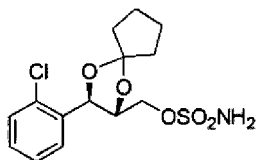


[0878] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo

de preparação 67) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%).

[0879] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,96 (d, $J = 8,4$, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, $J = 8,4$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

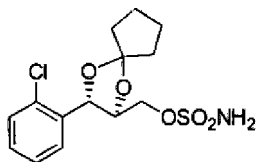
EXEMPLO 9: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[0880] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 69) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,2 g, 50~80%).

[0881] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,85~1,98 (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)

Exemplo 10: sulfamato de ((2S,3 S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



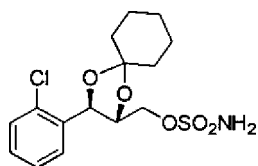
[0882] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol

(Exemplo de preparação 71) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,1 g, 50~80%).

[0883] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,64~1,75 (m, 4H), 1,85~1,99 (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)

EXEMPLO 11: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



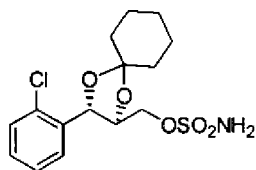
[0884] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol

(Exemplo de preparação 73) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,4 g, 50~80%).

[0885] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, $J = 8,0$, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

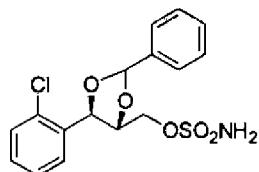
EXEMPLO 12: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[0886] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 75) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%).

[0887] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, $J = 8,0$, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

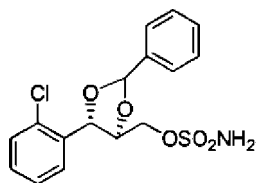
EXEMPLO 13: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0888] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 79) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,3 g, 50~80%).

[0889] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 4,25 (dt, $J = 3,3$, $J = 5,7$, 1H), 4,55 (d, $J = 5,7$, 1H), 4,75 (d, $J = 3,3$, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,72~7,75 (m, 2H), 6,92~7,33 (m, 5H), 7,29 (m, 1H), 7,76 (m, 1H)

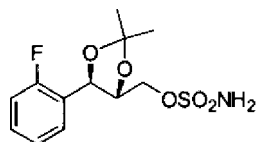
EXEMPLO 14: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0890] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 77) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,1 g, 50~80%).

[0891] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 4,28 (dt, $J = 3,3$, $J = 5,7$, 1H), 4,58 (d, $J = 5,7$, 1H), 4,75 (d, $J = 3,3$, 2H), 5,62 (m, 1H), 6,72~7,75 (m, 2H), 6,92~7,33 (m, 5H), 7,29 (m, 1H), 7,76 (m, 1H)

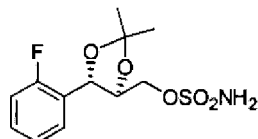
EXEMPLO 15: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0892] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 13) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,8 g, 50~80%).

[0893] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,47 (d, $J=11,6$, 6H), 3,35~3,94 (m, 1H), 4,02~4,20 (m, 1H), 4,23(d, $J=2,0$ 1H), 5,07 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,21~7,58 (m, 4H)

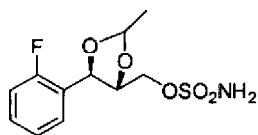
EXEMPLO 16: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0894] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 15) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%).

[0895] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,47 (d, $J=11,6$, 6H), 3,35~3,94 (m, 1H), 4,02~4,20 (m, 1H), 4,23(d, $J=2,0$ 1H), 5,07 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,21~7,58 (m, 4H)

EXEMPLO 17: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila

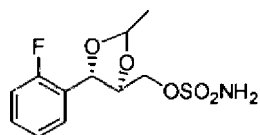


[0896] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 84) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,5 g, 55~75%)

[0897] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, $J = 6,4$, 3H), 4,7 (d, $J = 3,2$, 2H), 5,46 (m, $J = 6,4$, 1H), 4,22 (dt, $J = 3,3$, $J = 7,0$, 1H), 5,08 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,26~7,40 (m, 3H),

7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,2$, $J = 7,6$, 1H)

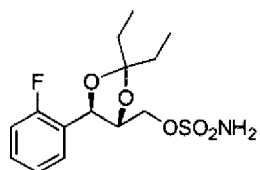
EXEMPLO 18: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0898] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 86) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,1 g, 55~75%)

[0899] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, $J = 6,4$, 3H), 4,7 (d, $J = 3,2$, 2H), 5,46 (m, $J = 6,4$, 1H), 4,22 (dt, $J = 3,3$, $J = 7,0$, 1H), 5,18 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,2$, $J = 7,6$, 1H)

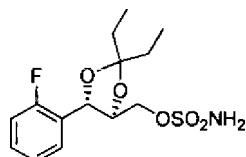
EXEMPLO 19: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0900] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 88) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,3 g, 50~80%).

[0901] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,59 (s, 10H), 4,17 (m, 3H), 4,98 (d, $J = 8,4$, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (t, $J = 8,4$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

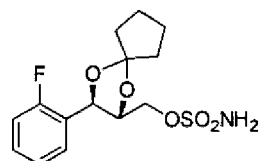
EXEMPLO 20: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0902] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 90) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,6 g, 50~80%).

[0903] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,59 (s, 10H), 4,14 (m, 3H), 4,98 (d, $J = 8,4$, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,59 (t, $J = 8,4$, 1H), 6,65 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,04~7,60 (m, 4H)

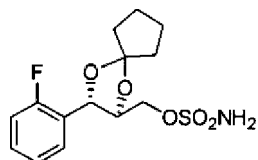
EXEMPLO 21: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[0904] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 92) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,5 g, 50~80%).

[0905] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,84~19,8 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,19~4,25 (m, 1H), 5,25 (d, $J = 7,2$, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H)

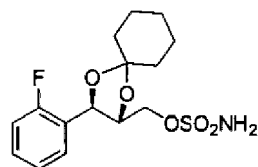
EXEMPLO 22: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[0906] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 94) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,0 g, 50~80%).

[0907] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,64~1,72 (m, 4H), 1,85~19,8 (m, 4H), 4,10~4,16 (m, 2H), 4,17~4,25 (m, 1H), 5,20 (d, $J = 7,2$, 1H), 7,34~7,62 (m, 6H)

EXEMPLO 23: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



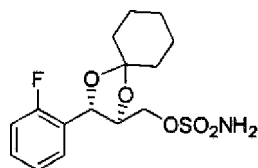
[0908]

[0909] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 96) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%).

[0910] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, $J = 8,0$, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

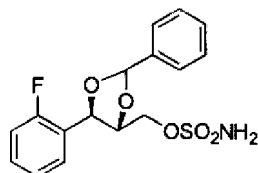
Exemplo 24: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[0911] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 98) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%).

[0912] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98 (d, $J = 8,0$, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

EXEMPLO 25: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila

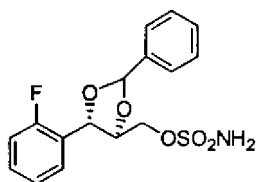


[0913] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-

(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 100) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,0 g, 50~80%).

[0914] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 4,25(dt, $J=5,7$, $J=3,3$, 1H), 4,59(d, $J=5,7$, 1H), 4,75(d, $J=3,3$, 2H), 5,59(m, 1H), 6,72~7,75(m, 2H), 6,92~7,33(m, 5H), 7,25 (m, 1H), 7,76(m, 1H)

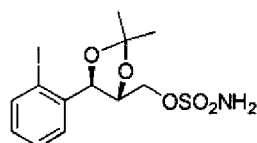
Exemplo 26: sulfamato de ((4S,5S)- 5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0915] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 102) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,8 g, 50~80%).

[0916] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,51~1,67 (m, 10H), 4,11~4,23 (m, 3H), 4,98(d, $J = 8,0$, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,04~7,56 (m, 4H)

EXEMPLO 27: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila

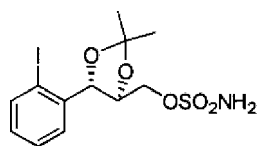


[0917] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-

(2-iodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 21) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (3,23 g, 50~80%).

[0918] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H) 4,21~4,11 (m, 3H), 5,10 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,56~7,13 (m, 3H) 7,60 (s, 2H), 7,91 (d, $J = 8,0$, 1H)

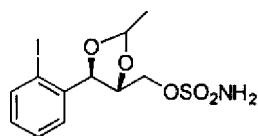
EXEMPLO 28: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0919] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 23) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,0 g, 50~80%).

[0920] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,53 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 4,21~4,11 (m, 3H), 5,04 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,56~7,13 (m, 3H), 7,59 (s, 2H), 7,91 (d, $J = 8,0$, 1H)

EXEMPLO 29: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



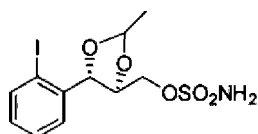
[0921]

[0922] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-

(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 107) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,7 g, 50~80%).

[0923] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, $J = 6,4$, 3H), 4,7 (d, $J = 3,2$, 2H), 5,46 (m, $J = 6,4$, 1H), 4,22 (dt, $J = 3,3$, $J = 7,0$, 1H), 5,10 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,2$, $J = 7,6$, 1H)

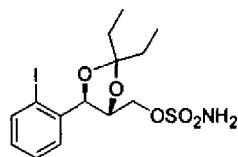
EXEMPLO 30: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0924] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 109) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,8 g, 50~80%).

[0925] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1,40 (d, $J = 6,4$, 3H), 4,7 (d, $J = 3,2$, 2H), 5,46 (m, $J = 6,4$, 1H), 4,22 (dt, $J = 3,3$, $J = 7,0$, 1H), 5,08 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,65 (dd, $J = 1,2$, $J = 7,6$, 1H)

EXEMPLO 31: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metila

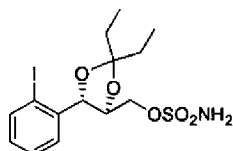


[0926] Substancialmente, o mesmo método, conforme

descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2,2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 111) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,6 g, 50~80%).

[0927] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,13~7,56(m, 4H)

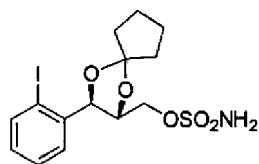
Exemplo 32: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0928] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2,2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 113) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,3 g, 50~80%).

[0929] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,12~7,57(m, 4H)

EXEMPLO 33: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila

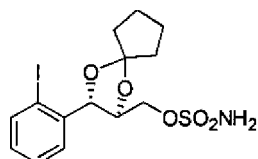


[0930] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-

(2-iodofenil)-1,4-dioxapiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 115) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,6 g, 50~80%).

[0931] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,90(m, 8H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,13~7,56(m, 4H)

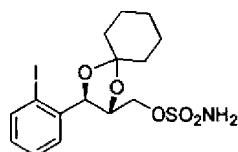
EXEMPLO 34: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[0932] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-1,4-dioxapiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 117) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%).

[0933] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,92(m, 8H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,22(d, $J = 7,0$, 1H), 7,13~7,59(m, 4H)

EXEMPLO 35: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila

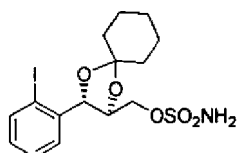


[0934] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo

de preparação 119) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%).

[0935] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 4,02-4,31(m, 2H), 4,51(q, $J = 7,0$, 1H), 4,97(s, 2H), 5,25(d, $J = 7,0$, 1H), 7,19~7,65(m, 4H)

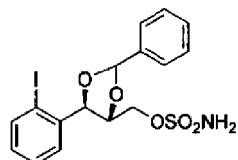
EXEMPLO 36: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[0936] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 121) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%).

[0937] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 4,02-4,31(m, 2H), 4,51(q, $J = 7,0$, 1H), 4,97(s, 2H), 5,25(d, $J = 7,0$, 1H), 7,19~7,6m, 4H)

EXEMPLO 37: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila

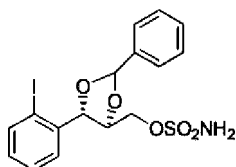


[0938] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 123) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-

clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%).

[0939] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0 ,1H), 4,92(s, 2H), 5,20(d, J = 7,0 ,1H), 5,97(s, 1H), 7,14~7,38(m, 9H)

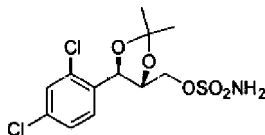
EXEMPLO 38: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0940] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 125) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%).

[0941] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0 ,1H), 4,92(s, 2H), 5,20(d, J = 7,0 ,1H), 5,97(s, 1H), 7,14~7,38(m, 9H)

EXEMPLO 39: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila

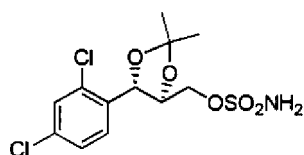


[0942] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 38) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-

5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol
(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título
(2,8 g, 50~80%).

[0943] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(s, 6H), 3,90-4,15(m, 2H), 4,37(q, $J = 7,0$, 1H), 4,79(s, 2H), 5,12(d, $J = 7,0$, 1H), 7,29~7,42 (m, 2H), 7,79(s, 1H)

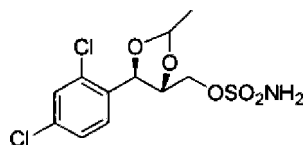
EXEMPLO 40: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0944] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 31) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,5 g, 50~80%).

[0945] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(s, 6H), 3,90-4,15(m, 2H), 4,37(q, $J = 7,0$, 1H), 4,79(s, 2H), 5,12(d, $J = 7,0$, 1H), 7,29~7,42 (m, 2H), 7,79(s, 1H)

EXEMPLO 41: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila

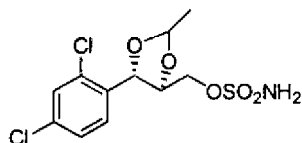


[0946] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo

de preparação 127) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,5 g, 50~80%).

[0947] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,40(s, 3H), 3,81-4,08(m, 2H), 4,25(q, $J = 7,0$, 1H), 4,81(s, 2H), 5,03(q, $J = 6,8$, 1H), 5,12(d, $J = 7,0$, 1H), 7,21~7,27(m, 2H), 7,70(s, 1H)

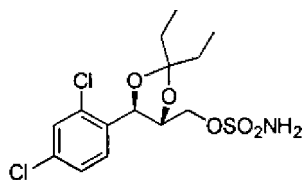
EXEMPLO 42: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0948] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 129) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%).

[0949] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,40(s, 3H), 3,81-4,08(m, 2H), 4,25(q, $J = 7,0$, 1H), 4,81(s, 2H), 5,03(q, $J = 6,8$, 1H), 5,12(d, $J = 7,0$, 1H), 7,21~7,27(m, 2H), 7,70(s, 1H)

EXEMPLO 43: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metila



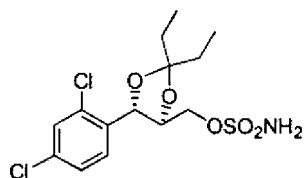
[0950] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 131) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%).

[0951] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,24~7,30(m, 2H), 7,73(s, 1H)

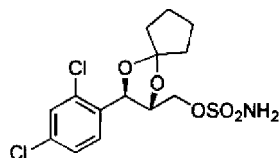
EXEMPLO 44: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0952] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 133) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,8 g, 50~80%).

[0953] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,24~7,30(m, 2H), 7,73(s, 1H)

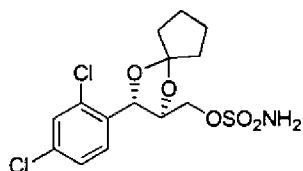
EXEMPLO 45: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[0954] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 135) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,8 g, 50~80%).

[0955] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,90(m, 8H), 3,79~4,05(m, 2H), 4,25(q, $J = 7,0$, 1H), 4,80(s, 2H), 5,11(d, $J = 7,0$, 1H), 7,28~7,34(m, 2H), 7,76(s, 1H)

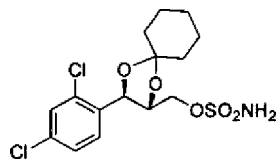
EXEMPLO 46: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[0956] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 137) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,8 g, 50~80%).

[0957] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,90(m, 8H), 3,79~4,05(m, 2H), 4,25(q, $J = 7,0$, 1H), 4,80(s, 2H), 5,11(d, $J = 7,0$, 1H), 7,28~7,34(m, 2H), 7,76(s, 1H)

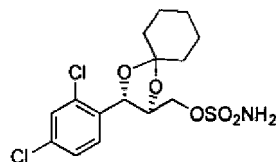
EXEMPLO 47: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[0958] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 139) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%).

[0959] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 3,78-4,03(m, 2H), 4,22(q, $J = 7,0$, 1H), 4,78(s, 2H), 5,07(d, $J = 7,0$, 1H), 7,26~7,32(m, 2H), 7,77(s, 1H)

EXEMPLO 48: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila

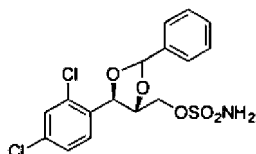


[0960] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 141) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%).

[0961] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 3,78-4,03(m, 2H), 4,22(q, $J = 7,0$, 1H), 4,78(s, 2H), 5,07(d,

$J = 7,0$,1H), 7,26~7,32(m, 2H), 7,77(s, 1H)

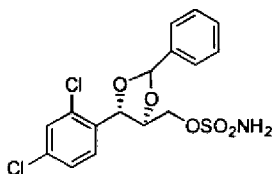
EXEMPLO 49: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0962] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 143) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%).

[0963] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$,1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$,1H), 5,97(s, 1H), 7,14~7,386(m, 8H)

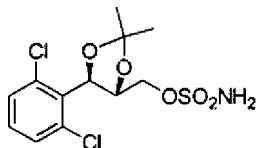
EXEMPLO 50: sulfamato de ((4S,5S)- 5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0964] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 145) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%).

[0965] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0 ,1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, J = 7,0 ,1H), 5,97(s, 1H), 7,14~7,386(m, 8H)

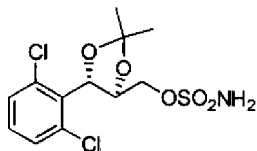
EXEMPLO 51: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0966] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 41) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,5 g, 50~80%).

[0967] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(s, 6H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0 ,1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, J = 7,0 ,1H), 7,45~7,58(m, 3H)

EXEMPLO 52: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila

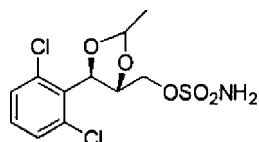


[0968] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 35) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título

(2,2 g, 50~80%).

[0969] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,27(s, 6H), 3,96-4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,45~7,58(m, 3H)

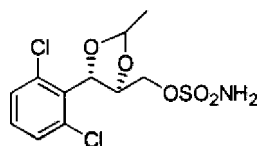
EXEMPLO 53: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0970] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 147) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%).

[0971] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,40(s, 3H), 3,88~4,13(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,07(q, $J = 6,8$, 1H), 5,21(d, $J = 7,0$, 1H), 5,97(s, 1H), 7,45~7,58(m, 3H),

EXEMPLO 54: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



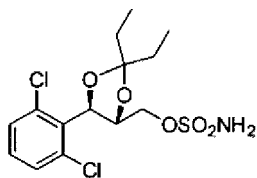
[0972] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 149) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-

5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%).

[0973] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,40(s, 3H), 3,88~4,13(m, 2H), 4,42(q, $J=7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,07(q, $J=6,8$, 1H), 5,21(d, $J=7,0$, 1H), 5,97(s, 1H), 7,45~7,58(m, 3H)

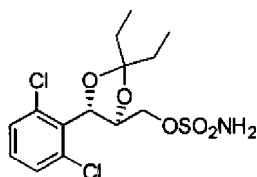
EXEMPLO 55: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0974] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 151) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%).

[0975] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J=8,0$, 6H), 1,59(q, $J=8,0$, 4H), 3,86~4,11(m, 2H), 4,49(q, $J=7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,15(d, $J=7,0$, 1H), 7,45~7,58(m, 3H),

EXEMPLO 56: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila

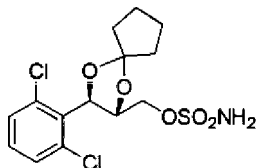


[0976] Substancialmente, o mesmo método, conforme

descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 153) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,5 g, 50~80%).

[0977] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J=8,0$, 6H), 1,59(q, $J=8,0$, 4H), 3,86~4,11(m, 2H), 4,49(q, $J=7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,15(d, $J=7,0$, 1H), 7,45~7,58(m, 3H)

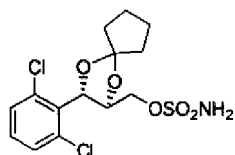
EXEMPLO 57: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[0978] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 155) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%).

[0979] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,90(m, 8H), 3,98~4,24(m, 2H), 4,45(q, $J=7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,20(d, $J=7,0$, 1H), 7,45~7,58(m, 3H),

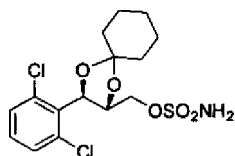
EXEMPLO 58: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[0980] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2S,3S)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 157) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,4 g, 50~80%).

[0981] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,90 (m, 8H), 3,98~4,24 (m, 2H), 4,45 (q, $J=7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,20 (d, $J=7,0$, 1H), 7,45~7,58 (m, 3H)

EXEMPLO 59: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila

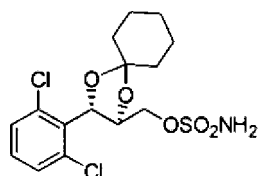


[0982] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R,3R)-3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 159) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%).

[0983] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72 (m, 10H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (q, $J = 7,0$, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,17 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,45~7,58 (m, 3H),

EXEMPLO 60: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2,6-

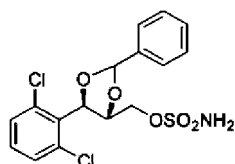
diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[0984] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 161) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%).

[0985] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 4,88(s, 2H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,45~7,58(m, 3H),

EXEMPLO 61: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila

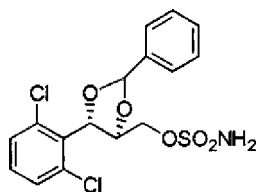


[0986] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2,6-diclorofenil)-1-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 163) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,3 g, 50~80%).

[0987] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dd, $J = 7,0$, $J = 7,0$, 1H), 5,17(d, $J =$

7,0, 1H), 5,79(s, 1H), 7,36~7,38(m, 5H), 7,57~7,58(m, 3H),

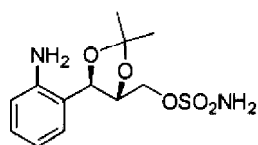
EXEMPLO 62: sulfamato de ((4S,5 S)- 5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0988] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 165) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,0 g, 50~80%).

[0989] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dd, $J = 7,0$, $J = 7,0$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 5,79(s, 1H), 7,36~7,38(m, 5H), 7,57~7,58(m, 3H)

EXEMPLO 63: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila

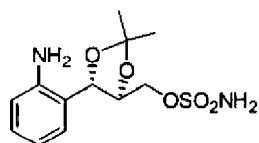


[0990] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 47) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (5,3 g, 50~80%).

[0991] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 2,0(s,

2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~7,13(m, 4H)

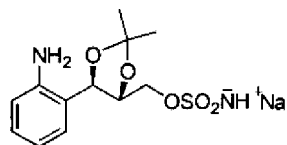
EXEMPLO 64: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0992] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 51) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (8,2 g, 50~80%).

[0993] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~7,13(m, 4H)

EXEMPLO 65: Sal de sódio de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila

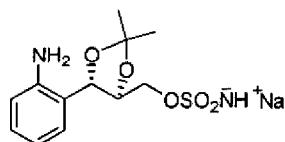


[0994] Em uma solução agitada de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 63, 5,5 g) em água destilada (55 ml) foi adicionado NaOH a 1N (23ml) então aquecido. Após 30 min, a mistura resultante foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto em EA (acetato de atila, 16,5 ml) foi lentamente adicionado ao Éter

(200ml) em baixa temperatura. O precipitado foi filtrada, lavado com Hexano, e secado sob vácuo para obter o composto do título (4,7 g, 65~85%)

[0995] ^1H NMR (400MHz, 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)

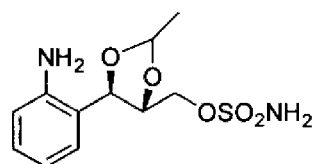
EXEMPLO 66: Sal de sódio de sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0996] Substancialmente, o mesmo método conforme descrito no Exemplo 65 foi conduzido, exceto que sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 64) foi utilizado em vez de sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 63), para obter o composto do título (4,23 g, 65~85%).

[0997] ^1H NMR (400MHz, 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),

EXEMPLO 67: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[0998] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-

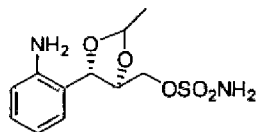
(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 206) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%).

[0999] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,40(d, $J = 6,8$, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 5,07(q, $J = 7,0$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~7,13(m, 4H),

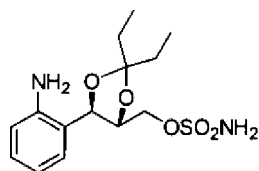
EXEMPLO 68: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1000] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 207) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%).

[1001] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,40(d, $J = 6,8$, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 5,07(q, $J = 7,0$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~7,13(m, 4H),

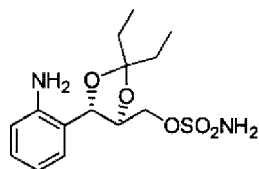
EXEMPLO 69: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1002] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 208) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%).

[1003] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 6,27(s, 2H), 6,71~7,14(m, 4H),

EXEMPLO 70: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila

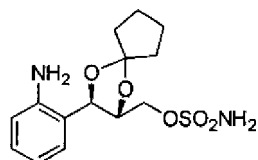


[1004] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S,5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 209) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%).

[1005] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 6,27(s, 2H),

6,71~7,14 (m, 4H)

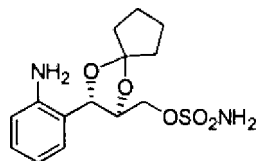
EXEMPLO 71: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[1006] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 210) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2g, 50~80%).

[1007] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,70~7,11 (m, 4H)

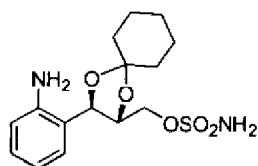
EXEMPLO 72: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[1008] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 211) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,0 g, 50~80%).

[1009] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 6,27(s, 2H), 6,70~7,11(m, 4H)

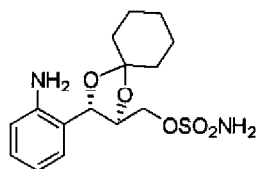
EXEMPLO 73: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[1010] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R,3R)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dacane-2-il)metanol (Exemplo de preparação 212) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%).

[1011] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,43(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 6,25(s, 2H), 6,71~7,12(m, 4H)

EXEMPLO 74: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



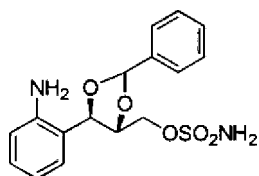
[1012] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2S,3S)-3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dacane-2-il)metanol

(Exemplo de preparação 213) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%).

[1013] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,43(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 6,25(s, 2H), 6,71~7,12(m, 4H)

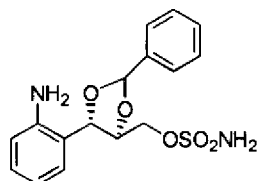
EXEMPLO 75: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1014] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 214) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%).

[1015] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 5,79(s, 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~6,74(m, 2H), 7,11~7,13(m, 2H), 7,36~7,38(m, 5H)

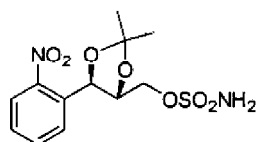
EXEMPLO 76: sulfamato de ((4S, 5S)- 5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1016] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 215) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%).

[1017] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 5,79(s, 1H), 6,27(s, 2H), 6,73~6,74(m, 2H), 7,11~7,13(m, 2H), 7,36~7,38(m, 5H)

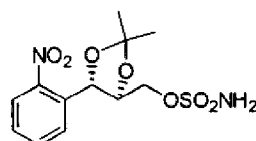
EXEMPLO 77: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1018] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 46) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,3 g, 50~80%).

[1019] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

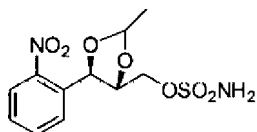
EXEMPLO 78: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1020] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 50) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (3,2 g, 50~80%).

[1021] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

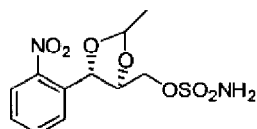
EXEMPLO 79: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1022] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 167) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%)

[1023] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,40(d, $J = 6,8$, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, $J = 7,0$, 1H), 5,07(q, $J = 7,0$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

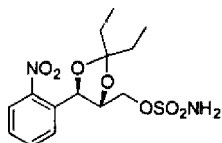
EXEMPLO 80: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1024] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 169) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%)

[1025] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,40(d, J = 6,8, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(q, J = 7,0, 1H), 5,07(q, J = 7,0, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

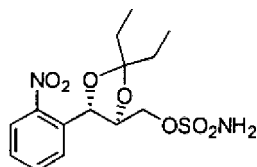
EXEMPLO 81: sulfamato de ((4R,5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1026] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 171) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,4 g, 50~80%)

[1027] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, J = 8,0, 6H), 1,59(q, J = 8,0, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

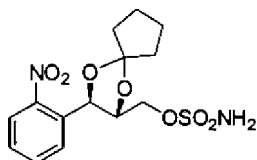
EXEMPLO 82: sulfamato de ((4S,5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1028] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 173) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,4 g, 50~80%)

[1029] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

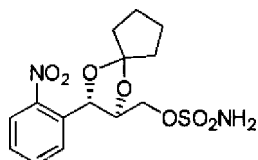
EXEMPLO 83: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metila



[1030] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 175) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,6 g, 50~80%)

[1031] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

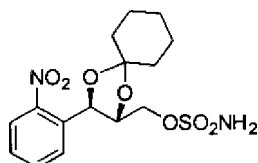
EXEMPLO 84: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[1032] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxapiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 177) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,5 g, 50~80%)

[1033] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

EXEMPLO 85: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila

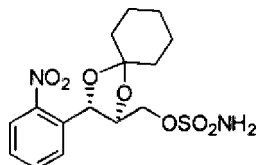


[1034] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R, 3R)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 179) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,0 g, 50~80%)

[1035] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27,

1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

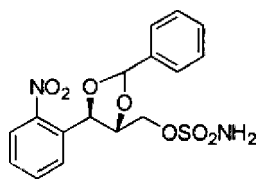
EXEMPLO 86: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[1036] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 181) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,8 g, 50~80%)

[1037] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

EXEMPLO 87: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila

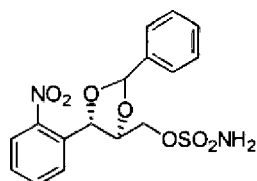


[1038] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 183) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%)

[1039] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 2,0(s, 2H),

3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 5,79(s, 1H), 6,73~6,74(m, 2H), 7,11~7,13(m, 2H), 7,36~7,38(m, 5H)

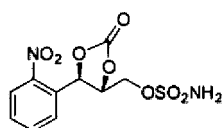
EXEMPLO 88: sulfamato de ((4S, 5S)- 5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1040] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 185) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%)

[1041] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 5,79(s, 1H), 6,73~6,74(m, 2H), 7,11~7,13(m, 2H), 7,36~7,38(m, 5H)

EXEMPLO 89: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metila

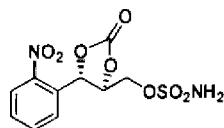


[1042] Em uma solução agitada de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 77, 5,2 g, 16 mmols) em EtOAc (50 mL) foi adicionado HCl a 3N (24,6 mL, 80,0 mmols) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 5 h. A mistura resultante foi diluída

com EtOAc, lavada com NaHCO₃ saturado, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto agitado em THF (35mL) foi adicionado CDI (2,91 g, 17,9 mmols) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1 h. A mistura resultante foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em gel SiO₂ para produzir o composto do título (2,6 g, 60~80%)

[1043] ¹H NMR (400MHz, 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)

EXEMPLO 90: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metila

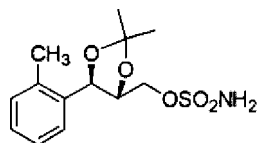


[1044] Substancialmente, o mesmo método conforme descrito no Exemplo 89 foi conduzido, exceto que sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 78) foi utilizado em vez de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 77), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%)

[1045] ¹H NMR (400MHz, 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),

EXEMPLO 91: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-

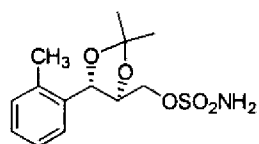
metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1046] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 56) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,8 g, 50~80%).

[1047] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

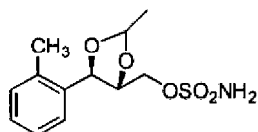
EXEMPLO 92: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1048] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 59) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,8 g, 50~80%)

[1049] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

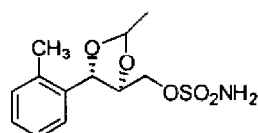
EXEMPLO 93: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1050] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 187) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,4 g, 50~80%)

[1051] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,40(d, $J=6,4$, 3H), 2,24(s, 3H), 4,27(dt, $J=7,0$, $J=3,3$, 1H), 4,70(d, $J=3,3$, 2H), 5,13(d, $J=7,0$, 1H), 5,40(q, $J=6,4$, 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H)

EXEMPLO 94: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila

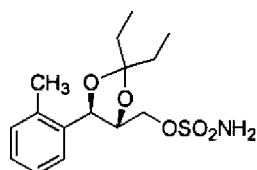


[1052] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 189) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%)

[1053] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,40(d, $J=6,4$, 3H), 2,24(s, 3H), 4,27(dt, $J=7,0$, $J=3,3$, 1H), 4,70(d, $J=3,3$, 2H), 5,13(d, $J=7,0$, 1H), 5,40(q, $J=6,4$, 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H)

EXEMPLO 95: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-

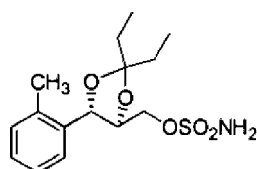
metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1054] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 191) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,3 g, 50~80%)

[1055] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

EXEMPLO 96: sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila

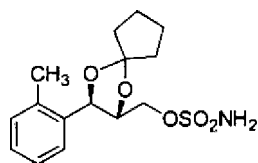


[1056] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 193) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,4 g, 50~80%)

[1057] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

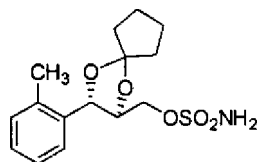
EXEMPLO 97: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metila



[1058] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 195) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%)

[1059] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,60~1,70(m, 4H), 1,74~1,99(m, 4H), 2,24(s, 3H), 4,75(d, $J=3,267$, 2H), 4,36(dt, $J=7,1$, $J=3,3$, 1H), 5,13(d, $J=7,0$, 1H), 5,52(s, 2H), 7,13~7,30(m, 4H)

EXEMPLO 98: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metila

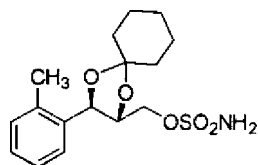


[1060] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2S, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 197) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título

(1,4 g, 50~80%)

[1061] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,60~1,70 (m, 4H), 1,74~1,99 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,75 (d, $J=3,267$, 2H), 4,36 (dt, $J=7,1$, $J=3,3$, 1H), 5,13 (d, $J=7,0$, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,13~7,30 (m, 4H)

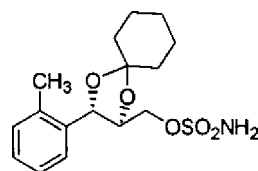
EXEMPLO 99: sulfamato de ((2R, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[1062] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R, 3R)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 199) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,0 g, 50~80%)

[1063] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,40~1,49 (m, 2H), 1,53~1,60 (m, 4H), 1,61~2,09 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,23 (d, $J=3,3$, 2H), 4,75 (dt, $J=7,0$, $J=3,3$, 1H), 5,10 (d, $J=7,0$, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,13~7,30 (m, 4H)

EXEMPLO 100: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila

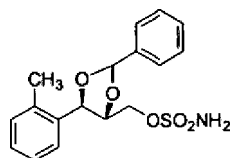


[1064] Substancialmente, o mesmo método, conforme

descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2S, 3S)-3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 201) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,3 g, 50~80%)

[1065] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,40~1,49(m, 2H), 1,53~1,60(m, 4H), 1,61~2,09(m, 4H), 2,24(s, 3H), 4,23(d, $J=3,3$, 2H), 4,75(dt, $J=7,0$, $J=3,3$, 1H), 5,10(d, $J=7,0$, 1H), 5,62(s, 2H), 7,13~7,30(m, 4H)

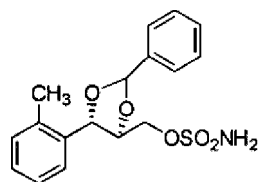
EXEMPLO 101: sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1066] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 203) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,1 g, 50~80%)

[1067] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2,24(s, 3H), 4,35(d, $J=3,3$, 2H), 4,64(d, $J=5,7$, 1H), 4,75(dt, $J=5,7$, $J=3,3$, 1H), 5,59(m, 1H), 5,78(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H), 7,33(ddt, $J=7,7$, $J=7,5$, $J=1,5$, 1H), 7,40~7,75(m, 4H)

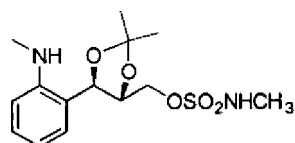
EXEMPLO 102: sulfamato de ((4S, 5S)- 5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1068] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-(2-metilfenil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (Exemplo de preparação 205) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%)

[1069] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2,24(s, 3H), 4,35(d, $J=3,3$, 2H), 4,64(d, $J=5,7$, 1H), 4,75(dt, $J=5,7$, $J=3,3$, 1H), 5,59(m, 1H), 5,78(s, 2H), 7,13~7,29(m, 4H), 7,33(ddt, $J=7,7$, $J=7,5$, $J=1,5$, 1H), 7,40~7,75(m, 4H)

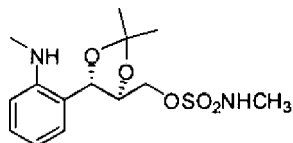
EXEMPLO 103: metilsulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1070] Em uma solução agitada de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 63, 0,68 g, 2,25 mmols) e benzotriazol (0,27 g, 2,25 mmols) em EtOH (10 mL) foi lentamente adicionado formaldeído (10% em peso em H_2O , 0,62 mL, 2,25 mmols) e NaBH_4 (0,085 g, 2,25 mmols) a 0°C . A mistura resultante foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em gel SiO_2 para obter o composto do título (0,3 g, 30~50%)

[1071] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

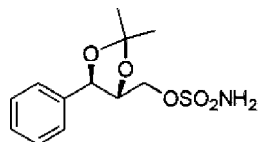
EXEMPLO 104: metilsulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1072] Substancialmente, o mesmo método conforme descrito no Exemplo 103 foi conduzido, exceto que sulfamato de ((4S, 5S)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 64) foi utilizado em vez de sulfamato de ((4R, 5R)-5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (Exemplo 63), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1073] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 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)

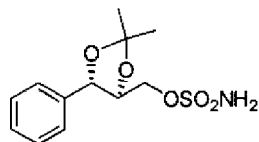
EXEMPLO 105: sulfamato de ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1074] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 219) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (3,5 g, 50~80%)

[1075] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

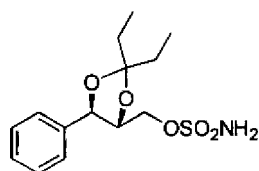
EXEMPLO 106: sulfamato de ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1076] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 222) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (4,7 g, 50~80%)

[1077] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

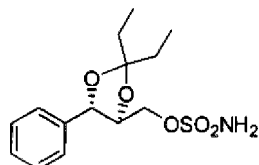
EXEMPLO 107: sulfamato de ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1078] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 224) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,8 g, 50~80%)

[1079] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

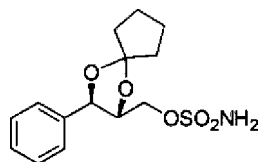
EXEMPLO 108: sulfamato de ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1080] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 226) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (4,3 g, 50~80%)

[1081] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 109: sulfamato de ((2R 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila

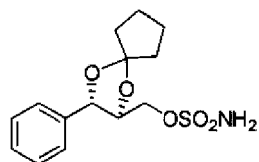


[1082] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 228) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-

clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,4 g, 50~80%)

[1083] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

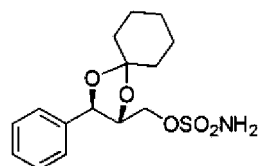
EXEMPLO 110: sulfamato de ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[1084] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 230) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,2 g, 50~80%)

[1085] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 111: sulfamato de ((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila

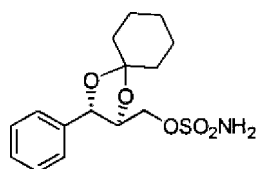


[1086] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-

fenil-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 232) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%) [1087]

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

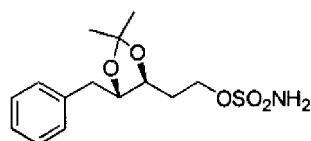
EXEMPLO 112: sulfamato de ((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[1088] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-fenil-1,4-dioxapiro[4,5]decano-2-il)metanol (Exemplo de preparação 234) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%) [1089]

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 113: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila

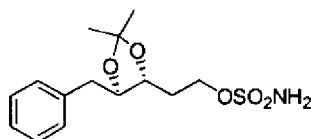


[1090] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-

5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 241) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (4,2 g, 50~80%) [1091]

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

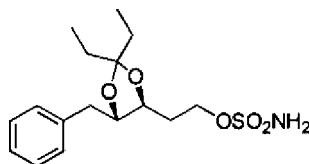
EXEMPLO 114: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[1092] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 244) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (4,2 g, 50~80%)

[1093] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

EXEMPLO 115: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etila

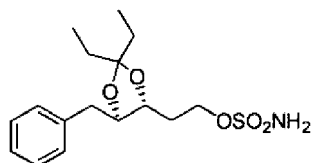


[1094] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-

5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 247) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%) [1095]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

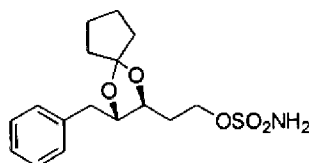
EXEMPLO 116: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etila



[1096] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-benzil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 250) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%) [1097]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

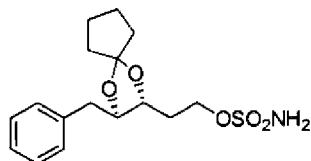
EXEMPLO 117: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila



[1098] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)etanol (Exemplo de preparação 252) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1099] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

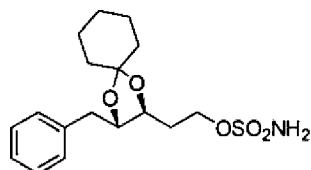
EXEMPLO 118: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila



[1100] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R, 3R)-5-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-il)etanol (Exemplo de preparação 254) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%)

[1101] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 119: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etila

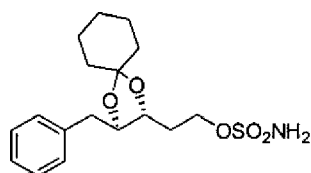


[1102]

[1103] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-yl)etanol (Exemplo de preparação 256) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1104] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 120: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-yl)etila

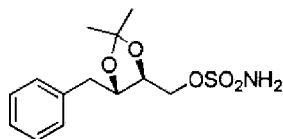


[1105] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-yl)etanol (Exemplo de preparação 258) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%)

[1106] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

EXEMPLO 121: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-

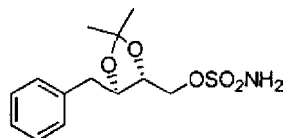
benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1107] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 262) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,5 g, 50~80%)

[1108] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

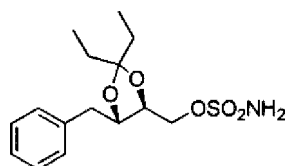
EXEMPLO 122: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1109] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 271) foi utilizado em vez de ((4R,5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,0 g, 50~80%)

[1110] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

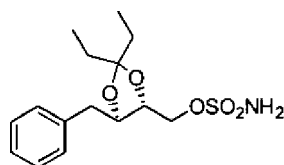
EXEMPLO 123: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1111] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5S)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 264) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1112] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

EXEMPLO 124: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila

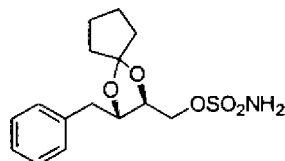


[1113] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4R, 5R)-5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 273) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1114] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m,

2H), 7,77~7,90 (m, 2H)

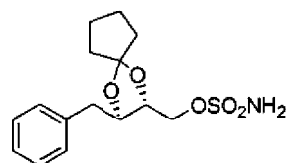
EXEMPLO 125: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[1115] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 266) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%)

[1116] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17 (d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64 (m, 2H), 7,77~7,90 (m, 2H)

EXEMPLO 126: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila

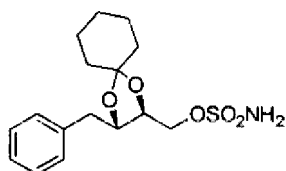


[1117] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 266) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,9 g, 50~80%)

[1118] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56 (m, 6H), 1,65~1,90 (m, 2H), 2,0 (s, 2H), 3,96~4,21 (m, 2H), 4,42 (dt, J =

7,02, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

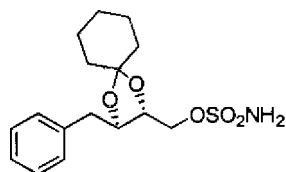
EXEMPLO 127: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[1119] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2S, 3S)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 268) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%)

[1120] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

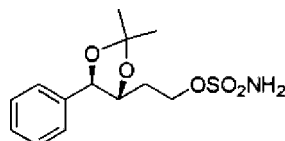
EXEMPLO 128: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[1121] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((2R, 3R)-3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 277) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%)

[1122] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

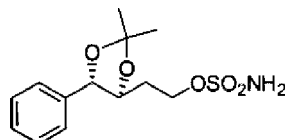
EXEMPLO 129: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[1123] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 285) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,2 g, 50~80%)

[1124] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 130: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila

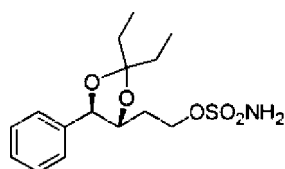


[1125] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 289) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1126] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s,

3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

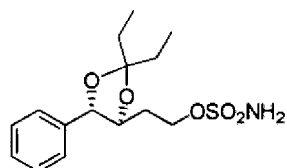
EXEMPLO 131: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1127] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 291) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%)

[1128] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 132: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila

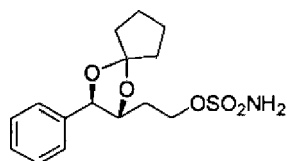


[1129] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 297) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de

preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%)

[1130] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 133: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila

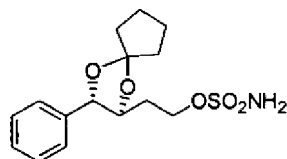


[1131]

[1132] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 293) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1133] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 134: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila



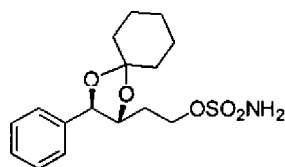
[1134]

Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 299) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-

clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1135] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

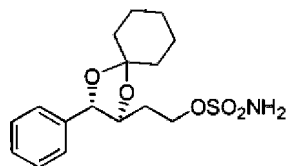
EXEMPLO 135: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila



[1136] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 293) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%)

[1137] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

EXEMPLO 136: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila



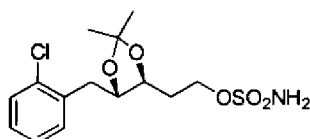
[1138] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-

3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 301) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%)

[1139] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H),

2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

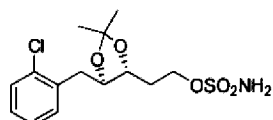
EXEMPLO 137: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[1140] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 308) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (2,7 g, 50~80%)

[1141] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 138: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[1142] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-

5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

(Exemplo de preparação 311) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-

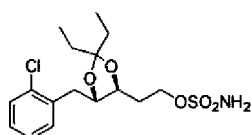
5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título

(2,4 g, 50~80%)

[1143] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H).

EXEMPLO 139: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila



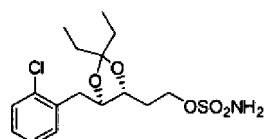
[1144] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

(Exemplo de preparação 314) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,7 g, 50~80%)

[1145] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

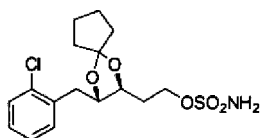
EXEMPLO 140: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[1146] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 317) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 141: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila

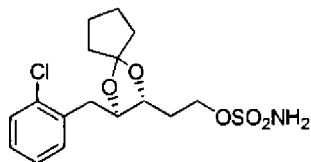


[1148] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 319) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1149] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 142: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-

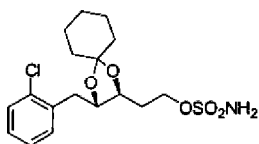
clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila



[1150] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 321) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%)

[1151] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 143: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila

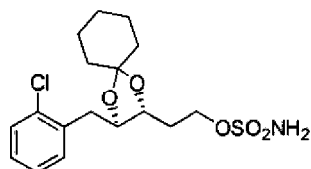


[1152] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 323) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1153] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27,

1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

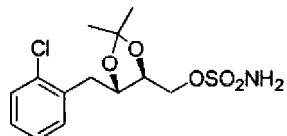
EXEMPLO 144: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila



[1154] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 325) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,6 g, 50~80%)

[1155] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

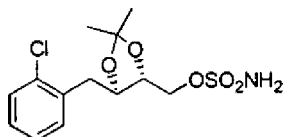
EXEMPLO 145: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1156] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 329) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,4 g, 50~80%)

[1157] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

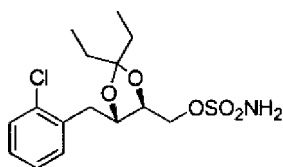
EXEMPLO 146: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1158] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 338) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (1,4 g, 50~80%)

[1159] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

EXEMPLO 147: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metila

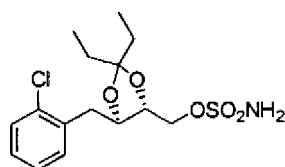


[1160] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-5-(2-clorobenzil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 331) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

(Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,2 g, 50~80%)

[1161] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

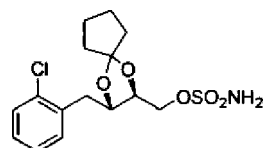
EXEMPLO 148: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1162] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-(2-clorobenzil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 340) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1163] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 149: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila

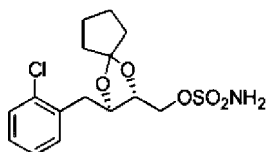


[1164] Substancialmente, o mesmo método, conforme

descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 333) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1165] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

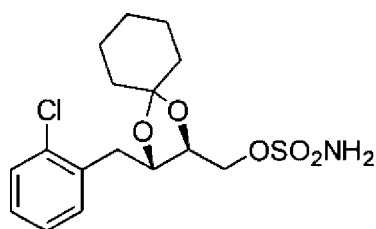
EXEMPLO 150: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila



[1166] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 342) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1167] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

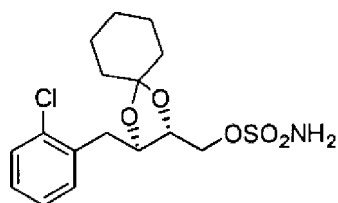
EXEMPLO 151: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila



[1168] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 335) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,4 g, 50~80%)

[1169] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 152: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila

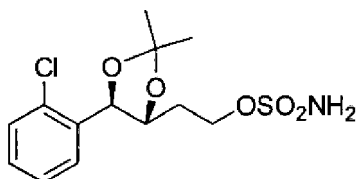


[1170] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metanol (Exemplo de preparação 344) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,4 g, 50~80%)

[1171] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$,

1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

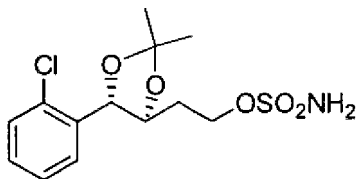
EXEMPLO 153: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[1172] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 352) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1173] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

EXEMPLO 154: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila

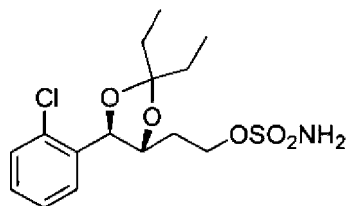


[1174] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 356) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título

(0,2 g, 50~80%)

[1175] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,27(s, 6H), 1,40(s, 3H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

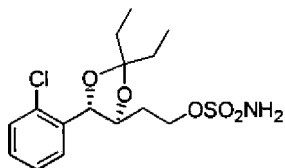
EXEMPLO 155: sulfamato de 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila



[1176] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 358) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%)

[1177] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 156: sulfamato de 2-((4S, 5S)-5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila

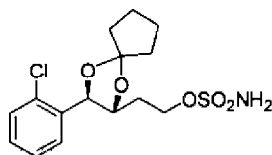


[1178] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((4S, 5S)-

5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (Exemplo de preparação 364) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,5 g, 50~80%) [1179]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90(t, $J = 8,0$, 6H), 1,59(q, $J = 8,0$, 4H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

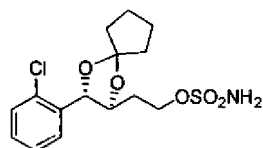
EXEMPLO 157: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila



[1180] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 360) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,4 g, 50~80%)

[1181] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H),

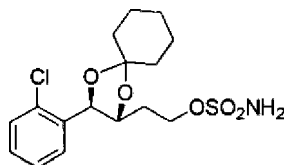
EXEMPLO 158: sulfamato de ((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila



[1182] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 366) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1183] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,46~1,56(m, 6H), 1,65~1,90(m, 2H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

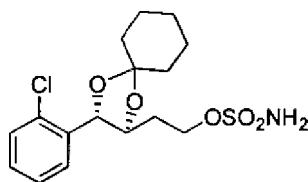
EXEMPLO 159: sulfamato de 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila



[1184] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2R, 3R)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 362) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,3 g, 50~80%)

[1185] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, J = 7,02, J = 3,27, 1H), 5,17(d, J = 7,0, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

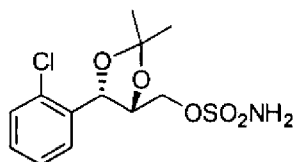
EXEMPLO 160: sulfamato de 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila



[1186] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que 2-((2S, 3S)-3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etanol (Exemplo de preparação 368) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,4 g, 50~80%)

[1187] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1,33~1,72(m, 10H), 2,0(s, 2H), 3,96~4,21(m, 2H), 4,42(dt, $J = 7,02$, $J = 3,27$, 1H), 5,17(d, $J = 7,0$, 1H), 7,62~7,64(m, 2H), 7,77~7,90(m, 2H)

EXEMPLO 161: sulfamato de ((4S, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila



[1188] Substancialmente, o mesmo método, conforme descrito no Exemplo 1, foi conduzido, exceto que ((4S, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 377) foi utilizado em vez de ((4R, 5R)-5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Exemplo de preparação 6), para obter o composto do título (0,58 g, 50~80%).

[1189] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,14~3,06 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 12$, 2H), 4,83~4,78 (m,

1H), 5,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 8H), 7,61 (dd, J = 7,4, 1,6, 1H)

EXEMPLOS DE TESTE EM ANIMAIS

[1190] Para teste, os camundongos machos (ICR) foram comprados de ORIENT BIO INC. (Korea), divididos em diversos grupos com 6 camundongos em cada grupo, e foram adaptados por 4 a 5 dias. Os camundongos que têm o peso variando 19 g a 26 g foram empregados para o teste. O efeito farmacológico dos compostos de teste no relaxamento muscular foi avaliado pelo teste de Rotarod, teste de força de preensão, e teste de força muscular (wire hang). Todos os camundongos foram adaptados ao ambiente de teste em uma hora antes de começar os testes. Os efeitos farmacológicos de todos os compostos de teste foram avaliados pela administração através da cavidade peritoneal dos camundongos (10 ul/g, bw).

EXEMPLO EXPERIMENTAL 1: Medição da atividade de relaxamento muscular por força de preensão

[1191] Um teste de força de preensão usando os membros dianteiros dos animais de teste foi realizado usando um instrumento equipado com anel triangular e projetado de modo a pender facilmente os membros dianteiros dos animais experimentais, fabricados de Ugo Basile Inc. (Ugo Basile, Model47106, Italy). O teste foi conduzido antes e depois da administração dos compostos para avaliar os efeitos do mesmo. Todos os compostos de teste foram intraperitonealmente administrados (10 ul/g, bw) em 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, e 2 horas antes do teste, e a concentração eficaz mediana (ED50) foi determinada no momento (geralmente 15 min, 30 min

ou 60 min) que os compostos exibiram seu efeito farmacológico máximo. O camundongo foi feito para prender a haste com seus membros anteriores, e sua cauda foi puxada, onde a força na qual o camundongo separado da haste foi gravada. O instrumento indicou a força em gramas. Foram dadas 3 oportunidades a todos camundongos para o teste, e os 3 valores mais elevados dentre as oportunidades de teste foram selecionados e o valor médio foi utilizado como o resultado de teste. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 3. Esse experimento foi conduzido de acordo com o método descrito na referência, 'Nevins et al. (1993) Quantitative grip strength assessment as a means of evaluating muscular relaxing em mice. Psychopharmacol. 110: 92-96'.

Exemplo Experimental 2: Medição da atividade de relaxamento muscular por wire hang

[1192] Esse experimento foi conduzido usando um fio de metal de 30 cm de comprimento, que foi suspenso entre dois pilares em uma altura de cerca de 40 cm do fundo coberto com uma almofada macia. Todos os compostos de teste foram administrados aos camundongos através da cavidade peritoneal (10 μ l/g, bw) em 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, e 2 horas antes do teste, e a concentração eficaz mediana (ED50) foi determinada no momento que o composto exibiu o efeito farmacológico máximo. Cada camundongo foi feito para prender o fio usando os dois membros dianteiros, e o decorrer do tempo antes do camundongo cair do fio para a almofada no fundo foi gravado em segundos. Foram dadas 5 oportunidades para cada camundongo para esse teste em um intervalo de 2 minutos do

período. As 3 gravações mais elevadas dentre as oportunidades de teste foram selecionadas e o valor médio foi utilizado como o resultado do teste. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 3. Esse experimento foi conduzido de acordo com o método descrito na referência, 'Jacqueline N. Crawley (1999) Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests. Brain Res. 835: 18-26'.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 3: Medição da atividade de relaxamento muscular pelo tempo de residência em uma haste rotativa em uma velocidade fixa

[1193] Todos os camundongos a serem testados foram preliminarmente treinados por 5 minutos em uma haste rotativa na taxa de 15 revoluções por minuto. Os camundongos que não poderiam permanecer na haste sem cair de lá para um mínimo de 2 minutos foram excluídos deste teste. Após o treino, todos os camundongos foram deixados descansar por 45 a 60 minutos. Antes da administração dos compostos de teste, os camundongos foram submetidos a um outro treino por um minuto na haste rotativa sob a mesma condição, onde os camundongos que caíram da haste foram excluídos desse experimento. Todos os compostos de teste foram administrados intraperitonealmente (10 μ l/g, bw) aos camundongos em 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, e 2 horas antes do teste, e a concentração eficaz mediana (ED50) foi determinado no momento (geralmente 15 min, 30 min ou 60 min) que os compostos exibem seu efeito farmacológico máximo. No caso de um camundongo ficar na haste até finalizar o teste, o

momento foi gravado como 10 minutos. Como o tempo do teste para avaliação, um máximo de 10 minutos foi aplicado. Os resultados obtidos foram mostrados na Tabela 3 a seguir. Esse experimento foi conduzido de acordo com o método descrito na referência, 'Yasuda et al. (2005) Antipyretic, analgesic and muscular relaxing activities of Pueraria isoflavonoids and their metabolites from Pueraria lobata Ohwi - a traditional Chinese drug. Biol. Pharm. Bull. 28: 1224-1228'.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

[1194] Os resultados obtidos são mostrados como mean±sem. A diferença entre os grupos foi estatisticamente analisada por ANOVA, e então, também examinada pelo teste de Dunnett ou teste de Bonferroni. Se p for menor que 0,05, foi determinado que a diferença entre os outros tenha significância estatística.

RESULTADOS

[1195] Os resultados da atividade de relaxamento muscular dos compostos de sulfamato de fenilalquila ~~fenil~~ ~~carbonate~~ medidos nos Exemplos Experimentais acima 1 a 43 são mostrados na Tabela 2 a seguir. Na Tabela 2, o ED50 foi representado pela concentração onde o composto mostra os 50% de atividade de relaxamento muscular comparado ao veículo apenas (100%).

[1196] Tabela 2: Resultados das medições da atividade de relaxamento muscular dos compostos de sulfamato de fenilalquila

Nº	Força de preensão	Suspensão do fio	Rotarod fixo
1	211,9 (0,5h)	96,7 (0,5h)	108,2 (0,5h)
2	211,4 (0,5h)	81,4 (0,5h)	73,6 (0,5h)

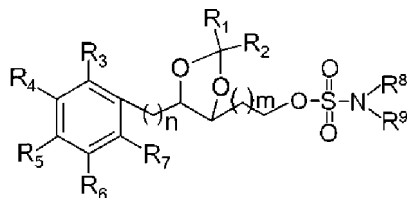
3	205,0 (0,25h)	116,2 (1h)	99,2 (0,5h)
4	200 (56,5%)	100 (41,3%)	100 (76,6%)
6	200 (44,8%)	100 (70,0%)	100 (50,4%)
8	200 (59,6%)	-	-
10	200 (91,2%)	-	-
12	200 (57,7%)	-	-
15	-	-	140 (22,7%)
16	161,1 (0,5h)	99,1 (0,5h)	-
27	377,8 (0,5h)	-	-
28	261,1 (0,5h)	100 (66,8%)	102,4 (0,5h)
40	200 (79,3%)	-	-
52	200 (28,2%)	-	-
66	200 (69,5%)	-	-
70	200 (78,6%)	-	-
72	200 (87,0%)	-	-
74	200 (88,1%)	-	-
76	200 (78,5%)	-	-
90	200 (43,8%)	-	-
92	200 (46,2%)	-	-
104	200 (71,3%)	-	-
106	200 (62,8%)	-	-
108	200 (66,8%)	-	-
110	200 (62,9%)	-	-
112	200 (33,2%)	-	-
114	200 (75,4%)	-	-
116	200 (81,6%)	-	-
118	200 (83,7%)	-	-
120	200 (80,5%)	-	-
122	200 (61,6%)	-	-
124	200 (81,0%)	-	-
126	200 (76,7%)	-	-
128	200 (81,4%)	-	-
130	200 (91,4%)	-	-
132	200 (25,7%)	-	-
134	200 (90,1%)	-	-
136	200 (80,8%)	-	-
138	200 (70,1%)	-	-
140	200 (73,4%)	-	-
142	200 (66,8%)	-	-
144	200 (62,0%)	-	-
146	200 (79,2%)	-	-
148	200 (70,2%)	-	-
150	200 (89,8%)	-	-

152	200 (77,2%)	-	-
154	200 (70,4%)	-	-
156	200 (73,2%)	-	-
158	200 (74,2%)	-	-
160	200 (86,8%)	-	-

%= a porcentagem da força de prensão, suspensão do fio e tempo de residência em uma haste rotativa comparado ao veículo apenas (100%), respectivamente.

REIVINDICAÇÕES:

1. Um composto representado pela fórmula 1 a seguir ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo:



(1)

caracterizado por R_1 e R_2 serem cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, grupo alquila C_1-C_5 e grupo arila C_6-C_{10} ou R^1 e R^2 , junto do átomo de carbono ao qual eles são anexados, formarem um grupo cicloalquila C_5-C_6 ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 serem cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, grupo alquila C_1-C_5 , grupo nitro e grupo amina não substituído ou substituído por alquila C_1-C_3 ; R^8 e R^9 serem cada um independentemente hidrogênio ou grupo alquila C_1-C_3 ; n e m serem cada independentemente um número inteiro de 0 a 2.

2. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 e R^2 serem cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, grupo alquila C_1-C_3 e grupo fenila ou R^1 e R^2 , junto do átomo de carbono ao qual eles são anexados, formarem um grupo cicloalquila C_5-C_6 , e em que R^1 e R^2 não são hidrogênio ao mesmo tempo.

3. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 serem cada um

independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, cloro, flúor, iodo, grupo alquila C₁-C₃, grupo nitro e grupo amina não substituído ou substituído por metila.

4. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R⁸ e R⁹ serem hidrogênio.

5. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por n e m serem cada um independentemente um número inteiro de 0 a 1.

6. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ser selecionado do grupo consistindo em:

(1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(4) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(6) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(7) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-

dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(8) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(9) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(10) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(11) sulfamato de (3-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(12) sulfamato de (5-(2-fluorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(13) sulfamato de (5-(2-iodofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(14) sulfamato de (5-(2-iodofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(15) sulfamato de (5-(2-iodofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(16) sulfamato de (3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(17) sulfamato de (3-(2-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(18) sulfamato de (5-(2-iodofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(19) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(20) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(21) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2,2-

dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(22) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(23) sulfamato de (3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(24) sulfamato de (5-(2,4-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(26) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(27) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(28) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(29) sulfamato de (3-(2,6-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(30) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(31) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(32) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(33) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(34) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(35) sulfamato de (3-(2-aminofenil)-1,4-

dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(36) sulfamato de (5-(2-aminofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(37) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(38) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(39) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(40) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(41) sulfamato de (3-(2-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(42) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-fenil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(45) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(46) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(47) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(48) sulfamato de (3-(2-metilfenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(49) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2-fenil-

1,3-dioxolan-4-il)metila;

(50) sulfamato de (5-(2-metilaminofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(51) sulfamato de (5-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(52) sulfamato de (5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(53) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(55) sulfamato de 2-(5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(56) sulfamato de 2-(5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(57) sulfamato de 2-(3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila;

(58) sulfamato de 2-(3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)etila;

(59) sulfamato de (5-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(60) sulfamato de (5-benzil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(61) sulfamato de (3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(62) sulfamato de (3-benzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(63) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dimetil-1,3-

dioxolan-4-il)etila;

(64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(65) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila;

(66) sulfamato de 2-(3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila;

(67) sulfamato de 2-(5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(68) sulfamato de 2-(5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(69) sulfamato de 2-(3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila;

(70) sulfamato de 2-(3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila;

(71) sulfamato de (5-(2-clorobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(72) sulfamato de (5-(2-clorobenzil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(73) sulfamato de (3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)metila;

(74) sulfamato de (3-(2-clorobenzil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(75) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(76) sulfamato de 2-(5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila;

(77) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-

dioxaspiro[4,4]nonan-2-il)etila; e

(78) sulfamato de 2-(3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)etila.

7. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo composto ser selecionado do grupo consistindo em:

(1) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(2) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(3) sulfamato de (5-(2-clorofenil)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(5) sulfamato de (3-(2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila;

(25) sulfamato de (5-(2,6-diclorofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metial;

(43) sulfamato de (5-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(44) sulfamato de (5-(2-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila;

(54) sulfamato de (3-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)metila; e

(64) sulfamato de 2-(5-fenil-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)etila.

8. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo composto estar na

forma de racemato, enantiômero, diastereômero, uma mistura de enantiômero ou uma mistura de diastereômero.

9. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo sal farmaceuticamente aceitável ser produzido pela reação do composto com um ácido inorgânico, um ácido orgânico, um aminoácido, ácido sulfônico, um metal alcalino ou íons de amônio.

10. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado por ser usado em relaxamento muscular.

11. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado por ser usado para prevenir ou tratar uma doença associada ao espasmo muscular.

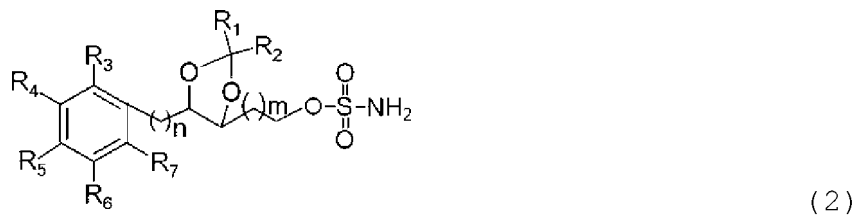
12. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável respectivo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pela doença associada ao espasmo muscular ser selecionada do grupo consistindo em herniação do disco intervertebral, distúrbios vasculares da medula vertebral, paralisia vertebral espástica, espondilose cervical, paralisia cerebral, sequelas de lesões da medula vertebral, sequelas de lesões na cabeça e degeneração espinocerebelar.

13. Composição para prevenir ou tratar uma doença associada ao espasmo muscular, caracterizado por compreender o composto ou sal farmaceuticamente aceitável

respectivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, como um princípio ativo.

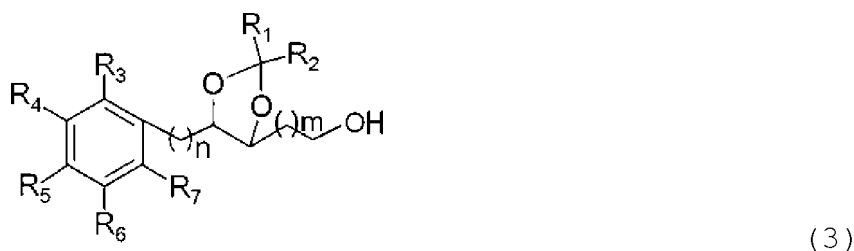
14. A composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pela doença associada ao espasmo muscular ser selecionada do grupo consistindo em herniação do disco intervertebral, distúrbios vasculares da medula vertebral, paralisia vertebral espástica, espondilose cervical, paralisia cerebral, sequelas de lesões da medula vertebral, sequelas de lesões na cabeça e degeneração espinocerebelar.

15. Método para preparar um composto representado pela fórmula 2 a seguir:



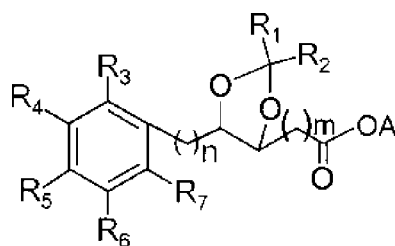
caracterizado por compreender:

(a) a realização de sulfamação de um composto representado pela fórmula 3 a seguir:



em que R^1 a R^7 , n e m são os mesmos, conforme definido na reivindicação 1.

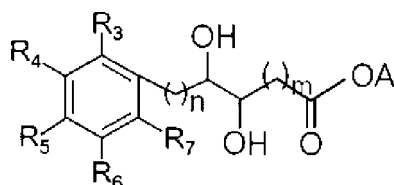
16. O método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo método compreender, ainda, a reação de um composto representado pela fórmula 4 a seguir:



(4)

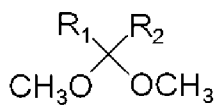
com um agente de redução para formar o composto da fórmula 3 antes da etapa (a), em que R^1 a R^7 , n e m são os mesmos, conforme definido na reivindicação 1, e em que A é alcóxi C_1-C_3 alquila C_1-C_3 .

17. O método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo método compreender, ainda, a reação de um composto representado pela fórmula 5 a seguir:

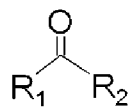


(5)

com um ácido e um composto representado pela fórmula 6-1 ou fórmula 6-2 a seguir para formar o composto da fórmula 4:



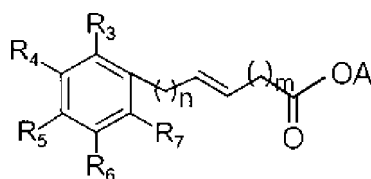
(6-1)



(6-2)

em que R_1 a R_7 , n , m e A são os mesmos, conforme definido na reivindicação 6.

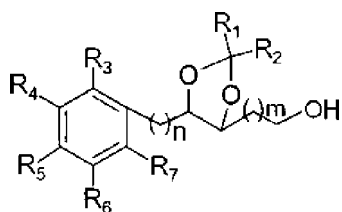
18. O método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo método compreender, ainda, a realização de diidroxilação de um composto representado pela fórmula 7 a seguir:



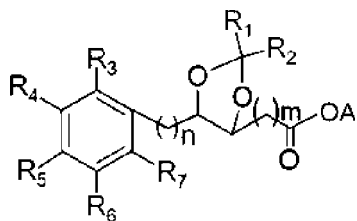
(7)

com um oxidante para formar o composto da fórmula 5, em que R^3 a R^7 , n , m e A são os mesmos, conforme definido na reivindicação 16.

19. O composto representado pela fórmula 3 ou 4 a seguir:



(3)



(4)

caracterizado por R^1 a R^7 , n , m e A serem os mesmos, conforme definido na reivindicação 16.