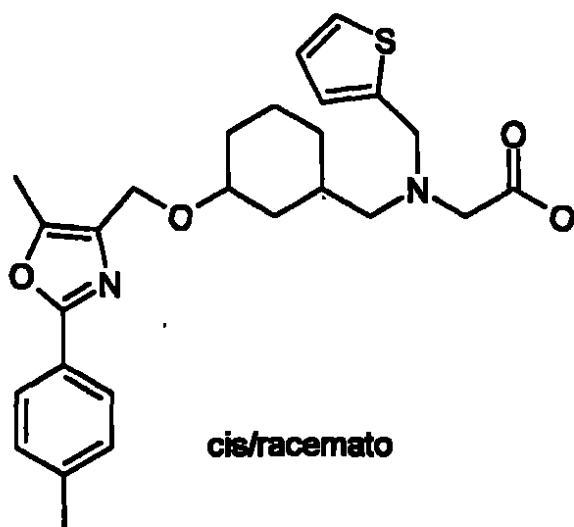
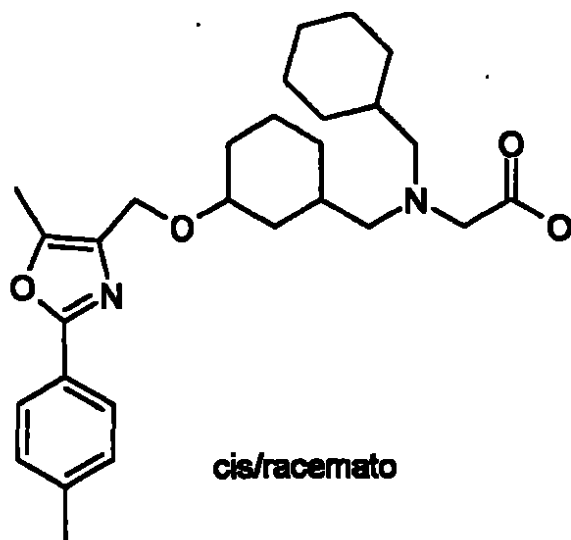


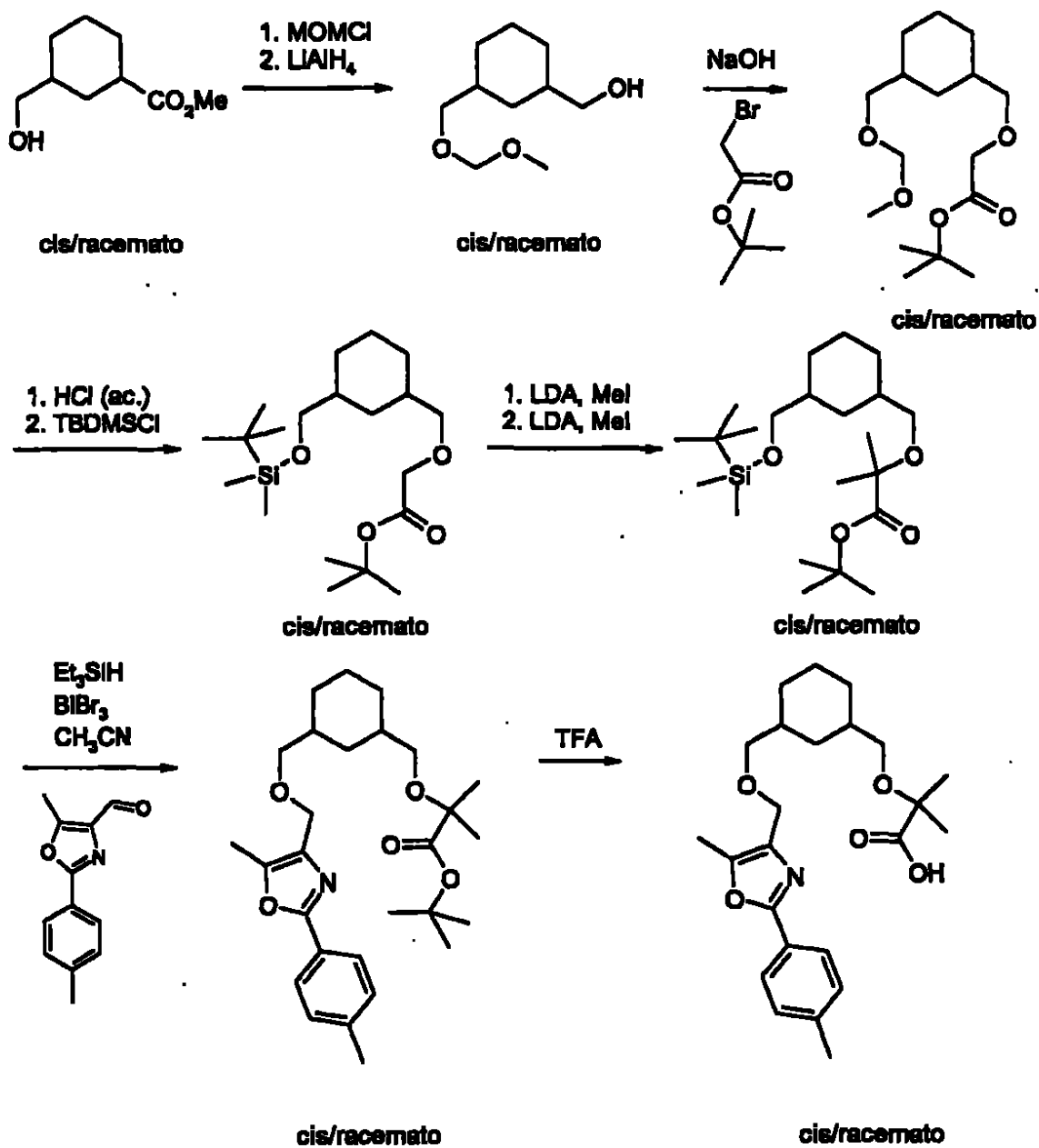
Ejemplo 53:

Análogamente al Ejemplo 52, 2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexilmetil]amino]acetato de isopropilo y tiofeno-2-carbaldehído dan ácido 2-{2-tienilmetil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}acético en forma de sal de ácido trifluoroacético. C₂₆H₃₂N₂O₄ (468,62), MS(ESI): 469 (MH⁺).

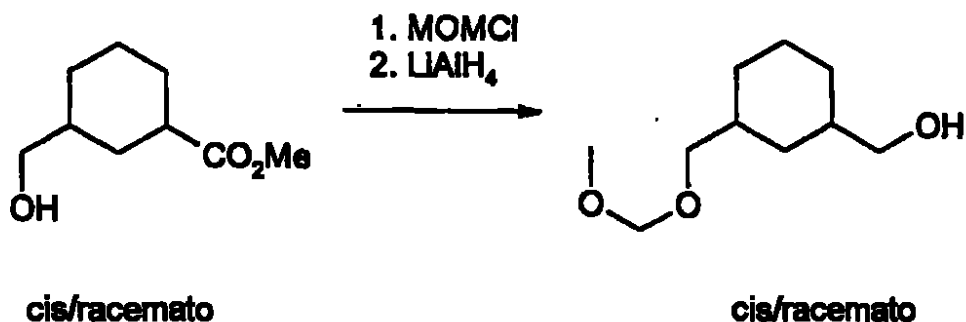
**Ejemplo 54:**

Análogamente al Ejemplo 52, 2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino]acetato de isopropilo y ciclohexanocarbaldehído dan ácido 2-{ciclohexilmetil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}acético en forma de sal de ácido trifluoroacético. C₂₈H₄₀N₂O₄ (468,64), MS(ESI): 469 (MH⁺).



Ejemplo 55:**Ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoximetil)ciclohexilmetoxi]2-metilpropiónico:**

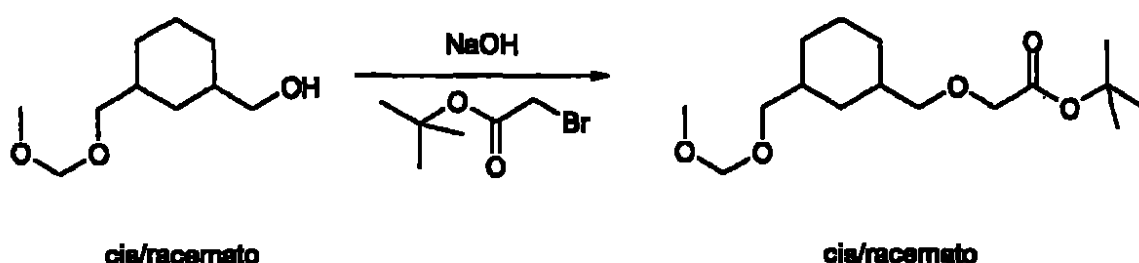
(cis-3-metoximetoximetilciclohexilmetil)metanol:



- 5 1,70 g de cis-3-hidroximetilciclohexanocarboxilato de metilo se disuelven en 20 ml de diclorometano, se añaden 1,60 g de cloruro de metoximetilo y 2,60 g de diisopropilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h. A la solución se añaden 50 ml de solución saturada de NH_4Cl y 50 ml de agua y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas
- 10 combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Esto da 2,0 g de cis-3-metoximetoximetilciclohexanocarboxilato de metilo como un aceite amarillo. Este se disuelve en 50 ml de dietil éter, se añaden 350 mg de LiAlH_4 y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 2 h a 0°C , 5 ml de acetato de etilo, se añaden 40 ml de metil terc-butil éter y 3 g de MgSO_4 . Después se añaden gota a gota 15 ml de
- 15 KOH 10N. La suspensión se agita durante 3 h y se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra, lo que da 1,65 g de (cis-3-metoximetoximetilciclohexil)metanol como un aceite incoloro.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (188,27), MS(ESI): 189,2 (MH⁺).

- 20 [cis-3-(Metoximetoximetil)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo:

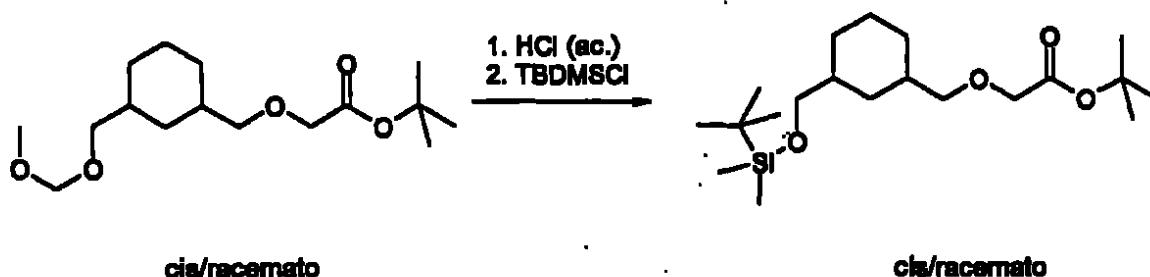


- Se disuelven 1,65 g de (cis-3-metoximetoximetilciclohexil)metanol y 5,1 g de
- 25 bromoacetato de terc-butilo en 20 ml de tolueno, y se añaden 1,50 g de

hidrogenosulfato de tetrabutylamonio. La suspensión se enfría a 10°C. Se añaden 20 ml de 50% NaOH a la suspensión. La mezcla se agita a 10°C durante 6 h y después la fase acuosa se separa y se extrae con metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. La cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 10/1 → 2/1) da 2,23 g de [cis-3-(metoximetoximetil)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo como un aceite incoloro.

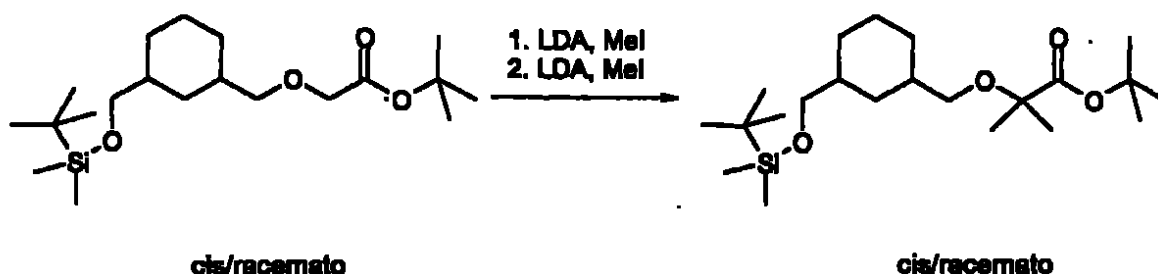
C₁₆H₃₀O₅ (302,41), MS(ESI): 320. 30 (M+H⁺).

10 [cis-3-(terc-Butildimetilsilaniloximetil)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo:



Se disuelven 1,9 g de [cis-3-(metoximetoximetil)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo en 10 ml de tetrahydrofurano, se añaden 5 ml de HCl conc. y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añaden 10 ml de solución sat. de NaCl, 10 ml de agua y 30 ml de metil terc-butil éter, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 3/1) da 600 mg de (cis-3-hidroximetilciclohexilmetoxi)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (TLC (heptano/acetato de etilo 2/1): R_f, material de partida = 0,68, R_f, producto = 0,18). Se disuelven 260 mg de éste en 5 ml de dimetilformamida, y se añaden 170 mg de cloruro de tercbutildimetilsililo. Después la solución se enfría a 0°C, y se añaden 160 mg de imidazol. La solución se agita a temperatura ambiente durante 15 h, y después se añaden 20 ml de solución sat. de NaCl, 10 ml de agua y 30 ml de metil terc-butil éter. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con solución sat. de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Esto da 350 mg de [cis-3-(terc-butildimetilsilaniloximetil)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo como un aceite incoloro. C₂₀H₄₀O₄Si (372,36); LCMS (ESI): 390,3 (M+NH₄⁺).

2-[cis-3-(terc-butildimetilsilaniloximetil)ciclohexilmetoxi]-2metilpropionato de terc-butilo:

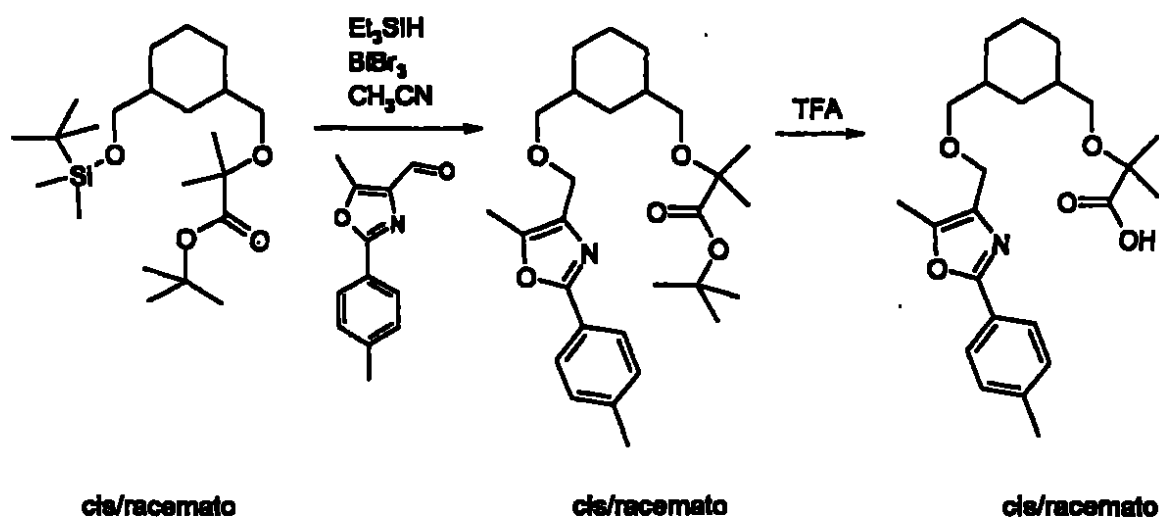


5

250 mg de [cis-3-(terc-butildimetilsilaniloximetil)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo se disuelven en 10 ml de tetrahidrofurano abs. y se enfría a -78°C (baño de hielo seco/acetona). Después se añaden gota a gota 1,70 ml de una solución 2M de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano/hexano. Inicialmente la solución se agita a -78°C durante 20 min y después se calienta a 0°C (baño de hielo), y se añaden 950 mg de yoduro de metilo. La solución se agita a 0°C durante 1 h. Se añaden 1 ml de solución sat. de NH_4Cl y 10 ml de agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El producto bruto se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano abs. y se enfría a -78°C (baño de hielo seco/acetona). Después se añaden gota a gota 1,70 ml de una solución 2M de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano/hexano. Inicialmente la solución se agita a -78°C durante 20 min y después se calienta a 0°C (baño de hielo), y se añaden 950 mg de yoduro de metilo. La solución se agita a 0°C durante 1 h. Se añaden 1 ml de solución sat. de NH_4Cl y 10 ml de agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. Esto da 220 mg de 2-[cis-3-(terc-butildimetilsilaniloximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo como un aceite amarillo claro. TLC (heptano/acetato de etilo 4/1): R_f , material de partida = 0,66, R_f , producto = 0,80.

25

Ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico:



5

Se añaden 50 mg de 2-[cis-3-(terc-butildimetilsilaniloximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo a una mezcla de 20 mg de BiBr₃ y 30 mg de HSiEt₃ en 0,5 ml de acetonitrilo. Se añaden gota a gota 38 mg de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-carbaldehído en 0,2 ml de acetonitrilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. El sólido negro resultante se separa por filtración y el filtrado se concentra y recoge en 1 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agita a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC. Esto da 3,4 mg de ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico como un aceite incoloro. C₂₄H₃₃NO₅ (415,24); MS(ES⁻): 414,25 (M-H⁺).

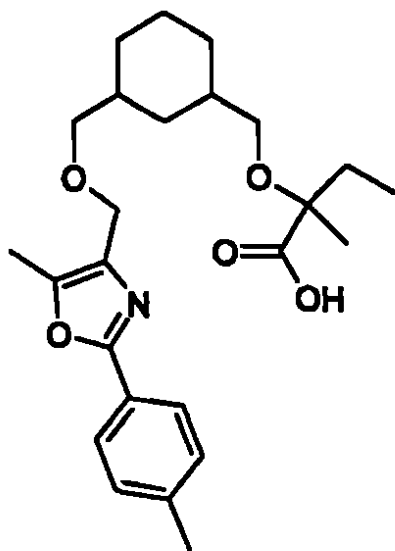
15

Ejemplo 56:

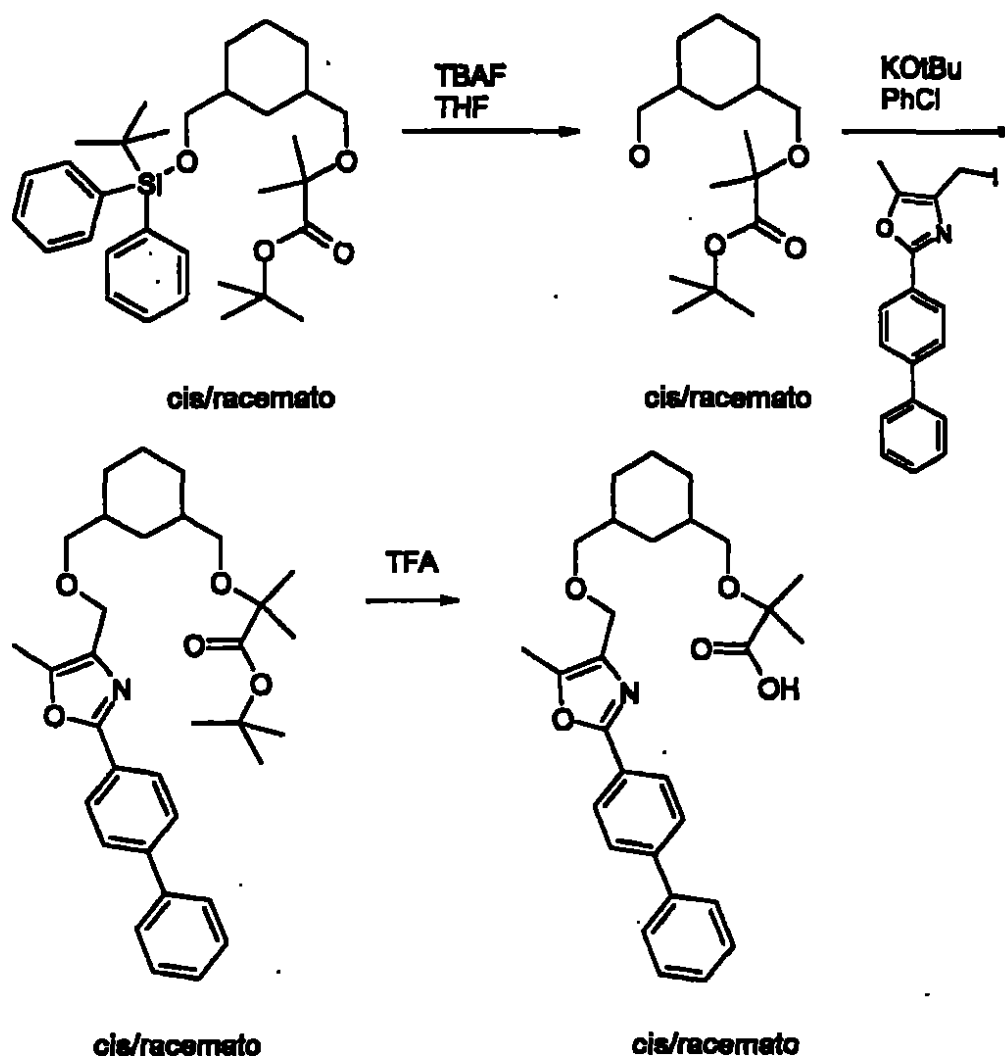
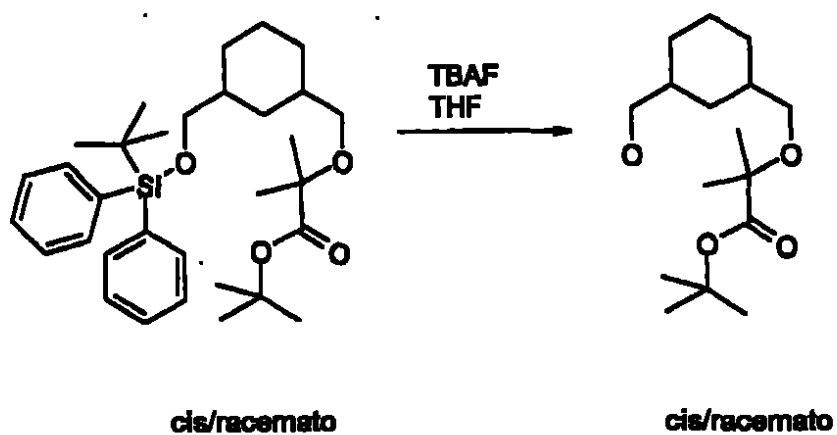
Análogamente al Ejemplo 55, [cis-3-(metoximetoximetil)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo, yoduro de metilo, yoduro de etilo y 5-metil-2-p-toliloxazol-4-carbaldehído dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoximetil)ciclohexilmetoxi]-3-metilbutírico. C₂₅H₃₅NO₅ (429,25); MS (ES⁻): 428,22 (M-H⁺).

20

128

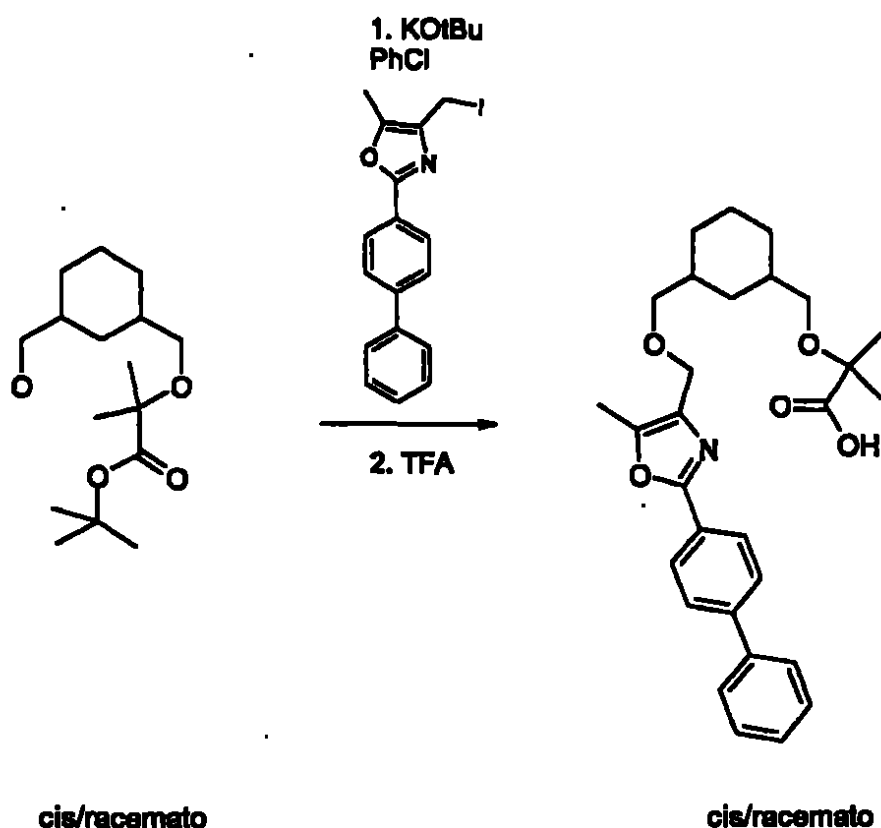


cis/mezcla diastereómera

Ejemplo 57:**5 2-[*cis*-3-Hidroximetilciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo**

En 85 ml de THF, se disuelven 4,5 g de 2-[cis-3-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo (sintetizado por analogía al 2-[cis-3-(terc-butildimetilsilaniloximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo del Ejemplo 55), se añaden 2,24 g de TBAF trihidratado y la mezcla se agita a 60°C durante 90 min, se añaden agua y MTBE, se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:1), lo que da 1,45 g de 2-[cis-3-hidroximetilciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo. C₁₆H₃₀O₄ (286,42), MS(ESI): 287 (MH⁺).

10 Ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-(4-bifenil)oxazol-4-ilmetoximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico



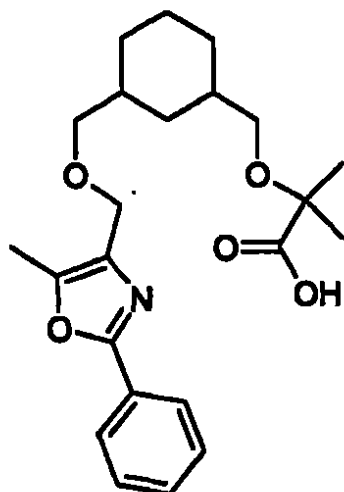
15 Se disuelven 50 mg de 2-[cis-3-hidroximetilciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo y 200 mg de 5-metil-2-(4-bifenil)oxazol-4-ilmetoxiyoduro de metilo en 2 ml de clorobenceno, y se añaden 59 mg de terc-butoxido de potasio. La suspensión se agita a RT durante 24 h, después se añaden 2,5 ml de TFA y la solución se agita a RT durante otras 24 h. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa, lo que da 20 mg de ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-

(4-bifenil)oxazol-4-ilmetoximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico.
(477,61), MS(ESI): 478 (MH+).

C₂₉H₃₅NO₅

Ejemplo 58:

- 5 Análogamente al Ejemplo 57, 2-[cis-3-hidroximetilciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo y cloruro de 5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoximetilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetoximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico. C₂₃H₃₁NO₅ (401,51); MS (ESI): 402 (MH+).



10

cis/racemato

Ejemplo 59:

- 15 Análogamente al Ejemplo 57, 2-[cis-3-hidroximetilciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo y cloruro de 5-metil-2-naftiloxazol-4-ilmetoximetilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-naftiloxazol-4-ilmetoximetil)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico. C₂₇H₃₃NO₅ (451,57); MS (ESI): 458 (MH+).