

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158675 B

(21) Patentansøgning nr.: 2268/83

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 F 7/08

(22) Indleveringsdag: 20 maj 1983

(41) Alm. tilgængelig: 25 nov 1983

(44) Fremlagt: 02 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 maj 1982 US 381591

(71) Ansøger: \*PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York, US

(72) Opfinder: Lawrence Sherman \*Melvin Jr.; US, Michael Ross \*Johnson; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

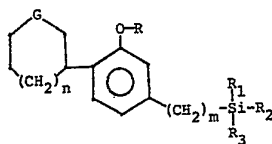
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af trialkylsiliciumholdige phenylcycloalkan-forbindelser eller farmaceutisk acceptable salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2268-83

Trialkylsiliciumholdige phenylcycloalkan-forbindelser med formelen:



hvor G er hydroxymethylen eller carbonyl, R er hydrogen eller alkanoyl med 1-7 carbonatomer, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er methyl eller ethyl, R<sub>3</sub> er alkyl med 5-7 carbonatomer, m er 0 eller 1, og n er 1, 2 eller 3, eller salte deraf fremstilles ved fjernelse af den phenolhydroxylbeskyttende gruppe fra en tilsvarende forbindelse, hvori R er erstattet af en sådan gruppe.

Foretrukne forbindelser er sådanne, hvori m er 0, n er 1, og G er hydroxymethylen, og også sådanne, hvori R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er methyl. Desuden foretrækkes forbindelser, hvori R er hydrogen eller acetyl. En særlig foretrukken forbindelse er Z-3-(4'-dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-hydroxyphenyl)cyclohexanol.

Disse forbindelser er nyttige som CNS-midler, herunder analgetica, beroligelsesmidler, sedativer, antikrampe-midler, antidiarrémidler, antiemetica og angstdæmpende midler.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte trialkylsiliciumholdige phenylcycloalkan-forbindelser med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller farmaceutisk acceptable salte deraf. Disse forbindelser er nyttige som CNS-midler, især som analgetica til behandling af pattedyr.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Der er et vedvarende behov for analgetiske midler til lettelse af et bredt niveau af smerte og ledsaget af et minimum af bivirkninger. Det mest almindeligt anvendte middel, acetylsalicylsyre, er ikke af nogen praktisk værdi til ophævelse af alvorlig smerte og er kendt for at udøve forskellige uønskede bivirkninger. Andre analgetica, såsom d-propoxyphen, codein og morphin, har tilbøjelighed til at skabe tilvænning. Det er derfor ønskeligt at finde forbindelser med forbedrede og kraftige analgetiske egenskaber.

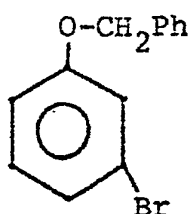
Dette opnås med de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med den almene formel I.

Foretrukne forbindelser med formlen I er sådanne, hvori m er 0, og n er 1. Der foretrækkes også forbindelser, hvori  $R_1$  og  $R_2$  er methyl. Yderligere foretrukne forbindelser er de, hvori R er hydrogen eller acetyl. En foretrukken forbindelse er Z-3-(4'-(dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-hydroxyphenyl)-cyclohexanol.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan anvendes i form af farmaceutiske præparater, og når forbindelserne indgives i en effektiv mængde til pattedyr, er de nyttige som CNS-midler, herunder analgetica, beroligelsesmidler, sedativer, antikrampemidler, anti-

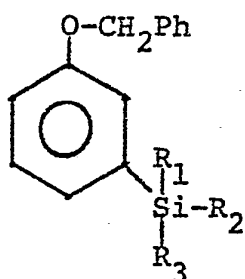
diarrémidler, antiemetica og angstdæmpende midler.

Et hensigtsmæssigt udgangsmateriale for den samlede syntese af de forbindelser med formlen I, hvori m er 0, er m-bromphenol. Bromphenol-hydroxygruppen beskyttes  
 5 f.eks. ved omsætning med benzylchlorid under basiske betingelser. Andre phenolbeskyttende grupper, såsom lavere alkylgrupper, f.eks. methyl eller ethyl, kan også anvendes. Den resulterende bromphenylbenzylether er kendt:



10 se Y.-H. Wu et al., Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, volume 5, side 752-762 (1962).

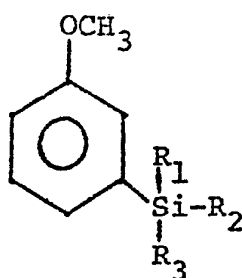
Bromphenoletheren omsættes med magnesium i et etheropløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran eller diethylether, under tilbage-  
 15 svaling til dannelselse af Grignard-reagenset. Grignard-reagenset omsættes på sin side in situ med en passende dialkyldichlorsilan ved fra omkring -10 til omkring 25 °C, fortrinsvis 0 °C, til dannelselse af den tilsvarende dialkylchlorsilylphenyl-benzylether. Den resulterende  
 20 chlorsilan omsættes derpå med et alkyl-Grignard-reagens i en ether, såsom tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran eller diethylether, ved fra -10 til 25 °C, fortrinsvis 0 °C, således at den resulterende trialkylsilan har de ønskede alkylgrupper:



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ , og  $R_3$  har den i krav 1 angivne betydning.

Den phenolbeskyttende benzylgruppe fraspaltes nu. Der kan anvendes en palladium på kul katalysator ved en hydrogeneringsreaktion i en alkohol, såsom ethanol, ved 10-40 °C, fortrinsvis 25 °C, til at fjerne benzylgruppen.

Den resulterende m-trialkylsilylphenols hydroxygruppe beskyttes ved dannelse af f.eks. en methylether:

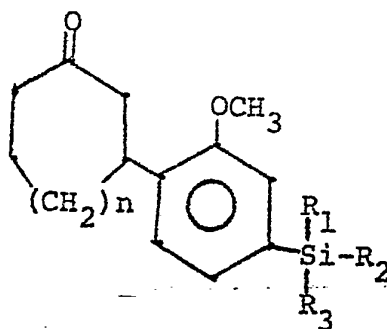


hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har den i krav 1 angivne betydning.

En hensigtsmæssig procedure er at anvende et aprotisk opløsningsmiddel under basiske betingelser, f.eks. dimethylformamid med natriumhydrid eller acetone med kaliumcarbonat, til dannelse af phenolatet ved fra -10 til 25 °C, fortrinsvis 0 °C. Phenolatet omsættes in situ ved 10 - 40 °C, fortrinsvis 25 °C, med et alkyleringsmiddel, såsom dimethylsulfat eller methyl-iodid.

En alternativ procedure til fremstilling af m-trialkylsilylanisolen er at begynde med m-bromanisol. Grignard-reagenset dannes i et etheropløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran eller diethylether, under tilbagesvaling og omsættes med en dialkyldichlorsilan in situ ved fra -10 til 25 °C, fortrinsvis 0 °C, til dannelse af den tilsvarende m-dialkylchlorsilylanisol, som på sin side omsættes med det passende alkyl-Grignard-reagens i et etheropløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran eller diethylether, ved fra -10 til 25 °C, fortrinsvis 0 °C, til dannelse af m-trialkylsilylanisolen.

m-Trialkylsilylanisolen omsættes med den passende  $\alpha$ - $\beta$ -umættede 6-, 7- eller 8-leddede cycloalkanon til opnåelse af den ønskede cycloalkanon-trialkylsilylanisol:



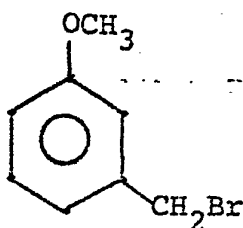
- 5 hvori  $n$  er 1, 2 eller 3, og  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har den i krav 1 angivne betydning. Forbindelser, hvori  $n$  er 1, foretrækkes. Disse additionsforbindelser kan fremstilles ved omsætning af trialikylsilylanisolen med et alkylolithium i nærvær af et che-  
lateringsmiddel, såsom N,N,N,N-tetraethylendiamin ved 10-  
10 50 °C, fortrinsvis 25 °C, efterfulgt af in situ reaktion med 1-alkynkobber-lithium-reagens ved fra -78 til -20 °C, fortrinsvis -78 °C, i et etheropløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran eller 2-methyltetrahydrofuran. Kobber-lithium-anisol-mellemproduktet omsættes in situ med den  
15  $\alpha$ , $\beta$ -umættede cycloalkanon ved fra -78 til -20 °C, fortrinsvis - 78 °C.

- Ketonen reduceres ved anvendelse af ethvert hensigtsmæssigt reduktionsmiddel, såsom natriumborhydrid, i alkoholiske opløsningsmidler, såsom methanol, ved fra -78  
20 til -20 °C, fortrinsvis -78 °C.

- Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan den phenolbeskyttende methylethergruppe nu fjernes med et lithiumalkylmercaptid, såsom lithium-n-propylmercaptid, i et polært, aprotisk opløsningsmiddel, såsom hexamethylphosphoramid, ved fra omkring 50 til omkring 150 °C, fortrinsvis 105 °C.  
25

Hvis man ønsker phenolesteren af en alkylcarboxylsyre med 1-7 carbonatomer, omsættes phenolen med det tilsvarende syreanhydrid i nærvær af en syreacceptor, såsom 4-N,N-dimethylaminopyridin, fortrinsvis ved fra -10 til 25 °C, især 0 °C, eller med det tilsvarende syrechlorid i nærvær af en syreacceptor, såsom natrium- eller kaliumcarbonat, fortrinsvis i et ikke-nucleofilt opløsningsmiddel til opnåelse af det ønskede phenolesterprodukt. Den foretrukne alkanoylgruppe har to carbonatomer, dvs. acetyl.

Hvis den ønskede forbindelse har en methylen gruppe indskudt mellem phenyl- og trialkylsilylgruppen er et passende udgangsmateriale for den samlede syntese:



som kan fremstilles ud fra 3-methoxybenzylalkohol (W.Q. Beard, Jr., et al., Journal of Organic Chemistry, Volume 26, side 2310 (1961)). Andre phenol-hydroxy-beskyttende grupper, såsom benzyl, som anvendtes til forbindelser uden en indskudt methylen gruppe, kan også anvendes i dette tilfælde. De samme almene syntese-sekvenser, som anvendtes med m-bromanisol som udgangsmaterialet, kan anvendes med m-brommethylanisol. Selvfølgelig kan også andre halogensubstituerede anisolere tjene som udgangsmaterialer.

Alkylgrupperne omkring siliciumatomet er  $R_1$  og  $R_2$ , som hver for sig er methyl eller ethyl, idet det foretrakkes, at både  $R_1$  og  $R_2$  er methyl, og  $R_3$ , som er alkyl med 5-7 carbonatomer, fortrinsvis 6.

Når R er hydrogen, kan der dannes phenoliske kation-salte. Farmaceutisk acceptable kationer inkluderer f.eks. lithium, natrium, kalium, calcium og magnesium.

- 5 De analgetiske egenskaber af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser bestemmes ved prøvninger under anvendelse af nociceptive stimuli.

Prøvning under anvendelse af termisk nociceptive stimuli

Analgetisk varm-plade-prøvning på mus

- 10 Den anvendte metode er modificeret efter Woolfe and MacDonald, J. Pharmacol. Exp. Ther., 80, 300-307 (1944). En kontrolleret varmestimulus påføres fødderne hos mus på en 3,2 mm tyk aluminiumplade. En 250 W infrarød reflektorvarmelampe anbringes neden under aluminiumpladen. En varmeregulator forbundet til 15 termistorer på pladens overside programmerer varmelampen til at holde en konstant temperatur på 57 °C. Hver mus sættes ned i en glascylinder (16,5 cm i diameter), der hviler på den varme plade, og tidtagningen begyndes, når dyrets fødder berører pladen. Musen iagttages 0,5 20 og 2 timer efter behandling med prøveforbindelsen for de første "spjættende" bevægelser af en eller begge bagfødder, eller indtil der er gået 10 sekunder uden sådanne bevægelser. Morphin har en  $MPE_{50} = 4 - 5,6$  mg/kg (s.c.).

- 25 Prøvning under anvendelse af kemisk nociceptive stimuli

Undertrykkelse af phenylbenzoquinon-induceret vridning

Grupper på 5 Carworth Farms CF-1 mus forbehandles subcutant eller oralt med saltvand, morphin, codein eller prøveforbindelsen. 20 minutter (hvis der er behandlet

subcutant) eller 50 minutter (hvis der er behandlet oralt) senere behandles hver gruppe med en intraperitoneal injektion af phenylbenzoquinon, en irritant, der vides at frembringe mavesammentrækninger. Musen iagttages i 5 minutter for forekomst eller fravær af vridning begyndende 5 minutter efter injektionen af irritanten. Der bestemmes  $MPE_{50}$ -værdier af middelforbehandlinger til blokering af vridning.

#### Prøvning under anvendelse af tryk-nociceptive stimuli

##### 10 Virkning på Haffner-haleklemme-proceduren

En modifikation af den procedure, der er beskrevet af Haffner, Experimentelle Prüfung Schmerzstillender Mittel, Deutsche Med. Wschr., 55, 731-732 (1929), anvendes til at bestemme virkningerne af prøveforbindelsen på aggressive angrebsreaktioner udløst af en haleklemnings-stimulus. Der anvendes albinohanrotter (50-60 g) af Charles River (Sprague-Dawley) CD stammen. Før middelbehandlingen og igen 0,5, 1, 2 og 3 timer efter behandling sættes en Johns Hopkins 6,35 cm "bulldog" klemme på roden af rottens hale. Endepunktet for hvert forsøg er klar angrebs- og bide-adfærd rettet mod den generende stimulus med latensen for angreb optegnet i sekunder. Klemmen fjernes efter 30 sekunder, hvis der endnu ikke er sket angreb, og latensen af svaret optegnes som 30 sekunder. Morphin er aktivt ved 17,8 mg/kg (i.p.).

#### Prøvning under anvendelse af elektrisk nociceptive stimuli

##### "Undvige-spring"-prøvning

30 En modifikation af den undvige-spring-procedure, som er beskrevet af Tenen, Psychopharmacologia, 12, 278-285,

(1968), anvendes til bestemmelse af smertetærskler. Der anvendes albinohanrotter (175-200 g) af Charles River (Sprague-Dawley) CD stammen. Før de modtager midlet, dyppes hver rottes fødder i en 20% glycerol/salt-

5 vands-opløsning. Dyrene anbringes derpå i et kammer og udsættes for en række 1-sekunds stød på fødderne, som gives med stigende intensitet med 30 sekunders intervaller. Disse intensiteter er 0,26, 0,39, 0,52, 0,78, 1,05, 1,31, 1,58, 1,86, 2,13, 2,42, 2,72

10 og 3,04 mA.

Hvert dyrs adfærd bedømmes for forekomsten af (a) undvigen, (b) piben og (c) spring eller hurtig fremad-bevægelse ved støddets start. Enkelte rækker af stigende stødintensiteter gives hver rotte lige før og

15 0,5, 2, 4 og 24 timer efter behandlingen med midlet.

Resultaterne af de ovenstående prøvninger optegnes som procent maksimalt mulig virkning (%MPE). %MPE for hver gruppe sammenlignes statistisk med %MPE af standard-værdierne og af kontrolværdierne før middelindtagelsen.

20 %MPE udregnes som følger:

$$\%MPE = \frac{\text{prøvningstid} - \text{kontroltid}}{\text{afbrydningstid} - \text{kontroltid}} \times 100$$

Når de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser anvendes som analgetica via oral eller parenteral indgivning, indgives de hensigtsmæssigt i præparatform. Sådanne præparater inkluderer en

25 farmaceutisk bærer valgt på basis af den valgte indgivningsvej og farmaceutisk standardpraksis. F.eks. kan de indgives i form af tabletter, piller, pulvere eller granulater indeholdende sådanne excipienter som stivelse, mælkesukker, visse typer ler osv. De kan ind-

30 gives i kapsler, i blandinger med de samme eller tilsvarende excipienter. De kan også indgives i form af orale suspensioner, opløsninger, emulsioner, sirupper og eliksirer, som kan indeholde aroma- og farvemidler. Til oral

indgivning af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er tabletter eller kapsler indeholdende fra omkring 0,01 til omkring 100 mg velegnede til de fleste anvendelser.

- 5 Lægen vil bestemme den dosering, som vil være mest egnet for en individuel patient, og den vil variere med den bestemte patients alder, vægt og reaktion og med indgivningsvejen. Imidlertid vil den analgetiske begyndelsesdosering hos voksne mennesker, der vejer
- 10 omkring 68 kg, almindeligvis være fra omkring 0,1 til omkring 750 mg pr. dag i enkelte eller opdelt doser. I mange tilfælde er det ikke nødvendigt at overskride 100 mg dagligt. Det foretrukne orale doseringsområde er fra omkring 1,0 til omkring 300 mg/dag; den fore-
- 15 trukne dosis er fra omkring 1,0 til omkring 50 mg/dag. Den foretrukne parenterale dosis er fra omkring 0,1 til omkring 100 mg/dag; det foretrukne område er fra omkring 0,1 til omkring 20 mg/dag.

- Den beroligende aktivitet af de ved fremgangsmåden
- 20 ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser bestemmes ved at indgive dem oralt til rotter i en dosis på fra omkring 0,01 til omkring 50 mg/kg kropsvægt og iagttage de efterfølgende sænkninger i spontan motorisk aktivitet. Det daglige doseringsområde hos pattedyr er fra
- 25 omkring 0,01 til omkring 100 mg.

- Antikrampe-aktivitet bestemmes ved at indgive prøveforbindelsen subcutant til schweiziske hanmus (Charles River) med en vægt på 14-24 g i et egnet medium. Musene anvendes i grupper på 5. Dagen før anvendelsen sultes
- 30 musene natten over, men gives fri adgang til vand. Behandlinger gives i volumener på 10 ml pr. kg via en 0,55 mm kanyler. Individuer behandles med prøveforbindel-

- sen efterfulgt en time senere af udsættelse for elektrokonvulsivt shock, 50 mA ved 60 Hz indgivet transcornealt. Der foretages samtidig kontrolforsøg, hvor musen kun indgives mediet som kontrolbehandling. Den
- 5 elektrokonvulsive shockbehandling frembringer toniske extensorkonvulsjoner hos alle kontrolmus med en latens på 1,5-3 sekunder. Beskyttelse noteres, når en mus ikke udviser nogen toniske extensorkonvulsjoner i 10 sekunder efter påføring af elektrokonvulsivt
- 10 shock.
- Angstdæpende aktivitet bestemmes på en måde, som ligner den til bedømmelse af antikrampe-aktivitet, undtagen at det krampefremkaldende middel, de udsættes for, er pentylentetrazol, 120 mg/kg indgivet intraperitonealt. Denne behandling frembringer kroniske kramper på mindre end 1 minut hos over 95% af de behandlede kontrolmus. Beskyttelse noteres, når latensen for krampe udsættes til mindst det dobbelte ved en forbehandling med midlet.
- 15
- 20 Sedativ/depressiv aktivitet bestemmes ved behandling af grupper på 6 mus subcutant med forskellige doser af prøvemidler. 30 og 60 minutter efter behandlingen anbringes musene på en roterende stang i 1 minut og bedømmes for deres adfærd på den roterende stang. Manglende evne hos musen til at ride på den roterende stang
- 25 tages som bevis for sedativ/depressiv aktivitet.
- De antiemetiske egenskaber hos de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan bestemmes på ubedøvede katte ifølge den procedure, som er beskrevet i Proceedings of the Society of Experimental
- 30 Biology and Medicine, volume 160, side 437-440 (1979). Antidiarré-anvendeligheden kan bestemmes ved en modifi-

kation af den procedure, som er beskrevet af Neimgeers et al. Modern Pharmacologytoxicology, van Bever et al. Eds., volume 7, side 68-73 (1976). I almindelighed er doseringsniveauerne og indgivningsvejene ved anvendelse af disse forbindelser som beroligelsesmidler, antikrampemidler, sedativer eller angstdæpende, antiemetiske eller antidiarré-midler parallelle med dem, som er anført for deres anvendelse som analgetiske midler.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal belyses nærmere ved de følgende eksempler. Infrarøde (IR) spektre blev målt i chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ) opløsninger, og diagnostiske absorptionsbånd er rapporteret i bølgetal ( $\text{cm}^{-1}$ ). Magnetiske protonkerneresonansspektre (p-NMR) blev målt ved 60 MHz for opløsninger i deuteriochloroform, og maksima-positioner er udtrykt i ppm nedad fra tetramethylsilan. Maksimumsformerne er angivet som følger: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, b = bredt. Massespektre (MS) eller højopløsnings-massespektre (HRMS) er rapporteret som positiv ionmasse pr. elektronladning (m/e) med molecularionen betegnet  $\text{M}^+$ .

#### EKSEMPEL 1

Z-3-(4'-(Dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-hydroxyphenyl)-cyclohexanol

Til en afgasset opløsning af 150 mg (0,432 mmol) Z-3-(4'-(dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-methoxyphenyl)cyclohexanol i hexamethylphosphoramid ved 25 °C sættes 2,16 ml 1M lithium-n-propylmercaptid i hexamethylphosphoramid. Reaktionsblandingen holdtes ved 105 °C i 1 time, og sættes derpå til 100 ml vandig puffer med pH 7 ved 25 °C. Den udslukte reaktionsblanding blev ekstrahe-

- ret med 300 ml diethylether. Etherekstrakten blev vasket tre gange med 200 ml vand, en gang med 200 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfri magnesiumsulfat og inddampet til en olie.
- 5 Olien blev rensed ved præparativ lagchromatografi på silicagel-plader (2 mm x 20 cm x 20 cm) under eluering med 50% diethylether/hexan, hvorved der efter krystallisation fra hexan blev opnået 100 mg (69%) af den i overskriften angivne forbindelse, smp.
- 10 93-95 °C.

p-NMR: 0,22 (s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,0 (bm, CH), 3,8 (bm, CH) og 6,8-7,2 (m, aromatisk H) ppm.

- Den i overskriften angivne forbindelse blev prøvet for undertrykkelse af phenylbenzoquinon-induceret
- 15 vridning som tidligere beskrevet. MPE<sub>50</sub> var 2,2 mg/kg, hvis forbindelsen blev indgivet subcutant, og 2,4 mg/kg, hvis den blev indgivet oralt.

EKSEMPEL 2

Z-3-(4'-(Dimethyl-n-hexylsilylmethyl)-2'-hydroxyphenyl)-  
cyclohexanol

5 Der kan anvendes samme procedurer og materialer som  
i eksempel 1, undtagen at udgangsmaterialet er Z-3-  
(4'-(dimethyl-n-hexylsilylmethyl)-2'-methoxyphenyl)-  
cyclohexanol i stedet for Z-3-(4'-(dimethyl-n-hexyl-  
silyl)-2'-methoxyphenyl)cyclohexanol.

EKSEMPEL 3

10 Z-3-(4'-(Dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-acetoxyphenyl)-  
cyclohexanol

Til en opløsning af 2,0 g Z-3-(4'-(dimethyl-n-hexyl-  
silyl)-2'-hydroxyphenyl)cyclohexanol i 10 ml dichlor-  
methan ved 0 °C sættes 0,73 g 4-N,N-dimethylamino-  
15 pyridin og 0,56 ml eddikesyreanhydrid. Reaktionsblan-  
dingen omrøres i 2 timer ved 0 °C og sættes derpå til  
200 ml diethylether og 50 ml 1N saltsyre. Den organiske  
fase vaskes med 100 ml mættet vandig natriumhydrogen-  
carbonatopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat  
20 og indampes til opnåelse af den i overskriften angivne  
forbindelse som en olie. Rensning kan, om nødvendigt,  
opnås ved omkrystallisation fra hexan/ether eller søjle-  
chromatografi på silicagel under eluering med diethyl-  
ether/hexan.

PRÆPARATION A1-Benzyl-oxy-3-(dimethyl-n-hexylsilyl)benzen

Til en tilbagesvalende opslæmning af 3,6 g (0,15 mol) magnesium i 100 ml tetrahydrofuran sættes langsomt en opløsning af 26,3 g (0,1 mol) 1-benzyl-oxy-3-brombenzen i 100 ml tetrahydrofuran. Efter tilsætningen fik reaktionsblandingen lov at afkøles til 25 °C. Det resulterende Grignard-reagens sættes i løbet af 30 minutter til 64,5 g (0,504 mol) dichlordimethylsilan ved 0 °C. Reaktionsblandingen fik lov at opvarmes til 25 °C, og overskuddet af dichlordimethylsilan og tetrahydrofuran blev fjernet i vakuum. Den resterende gel blev opløst i 100 ml tetrahydrofuran og afkølet til 0 °C. Til denne opløsning ved 0 °C sættes i løbet af 30 minutter 80 ml 2 M n-hexylmagnesiumbromid i diethylether, og reaktionsblandingen fik derefter lov at opvarmes til 25 °C. Reaktionen blev udsukt ved tilsætning til 1 liter mættet ammoniumchloridopløsning, og blandingen blev ekstraheret med 1 liter diethylether. Diethyletherekstrakten blev vasket to gange med 1 liter vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til en olie. Denne olie blev renset ved søjlechromatografi på 500 g silicagel under eluering med 3% diethylether/hexan, hvorved der blev opnået 28,4 g (87%) af den i overskriften angivne forbindelse som en olie.

p-NMR: 0,27 (s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,88 (m,  $\text{SiCH}_2$  og  $\text{CH}_3$ ), 1,28 (m,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 5,08 (s,  $\text{CH}_2$ ) og 6,9 - 7,4 (m, aromatisk H) ppm.

IR: ( $\text{CHCl}_3$ )  $1575 \text{ cm}^{-1}$ .

MS: m/e 326 ( $\text{M}^+$ ), 311, 241, 235, 227, 151, 135, 122 og 91.

PRÆPARATION B3-(Dimethyl-n-hexylsilyl)phenol

En blanding af 34,8 g (0,107 mol) 1-benzyloxy-3-(dimethyl-n-hexylsilyl)benzen, 2,0 g af en blanding af  
5 5% palladium på kul og vand i vægt/volumenforholdet 1:1 og 100 ml ethanol blev omrørt under 1 atm. hydrogen ved 25 °C, indtil hydrogenoptagelsen ophørte (efter optagelse af 2,5 liter). Reaktionsblandingen blev filtreret igennem "Supercel" med ethanol, og filtratet  
10 inddampet til et kvantitativt udbytte af den i overskriften angivne forbindelse som en olie.

p-NMR: 0,23 (s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,89 (m, SiCH<sub>2</sub> og CH<sub>2</sub>), 1,30 (m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 4,89 (bs, OH) og 6,75 - 7,38 (m, aromatisk H) ppm.

15 IR: (CHCl<sub>3</sub>) 3571, 3279 og 1580 cm<sup>-1</sup>.

MS: m/e 236 (M+), 221, 209, 200, 181, 151 og 137.

PRÆPARATION C3-(Dimethyl-n-hexylsilyl)-1-methoxybenzen

Til en opslæmning af 3,98 g (0,166 mol) natriumhydrid i  
20 50 ml dimethylformamid ved 0 °C sættes langsomt en opløsning af 26,1 g (0,111 mol) 3-(dimethyl-n-hexylsilyl)phenol i 50 ml dimethylformamid. Efter tilsætningen blev reaktionsblandingen omrørt i 1 time ved 25 °C og derpå afkølet til 0 °C. Til den afkølede reaktionsblanding sættes langsomt 20,9 g (0,166 mol) dimethylsulfat.  
25 Reaktionsblandingen blev omrørt i 2 timer ved 25 °C og derpå sat til 200 ml vand. Den udslukte reaktionsblanding blev ekstraheret med tre 100 ml portioner hexan.

Hexanekstrakten blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat og indampet til en olie. Denne olie blev renset ved søjlechromatografi på 500 g silicagel under eluering med 1% diethylether/hexan, hvorved der blev  
5 opnået 14,8 g (53%) af den i overskriften angivne forbindelse som en olie.

$^1\text{H-NMR}$ : 0,26 (s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,78 (m,  $\text{CH}_2$  og  $\text{CH}_3$ ), 1,20 (m,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 3,67 (s,  $\text{OCH}_3$ ) og 6,6 - 7,3 (m, aromatisk H) ppm.

10 IR: ( $\text{CHCl}_3$ ) 1600 og  $1574\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS: m/e 250,1776 (m+, beregnet for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{OSi}$ : 250,1746), 235, 166, 165 og 151.

#### PRÆPARATION D

15 3-[4'-(Dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-methoxyphenyl]-  
cyclohexanon

Til en opløsning af 2,00 g (8,0 mmol) 3-(dimethyl-n-hexylsilyl)-1-methoxybenzen og 1,32 ml (8,8 mmol) N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin i 8 ml diethylether ved  $25\text{ }^\circ\text{C}$  sættes 3,2 ml 2,5 M n-butyllithium i hexan.  
20 Reaktionsopløsningen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time og derpå afkølet til  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Til opløsningen ved  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  sættes 9,68 mmol 1-hexynylkobberlithium i 20 ml tetrahydrofuran. Den resulterende gule blanding blev omrørt i 5 minutter ved  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , og derpå tilsattes  
25 langsomt 768 mg (8,0 mmol) cyclohex-2-en-1-on. Reaktionsblandingen blev omrørt i 5 minutter længere ved  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  og derpå opvarmet til  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  og omrørt i 5 minutter. Reaktionsblandingen sættes til 500 ml mættet vandig ammoniumchloridopløsning indstillet til pH 9 med mættet vandig ammoniumhydroxidopløsning. Den udslukte reaktions-  
30

blanding blev ekstraheret fem gange med 500 ml diethylether. Diethyletherekstrakterne blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet til en olie. Den rå olie blev rensed ved søjlechromatografi på 200 g silicagel under eluering med 10% diethylether/hexan, hvorved der blev opnået 1,0 g (36%) af den i overskriften angivne forbindelse som en olie.

p-NMR: 0,22 (s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,80 (s,  $\text{OCH}_3$ ) og 6,9 - 7,2 (m, aromatisk H).

HRMS: m/e 346,2342 ( $\text{M}^+$ , beregnet for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ : 346,2319), 261 og 247.

#### PRÆPARATION E

Z-3-[4'-(Dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-methoxyphenyl]-cyclohexanol

Til en opløsning af 1,0 g (2,8 mmol) 3-[4'-(dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-methoxyphenyl]cyclohexanon i 10 ml methanol og 2 ml tetrahydrofuran ved  $-78^\circ\text{C}$  sættes 1,0 g (26,3 mmol) natriumborhydrid. Reaktionsblandingen blev omrørt i 30 minutter ved  $-78^\circ\text{C}$  og derpå sat til 500 ml mættet vandig natriumchloridopløsning og 350 ml diethylether. Diethyletherportionen blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til en olie. Den rå olie blev rensed ved søjlechromatografi på 200 g silicagel under eluering med 30-50% diethylether/hexan, hvorved der i rækkefølge blev elueret 35 mg (3%) E-3-(4-dimethyl-n-hexylsilyl-2-methoxyphenyl)cyclohexanol og 296 mg (30%) af den i overskriften angivne forbindelse som olier.

Overskriftforbindelse p-NMR: 0,23 (s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,75 (bm, CH), 3,80 (s,  $\text{OCH}_3$ ) og 6,9 - 7,3 (m, aromatisk H) ppm.

PRÆPARATION F3-(Dimethyl-n-hexylsilyl)methyl-1-methoxybenzen

Der kan anvendes samme materialer og procedurer som i præparation A, undtagen at udgangsmaterialet er 3-brom-methyl-1-methoxybenzen i stedet for 1-benzyloxy-3-brom-benzen.

PRÆPARATION G3-[4'-(Dimethyl-n-hexylsilyl)methyl-2'-methoxyphenyl]-cyclohexanon

Der kan anvendes samme materialer og procedurer som i præparation D, undtagen at udgangsmaterialet er 3-(dimethyl-n-hexylsilyl)methyl-1-methoxybenzen i stedet for 3-(dimethyl-n-hexylsilyl)-1-methoxybenzen.

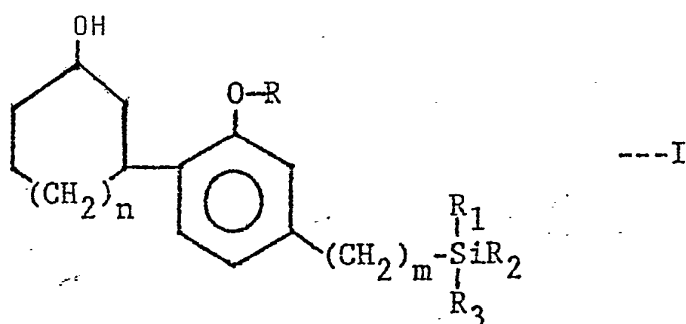
PRÆPARATION H

7-3-[4'-(Dimethyl-n-hexylsilyl)-methyl-2'-methoxyphenyl]-cyclohexanol

Der kan anvendes samme procedurer og materialer som i præparation E, undtagen at udgangsmaterialet er 3-[4'-(dimethyl-n-hexylsilyl)methyl-2'-methoxyphenyl]-cyclohexanon i stedet for 3-[4'-(dimethyl-n-hexylsilyl)-2'-methoxyphenyl]cyclohexanon.

## P a t e n t k r a v:

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af trialkylsiliciumholdige phenylcycloalkan-forbindelser med den almene formel



5 hvori

R betyder hydrogen eller alkanoyl med 1-7 carbonatomer,

$R_1$  og  $R_2$  betyder methyl eller ethyl,

$R_3$  betyder alkyl med 5-7 carbonatomer,

m er 0 eller 1, og

10 n er 1, 2 eller 3,

eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e-

t e g n e t ved, at en tilsvarende forbindelse, hvori

R er erstattet med en phenolhydroxylbeskyttende gruppe,

omsættes til fjernelse af den beskyttende gruppe og

15 dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori R er

hydrogen, hvorefter den dannede forbindelse, om ønsket, om-

sættes med et anhydrid af en syre med 1-7 carbonatomer

i nærvær af en syreacceptor eller med et syrechlorid

med 1-7 carbonatomer i nærvær af en syreacceptor til

20 dannelse af den tilsvarende forbindelse med formlen

I, hvori R er alkanoyl med 1-7 carbonatomer, eller,

om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt

salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den phenolhydroxylbeskyttende gruppe er methyl.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g -  
n e t ved, at den beskyttende gruppe fjernes ved  
5 omsætning med et lithiiumalkylmercaptid.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g -  
n e t ved, at lithiiumalkylmercaptidet er lithiium-  
n-propyl-mercaptid.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 3 eller 4, k e n d e -  
10 t e g n e t ved, at reaktionen gennemføres i et po-  
lært aprotisk opløsningsmiddel.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g -  
n e t ved, at opløsningsmidlet er hexamethylphosphor-  
amid.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 3 eller 4, k e n d e -  
15 t e g n e t ved, at reaktionen gennemføres ved en  
temperatur på fra omkring 50 til omkring 150 °C.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g -  
n e t ved, at temperaturen er 105 °C.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
20 n e t ved, at syreacceptoren for syreanhydridet er  
4-N,N-dimethylaminopyridin.
10. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at syreacceptoren for syrechloridet er na-  
25 trium- eller kaliumcarbonat.