

19



Octrooiraad
Nederland

11 192721

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8502439

22 Ingediend: 05.09.85

51 Int.Cl.⁶
A61K31/19, A61K7/40, C07C69/76,
C07C69/618, C07C57/50,
C07C233/11, C07C13/605,
C07C317/14, C07C63/74,
C07C69/708, C07C63/66, C07C65/28

30 Voorrang:
05.09.84 LU 0000085531
20.12.84 LU 0000085700

43 Ter inzage gelegd:
01.04.86 I.E. 86/07

44 Openbaargemaakt:
01.09.97 I.E. 97/09

47 Dagtekening:
06.01.98

45 Uitgegeven:
02.03.98 I.E. 98/03

73 Octrooihouder(s):
Société Anonyme dite: L' Oréal te Parijs,
Frankrijk (FR).

72 Uitvinder(s):
Gérard Lang te Saint-Gratien (FR)
Jean Maignan te Tremblay les Gonesse (FR)
Serge Restle te Aulnay-sous-Bois (FR)
Braham Shroot te Antibes (FR)

74 Gemachtigde:
Ir. L.C. de Bruijn c.s. te 2517 KZ Den Haag.

54 Benzonorborneenderivaten, werkwijzen voor het bereiden ervan alsmede geneeskundige en cosmetische preparaten, die dergelijke derivaten bevatten.

Benzonorborneenderivaten en geneeskundige preparaten en cosmetische preparaten, die deze derivaten bevatten

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe chemische verbindingen, dat wil zegen aan de benzeenring
 5 gesubstitueerde benzonorbornenen. De uitvinding heeft tevens betrekking op de aanwezigheid van de
 nieuwe verbindingen, hetzij in cosmetische preparaten, hetzij in geneeskundige preparaten die geschikt zijn
 voor de behandeling van huidaandoeningen, die verband houden met een stoornis van de keratinisatie
 (differentiatie-proliferatie), voor de behandeling van huidaandoeningen of andere aandoeningen met een
 inflammatoire en/of immuno-allergische component, bij de behandeling van degeneratieverschijnselen van
 10 het bindweefsel en van tumoren, bij de behandeling van reumatoïde psoriasis. Bovendien kunnen deze
 verbindingen worden toegepast op het gebied van de oogheelkunde, in het bijzonder bij de behandeling van
 aandoeningen van het hoornvlies.

De therapeutische werking van vitamine A in de vorm van het zuur, het aldehyd of de alcohol ervan is in
 de dermatologie algemeen bekend (vergelijk bijvoorbeeld de publicatie "EXPERIENTIA", deel 34, blz.
 15 1105-1119 (1978); deze werking bij de behandeling van huidwoekeringen, acne, psoriasis en soortgelijke
 aandoeningen zal in het onderstaande worden aangeduid met de algemene uitdrukking "werking van het
 retinoïde type".

Men heeft gevonden, dat producten die een structuur bezitten, die analoog is aan die van vitamine A,
 eveneens een werking van het retinoïde type hebben, maar dat het secundaire effect van het hypervitami-
 20 nose voor bepaalde verbindingen kan worden vermenigvuldigd met een veel kleinere faktor dan de
 vermenigvuldigingsfactor van het beoogde retinoïde effect (vergelijk "EUR. J. MED.; CHEM.-CHIMICA
 THERAPEUTICA, januari-februari 1980, 15, nr. 1, blz. 9-15); zo beschrijven de Franse octrooiaanvragen
 2.422.620 en 2.529.458 nieuwe derivaten van stilbeen en van methylstyryl-naftaleen die aan de kern,
 waaraan een onverzadigde substituerende kern is gehecht, een bepaald aantal methylgroepen bevatten,
 25 want uit uitgevoerd onderzoek is gebleken dat de vermeerdering van de methylgroepen de therapeutische
 doelmatigheid lijkt te verbeteren (zie de bovengenoemde publicatie in "EUR. J. MED. CHEM.).

Het benzonorborneen en bepaalde derivaten daarvan zijn reeds bekend (vergelijk J. ORG. CHEM., 32,
 blz. 893-901 (1967) en J. AM. CHEM. SOC., 87 : 21, blz. 4794-4804 (1965), maar er is nog nooit
 aangetoond dat deze derivaten van benzonorborneen een retinoïde werking kunnen hebben. Wel is
 30 aangegeven, dat bepaalde norborneenderivaten een retinoïde werking zouden kunnen hebben (vergelijk de
 publicatie in J. MED. CHEM. 1980, 23, blz. 1013-1022 en 1981, 24, blz. 1214-1223). Wetend dat het nodig
 zou zijn het aantal methylsubstituenten aan deze kern te vergroten, heeft de deskundige bij het zoeken naar
 het verbeteren van de therapeutische doelmatigheid zich echter afgewend van de benzonorborneenderiva-
 ten. Verrassenderwijs is echter volgens de uitvinding gebleken, dat bepaalde derivaten van benzonorborn-
 35 een een bijzonder interessante werking van het retinoïde type bezitten.

Het Europees octrooschrift 0.021.339 heeft betrekking op suikeresters die een rest met de formule A
 kunnen bevatten. De beschreven suikeresters zijn onder andere te gebruiken voor de behandeling van
 acne, psoriasis en dermatosen. Ze bevatten echter geen benzonorborneenkern.

Uit de niet-voorgepubliceerde internationale octrooiaanvraag WO-A-85/00806 zijn benzonorborneenderi-
 40 vaten met de algemene formule 1 bekend, waarin R' en R₃ H of een methylgroep voorstellen, R₁ en R₄ H
 voorstellen en R'' een rest met de formule 3 voorstelt, waarin A₃-COR₇ voorstelt waarbij R₇ OH of een
 alkoxigroep voorstelt.

Derhalve heeft de uitvinding betrekking op een nieuw industrieel product omvattende een nieuwe
 chemische verbinding met werking van het retinoïde type, die is afgeleid van het benzonorborneen met de
 45 algemene formule 1, waarin: R₁, R₃ en R₄ onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een alkylrest met
 1-8 C-atomen, een alkoxirest met 1-8 C-atomen, een halogeenatoom, een acyloxirest met 1-8 C-atomen of
 een hydroxylgroep voorstellen. R' een waterstofatoom of een alkylrest met 1-6 koolstofatomen voorstelt, en
 R'' een onverzadigde groep voorstelt, namelijk

1) ofwel een polyeenketen met de formule 2, waarin de groep A₂ een groep COR₇ voorstelt, waarin R₇ een
 50 alkoxirest met 1-6 C-atomen, een benzyloxirest of een aminorest NR₁₀R₁₁ voorstelt, waarin R₁₀ een al dan
 niet met OH gesubstitueerde, rechte of vertakte alkylrest met 1-6 C-atomen voorstelt en R₁₁ H voorstelt of
 dezelfde betekenis heeft als R₁₀ en de overeenkomstige carbonzuurzouten:

2) ofwel een benzeenkern met de formule 3, waarin A₃ een waterstofatoom, een alkylrest met 1-6
 C-atomen, een groep COR₇ waarin R₇ een alkoxirest met 1-6 C-atomen of OH voorstelt of alkylsulfonyl-
 55 SO₂R₅, waarin R₅ een alkylrest met 1-6 C-atomen voorstelt, onder voorwaarde dat wanneer R' = H of een
 methylgroep voorstelt, waarbij R₁ = R₄ = H en R₃ H of een methylgroep betekent, R'' geen rest met de
 formule 3 kan voorstellen, waarin A₃-COR₇ voorstelt, waarin R₇ OH of alkoxi voorstelt.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op zouten en isomeren van verbindingen met de formule 1.

Wanneer de substituent A_2 of A_3 de groep COR_7 voorstelt en wanneer R_7 een alkoxinest met 1–6 koolstofatomen is, verdient het de voorkeur dat R_7 de rest OR_8 is, waarbij R_8 wordt gekozen uit de groep die wordt gevormd door de methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert.butyl- en hexylresten.

5 Wanneer de substituent A_3 de groep COR_7 voorstelt en R_7 een hydroxylgroep voorstelt, kan deze hydroxylgroep met voordeel in de zoutvorm worden gebracht. De uitvinding betreft derhalve eveneens zouten van de verbindingen met de formule 1, bijvoorbeeld zink-, aard-alkalimetaal- of alkalimetaalzouten of zouten van organische aminen, bijvoorbeeld triëthanolamine.

10 Wanneer de substituent A_2 de groep COR_7 voorstelt en R_7 een benzyloxirest voorstelt, kan de benzyrest van R_7 met voordeel overeenkomen met de formule 5, waarin de symbolen R_9 en R_{13} dezelfde betekenis bezitten als bij de formule 4.

Wanneer de substituent A_2 de groep COR_7 voorstelt en R_7 een amine met de formule $NR_{10}R_{11}$ voorstelt, kan R_{10} een rechte of vertakte alkylrest met 1–6 C-atomen, die al dan niet met een of meer hydroxylgroepen is gesubstitueerd, voorstellen, en kan $R_{11}H$ voorstellen of dezelfde betekenis als R_{10} hebben.

15 Wanneer R'' een polyeenrest met de formule 2 voorstelt en wanneer met het koolstofatoom, waaraan zich de substituent A_2 bevindt, nummert met 2, het koolstofatoom waaraan zich de methylsubstituent bevindt, met 3 en het volgende koolstofatoom, dat grenst aan het laatste van de keten, met 4, dan kunnen de structuren met betrekking tot de koolstofatomen 2 en 4 2-E, 4-E of 2-Z, 4-Z of 2-E, 4-Z ofwel 2-Z, 4-E zijn. In het algemeen kunnen de verbindingen met de formule 1 volgens de uitvinding een trans-structuur
20 (structuur E) of een cis-structuur (structuur Z) bezitten; de uitvinding betreft alle isomeren alsmede de optische isomeren. Overigens kan worden opgemerkt, dat wanneer deze producten worden blootgesteld aan licht, er een omzetting kan plaatsvinden in een isomeer van een ander type.

Als voorkeursverbindingen volgens de uitvinding kunnen de verbindingen met de formule 1a worden genoemd, waarin R_1 , R_3 en R_4 de boven gedefinieerde betekenissen bezitten, R' een waterstofatoom of een
25 methylgroep voorstelt, waarbij R'' de keten met de formule 2 voorstelt, waarin A_2 de rest $-COR_7$ voorstelt, waarbij R_7 een alkoxirest met 1–6 C-atomen of een aminorest $NR_{10}R_{11}$ voorstelt, alsmede de isomeren en overeenkomstige zuur-zouten ervan, waarbij R_{10} een al dan niet door OH gesubstitueerde, rechte of vertakte alkylrest voorstelt en $R_{11}H$ voorstelt of dezelfde betekenis heeft als R_{10} .

Bij werkwijzen voor de bereiding van de nieuwe verbindingen met de formule 1 kan als uitgangs-
30 verbinding een 2-acylbenzonorborneen met de formule 7 gebruikt worden, waarin de symbolen R_1 , R_3 , R_4 en R' de boven gedefinieerde betekenissen bezitten, waarbij R' geen waterstofatoom of een methylrest kan voorstellen, wanneer $R_1 = R_4 = H$, waarbij R_3 een waterstofatoom of een methylgroep voorstelt.

Afhankelijk van de aard van de substituenten kan de verbinding met de formule 7 op verschillende wijzen worden verkregen, zoals in het onderstaande zal worden aangegeven.

35 Volgens een eerste werkwijze voor de bereiding van verbindingen volgens de uitvinding wordt de verbinding met formule 7 direct omgezet met dialkylfosfonaat met de formule 8, waarin R_{12} een alkylrest met 1–6 C-atomen voorstelt, of met een trifenyfosfoniumzout met de formule 9, waarbij in de formules 8 en 9 R'' de boven gedefinieerde betekenis bezit en $X\ominus$ een halogenide voorstelt.

Volgens een tweede werkwijze verkrijgt men in een eerste trap de verbinding met de formule 7 en
40 reduceert men deze in een tweede trap met natriumboorhydride tot een secundaire alcohol met de formule 10, in een derde trap zet men de verbinding met de formule 10, door inwerking van de fosfortribromide, om in een bromide met de formule 11, in een vierde trap laat men op de verbinding met de formule 11 trifenyfosfine inwerken, waarbij het trifenyfosfoniumbromide met de formule 12 wordt verkregen, in een
45 vijfde trap laat men de verbinding met de formule 12 inwerken op een aldehyd met de formule $R''-CHO$, waarbij de verbinding met de formule 1 wordt verkregen, waarbij in deze formules R' , R'' , R_1 , R_3 en R_4 de boven gedefinieerde betekenissen bezitten.

Van de aldehyden, die kunnen worden toegepast, kan het methyl-4-formylbenzooat worden genoemd, dat in de handel verkrijgbaar is.

Men kan als aldehyd eveneens bijvoorbeeld ethyl-5-formyl-3-methyl-2,4-pentadiënoaat gebruiken, dat in
50 twee trappen wordt gesynthetiseerd, zoals wordt aangegeven in de bovengenoemde publicatie EXPERIEN-
TIA 1978, 34, blz. 1105–1119 (zie ook CHEMICAL ABSTRACTS 57, 2056 b en 58, 10066 e); bij deze werkwijze laat men pyruvaldehyd-dimethylacetaal en triëthylfosfonoacetaat, wat beide in de handel verkrijgbare producten zijn, bij aanwezigheid van natriumhydride in tetra-hydrofuran reageren. Zo verkrijgt men een onverzadigde ester, die men condenseert met vinyl-ethylether bij aanwezigheid van boortrifluorethe-
55 raat; het condensatieproduct wordt vervolgens gehydrolyseerd met fosforzuur en het verkregen aldehyd wordt gezuiverd door herkristallisatie.

Er dient te worden opgemerkt, dat de twee bereidingswijzen van het product met de formule 1, dat wil

zeggen de twee boven beschreven bereidingswijzen, niet equivalent zijn en afhankelijk van de aard van de substituenten moeten worden gekozen.

Voor het verkrijgen van de verbindingen met de formule 7, die dienen als uitgangsmaterialen bij de twee bovenbeschreven bereidingswijzen, kan men volgens een eerste variant in een eerste trap een benzonorborneen met de formule 6 bereiden, waarbij R_1 , R_3 en R_4 de boven gedefinieerde betekenis bezitten; in een tweede trap acyleert men de verbinding met de formule 6 met een acylchloride $R'COCl$ bij aanwezigheid van aluminiumchloride, waarbij het 2-acylbenzonorborneen met de formule 7 wordt verkregen, waarbij R' de boven gedefinieerde betekenis bezit.

Volgens een andere variant voert men in een eerste stap de acylering uit met een chloride of zuuranhydride, waardoor de groep $R'-CO-$ in de benzonorborneenkern wordt ingevoerd en vervolgens voert men in een tweede trap de substituenten R_1 , R_3 en R_4 in, waarbij R' , R_1 , R_3 en R_4 de boven gedefinieerde betekenissen bezitten.

Het kiezen tussen de twee bovengenoemde varianten voor het verkrijgen van de verbinding met de formule 7 wordt afhankelijk van de aard van de substituenten gemaakt.

Volgens een derde variant, die eveneens toepasbaar is wanneer de aard van de substituenten dit toelaat, wordt de verbinding met de formule 7 verkregen door in een eerste stap de cyclo-additie uit te voeren van een benzyn met de formule 13 met cyclopentadien, waarbij R_3 de boven gedefinieerde betekenis bezit; in een tweede trap wordt het aldus verkregen benzonorbornadieen met de formule 14 gereduceerd tot het benzonorborneen met de formule 15, in een derde trap acyleert men de verbinding met de formule 15 met een acylchloride $R'COCl$ bij aanwezigheid van aluminiumchloride, waarbij de verbinding met de formule 7 wordt verkregen, waarbij R' de boven gedefinieerde betekenis bezit.

Hieronder worden op meer uitgebreide wijze de bereidingswijzen van bepaalde verbindingen met de formule 7 nader besproken.

25 Eerste voorbeeld van de bereiding van verbindingen met de formule 7

Synthese van verbindingen met de formule 7, waarbij $R_1 = R_4 = H$; $R_3 = C_1-C_8$ alkyl en $R' = C_1-C_6$ alkyl.

Als uitgangspunt gebruikt men niet-gesubstitueerd 2-acylbenzonorborneen met de formule 16, waarin R'' wordt gedefinieerd door het feit dat $R_3 = R'' -CH_2$. Men verkrijgt met name de 2-acylbenzonorbornenen met de formule 16 volgens de volgende werkwijze:

a) voor het verkrijgen van het benzonorbornadieen met de formule 17 laat men vers gedestilleerd cyclopentadien reageren met het benzyn met de formule 18.

Het benzyn met de formule 18 wordt ofwel bereid uit het 2-aminobenzoëzuur met de formule 19, dat men behandelt met isoamylnitriet, ofwel uit de organomagnesiumverbinding van het 2-broom-fluorbenzeen met de formule 20.

b) het benzonorbornadieen met de formule 17 wordt gezuiverd door destillatie en vervolgens gereduceerd door hydrogenering bij aanwezigheid van palladium-op-kool, welke reductie het verkrijgen van het benzonorborneen met de formule 21 mogelijk maakt.

c) het benzonorborneen met de formule 21 wordt geacyleerd door een omzetting volgens Friedel-Craft met acylchloride bij aanwezigheid van aluminiumchloride; deze acylering is selectief voor de β -plaats en men verkrijgt het beoogde 2-acyl-benzonorborneen met de formule 16, dat dient als uitgangsmateriaal voor de werkwijze van de uitvinding.

Men ontwerpt de verbinding met de formule 16 aan een reductie volgens Wolff-Kishner, waarbij het 2-alkyl-benzonorborneen met de formule 22 wordt verkregen.

De verbinding met de formule 22 wordt vervolgens door een omzetting volgens Friedel-Craft met acylchloride $R'COCl$ bij aanwezigheid van aluminiumchloride geacyleerd, waarbij het 2-acyl-3-alkylbenzonorborneen met de formule 23 wordt verkregen.

Tweede voorbeeld van de bereiding van verbindingen met de formule 7

Synthese van verbindingen met de formule 7, waarbij R_1 en/of $R_4 = Br$; $R_3 = C_1-C_8$ alkyl of H ; en $R' = C_1-C_6$ alkyl.

Men gebruikt de eerder bereide verbindingen met de formule 23 of 16 en men behandelt deze direct met een of twee equivalenten broom bij aanwezigheid van aluminiumbromide; zo verkrijgt men het enkel- of twee-voudig gebromeerde, eventueel op plaats 3 gealkyleerde 2-acyl-benzonorborneen met de formule 24.

55 Derde voorbeeld van de bereiding van verbindingen met de formule 7

Synthese van de verbindingen met de formule 7, waarin $R_1 = R_4 = C_1-C_8$ alkoxi en $R_3 = H$ of C_1-C_8 alkyl.

Als uitgangspunt gebruikt men het 1,4-dihydroxi-benzonorboreen met de formule 25.

Dit in de handel verkrijgbare product wordt in basisch milieu onderworpen aan een alkylering met een alkyhalogenide $R''X$, waarbij X een halogeenatoom voorstelt en R'' wordt gedefinieerd door het feit dat $R_1 = R_4 = OR''$. Zo verkrijgt men een 1,4-dialkoxibenzonorboreen met de formule 26.

- 5 De verbinding met de formule 26 wordt vervolgens geacyleerd met een acylchloride $R''COC1$ bij aanwezigheid van aluminiumchloride, waarbij een 2-acyl-1,4-dialkoxibenzonorboreen met de formule 27 wordt verkregen, waarin R' de bij de formule 1 aangegeven betekenissen bezit.

- 10 Verder kan worden opgemerkt, dat men de verbinding met de formule 27 kan gebruiken voor het bereiden van de verbindingen met de formule 1 door deze direct te condenseren met de verbindingen met de formule 8 of 9, dat wil zeggen door het toepassen van de eerste bereidingswijze volgens de uitvinding.

Vierde voorbeeld van de bereiding van verbindingen met de formule 7

Synthese van de verbindingen met de formule 7, waarbij $R_1 = R_4 = C_1-C_8$ alkoxi en $R_3 = C_1-C_8$ alkyl.

- 15 Als uitgangspunt gebruikt men de verbinding met de formule 27. De acylgroep van de verbinding met de formule 27 wordt gereduceerd tot de overeenkomstige alkylgroep, waarbij de verbinding met de formule 28 wordt verkregen.

Het drievoudig gesubstitueerde benzonorboreen met de formule 28 wordt geacyleerd met acylchloride $R''COC1$ bij aanwezigheid van aluminiumchloride, waarbij een 2-acyl-3-alkyl-1,4-dialkoxibenzonorboreen met de formule 7 wordt verkregen, waarbij R' is gedefinieerd door het feit dat $R_3 = CH_2R'$.

- 20 Volgens de uitvinding werd gevonden, dat de verbindingen met de formule 1 een werking van het retinoïde type hebben en bijzonder goed geschikt zijn voor de behandeling van huidaandoeningen, die verband houden met een storing van de keratinisatie (differentiatie-proliferatie) alsmede huidaandoeningen, of andere aandoeningen, met een inflammatoire en/of immuno-allergene component, met name voor het behandelen van gewone acne, acne waarbij comedones optreden of polymorfe acne, door ouderdom en/of
25 zon ontstane acne, door geneesmiddelen of beroepsomstandigheden ontstane acne, uitgebreide en/of ernstige vormen van psoriasis en andere stoornissen van de keratinisatie, met name ichtyoses en ichtyosiforme aandoeningen, de ziekte van Darier, palmo-plantaire keratodermieën, leucoplasieën en leucoplastiforme aandoeningen, vlakke lichen alsmede alle goedaardige of kwaadaardige, ernstige of
30 uitgebreide proliferaties van de huid; ze zijn eveneens werkzaam tegen reumatoïde psoriasis; ze kunnen worden aanbevolen bij bulleuze, dystrofische epidermolyses en bij de moleculaire pathologie van het collageen, ze zijn ook geïndiceerd bij carcinomen, die door UV veroorzaakt zijn (solare carcinogenese), bij verruciforme epidermodysplasie en verwante vormen daarvan. Ze kunnen ook worden toegepast op het gebied van de oogheelkunde en met name op het gebied van aandoeningen van het hoornvlies. Derhalve heeft de uitvinding tevens betrekking op farmaceutische preparaten, die de verbindingen met de formule 1
35 bevatten.

De verbindingen volgens de uitvinding bezitten een goede activiteit bij de proef van de remming van het ornitine-decarboxylase (ODC) na inductie door "tape stripping" bij de naakte rat (Dermatologica 169 nr. 4 (1984) "A Rapid and Simple Test System for the Evaluation of the Inhibitory Activity of Tropical Retinoïds on Cellotape Stripping Induced ODC Activity in the Hairless Rat" M. BOUCLIER c.s... Deze test is geaccepteerd als maat voor de werking van retinoïden bij cellulaire proliferatieverschijnselen.

De verbindingen volgens de uitvinding bezitten eveneens een activiteit bij de differentiatietest van embryonale teratocarcinoomcellen van muizen (F9-cellen): Cancer Research 43, blz. 5268 (1983).

- De verbindingen volgens de uitvinding bezitten een voortreffelijke comedolytische activiteit bij de test op de Rhino-muis, die wordt beschreven door BONNE c.s. in International Journal of Cosmetic Science 3, 23-28 (1981). Dit experiment wordt uitgevoerd op de huid van de bovengenoemde "Hairless Rhino"-muis als model voor het screenen van comedolytische middelen door VAN SCOTT (1972), en is gebaseerd op het histologische beeld.

- De uitvinding heeft derhalve eveneens betrekking op een nieuw geneeskundig preparaat, dat met name bedoeld is voor de behandeling van de bovengenoemde aandoeningen, en is gekenmerkt doordat dit in een
50 farmaceutisch aanvaardbare drager ten minste een verbinding met de formule 1 en/of van de isomeren daarvan en/of een van de zouten daarvan bevat.

- Wanneer de verbindingen volgens de uitvinding worden aangewend door plaatselijke toepassing, wordt waargenomen dat ze een goede activiteit bezitten over een zeer groot verdunningsgebied; men kan in het bijzonder concentraties van werkzame verbinding(en) van 0,0005-2 gew.% gebruiken. Overigens is het
55 mogelijk grotere concentraties te gebruiken, wanneer dit noodzakelijk is voor een speciale therapeutische toepassing, maar de voorkeursconcentraties aan werkzame stof liggen tussen 0,002 en 1 gew.%.

De voor plaatselijke toepassing geschikte preparaten verkeren met voordeel in de vorm van zalven,

pommades, tincturen, cremes, emulsies, oplossingen, lotions, sprays, poeders, gelen, suspensies, "timbres" of doordrenkte kussentjes. De verbindingen volgens de uitvinding worden gemengd met inerte, niet-toxische, in het algemeen vloeibare of pastaachtige dragers, die geschikt zijn voor de plaatselijke behandeling.

De verbindingen met de formule 1 kunnen ook langs orale weg worden toegepast. Bij orale toepassing worden de verbindingen met de formule 1 in een hoeveelheid van ongeveer 2 µg tot ongeveer 2 mg per dag en per kg lichaamsgewicht toegediend; een te hoge dosering kan zich manifesteren in de vorm van een hypervitaminose A, die aan de symptomen daarvan kan worden herkend, en er kan een hepatische toxiciteit optreden, die een biologische controle van de leverfunctie nodig maakt. De noodzakelijke dosis kan in een of meer giften worden toegediend. Bij de toediening langs orale weg zijn de geschikte vormen bijvoorbeeld tabletten, capsules, dragees, siropen, suspensies, oplossingen, poeders, granulaten, emulsies; een toedieningswijze die de voorkeur verdient bestaat uit het toepassen van capsules, die ongeveer 0,1-1 mg werkzame stof(fen) bevatten.

De verbindingen met de formule 1 kunnen eveneens langs parenterale weg worden toegediend in de vorm van oplossingen of suspensies voor intraveneuze of intramusculaire injecties of infusies. In dit geval dient men de verbindingen met de formule 1 met voordeel in een hoeveelheid van ongeveer 2 µg tot ongeveer 2 mg per dag en per kg lichaamsgewicht toe; in het algemeen wordt de parenterale toediening uitgevoerd met een hoeveelheid van 0,01 mg tot 1 mg werkzame stof(fen) per ml.

Wanneer de verbindingen volgens de uitvinding langs oculaire weg worden toegediend, verkeren ze met voordeel in de vorm van oplossingen of poeders voor het bereiden van oogvloeistoffen.

De farmaceutisch aanvaardbare drager kan, afhankelijk van de gebruikte vormen, bijvoorbeeld bevatten: water, gelatine, lactose, zetmeel, talk, vaseline, arabische gom, polyalkyleenglycolen, magnesiumstearaat. De tabletten, poeders, granulaten, dragees of capsules kunnen bindmiddelen, vulstoffen en poedervormige dragers bevatten; de cremes, oplossingen, suspensies, emulsies of siropen, kunnen verdunningsmiddelen, oplosmiddelen en verdikkingsmiddelen bevatten.

De verbindingen met de formule 1 volgens de uitvinding, de isomeren en zouten ervan kunnen eveneens op cosmetisch gebied worden toegepast, in het bijzonder op het gebied van lichaams- en haarverzorging en met name bij de behandeling van acne, seborroe, als haargroeimiddel, voor het tegengaan van haaruitval, voor het tegengaan van het vette uiterlijk van de huid of van de haren, of voor het behandelen van fysiologisch droge huidtypen. Ze hebben ook een genezende en preventieve werking tegen de nadelige effecten van de zon.

De onderhavige uitvinding heeft dus eveneens betrekking op een cosmetisch preparaat, dat in een cosmetisch aanvaardbare drager ten minste een verbinding met de formule 1, een van de zouten of een van de isomeren ervan bevat, waarbij dit preparaat met name in de vorm van een lotion, gel, creme, zeep of shampoo verkeert.

De concentratie van de verbinding(en) met de formule 1 in deze cosmetische preparaten ligt tussen 0,0005 en 2 gew.% en bij voorkeur tussen 0,01 en 1 gew.%, betrokken op het totale gewicht van het preparaat.

Bij de behandeling van de bovengenoemde stoornissen berust de werking van de verbindingen met de formule 1, die in de preparaten volgens de uitvinding worden toegepast, op het doen toenemen van de epitheliale folliculaire productie van niet-hechtende cellen, waardoor de inhoud van het acne-comedo wordt losgemaakt en uitgedreven. Deze verbindingen verminderen de grootte van de talgklieren en gaan voor een deel de afscheiding van sebum tegen.

De preparaten volgens de uitvinding kunnen inerte toevoegsels of ook farmacodynamisch of cosmetisch werkzame toevoegsels bevatten en in het bijzonder:

- hydraterende middelen, zoals thiamorfoline en derivaten ervan of ureum;
- middelen voor het tegengaan van seborroe of acne, zoals de middelen, die zijn beschreven in de Franse octrooischriften 1.472.021, 1.505.874, 1.560.250, 2.002.461, 2.035.799, 2.011.940, 2.060.407, 2.126.996, 2.133.991, 2.133.992, 2.139.876, 2.158.018, 2.296.406, 2.428.436, 2.446.277, 2.447.189, 2.468.362 en het Amerikaanse octrooischrift 2.332.418, en in het bijzonder S-carboximethylcysteïne, S-benzylcysteamine, de zouten ervan en de derivaten ervan, tioxolon of benzoylperoxide;
- antibiotica, zoals erytromycine en esters ervan, bijvoorbeeld de stoffen die zijn beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 2.862.921 of de Franse octrooiaanvraag 85.05785, neomycine, tetracyclinen of 4,5-polymethyleen-3-isothiazolinonen, zoals beschreven in het Franse octrooischrift 2.492.376;
- middelen die de haargroei bevorderen, zoals "Minoxidil" (2,4-diamino-6-piperidino-pyrimidine-3-oxide) en derivaten ervan, "Diazoxide" (3-chloormethyl)-1,2,4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide), "Phenytol" (5,5-difenyl-2,4-imidazolidinedion), oxapropaniumjodide of bovendien antraline en derivaten ervan;
- (steroïdale en niet-steroïdale) anti-inflammatoire middelen;

– carotenoïden en met name β -caroteen;

- middelen tegen psoriasis, zoals 5,8,11,14-eicosatetraaynzuur en 5,8,11-eicosotriynzuur, de esters ervan en de amiden ervan, antraline en derivaten ervan, zoals de stoffen die worden beschreven in de Franse octrooischriften 2.113.952, 2.492.372, 2.492.373, 2.495.934, 2.499.556 of de Franse octrooiaanvraag 5 84.09203 en 84.10324, of het Amerikaanse octrooischrift 4.299.846, naftaleen- en naftochinonderivaten, zoals de stoffen die zijn beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.229.478, het Europese octrooischrift 7.985 of in J.I.D. 84 (4) 358 (1985).

De preparaten volgens de uitvinding kunnen eveneens middelen voor het verbeteren van de smaak, verduurzamingsmiddelen, stabiliseermiddelen, middelen voor het regelen van de vochtigheid, middelen voor 10 het regelen van de pH, middelen voor het wijzigen van de osmotische druk, emulgeermiddelen, UV-A en UV-B filters, zoals bijvoorbeeld beschreven in de Franse octrooischriften 1.179.387 of 2.528.420, en anti-oxidantia, zoals α -tocoferol, butylhydroxianisool of butylhydroxitolueen bevatten.

In de volgende voorbeelden wordt de uitvinding nader toegelicht.

In de voorbeelden I-XVII worden verbindingen volgens de uitvinding vervaardigd.

- 15 In de voorbeelden XVIII-XXXVII illustreren volgens de werking van het retinoïde type die de verbindingen volgens de uitvinding bezitten.

Voorafgaand aan de voorbeelden die de uitvinding illustreren worden de syntheses beschreven van een aantal verbindingen die gebruikt worden voor de vervaardiging van de verbindingen volgens de uitvinding. De diverse syntheses zijn aangegeven als syntheses A-K.

- 20 In de syntheses A-C worden de trappen beschreven van de bereiding die, voorafgaan aan de trappen die deel uitmaken van de bereidingswijze voor verbindingen volgens de uitvinding.

De syntheses D en VII-XI illustreren de bereiding van een bepaald aantal verbindingen met de formule 7.

De voorbeelden V en VI illustreren de bereiding van voorproducten van verbindingen met de formule 7.

25

Synthese A

Bereiding van het 2-acetylbenzonorborneen (formule 16) met $R'' = \text{CH}_3$)

Eerste trap: Bereiding van het benzonorbornadieen (formule 17)

- In een kolf, die is voorzien van een koeler, een thermometer, een toevoer voor stikstof, een toevoervat 30 voor broom en een bescherming tegen vocht uit de lucht door middel van een buis met calciumchloride, brengt men 10 g magnesiumkrullen, die men bedekt met ongeveer 75 cm^3 watervrij tetrahydrofuran. Men voegt vervolgens 25 cm^3 van een tevoren bereide oplossing van 65 g 0-fluorbroombenzeen en 26 g cyclopentadieen in 200 cm^3 watervrij tetrahydrofuran toe. Door het reactiemengsel plaatselijk met een föhn te verwarmen begint de vorming van de organomagnesiumverbinding en het koken van het oplosmiddel 35 wordt vervolgens in stand gehouden door druppelsgewijs toevoegen van de rest van de oplossing. De totale toevoeging wordt in ongeveer 1 uur uitgevoerd. Het mengsel wordt vervolgens bij normale temperatuur gefiltreerd en de oplossing wordt onder verminderde druk geconcentreerd. De oplossing wordt weer opgenomen in ether en de etherfase wordt gewassen met ammoniumchloride, gedecanteerd, gedroogd op magnesiumsulfate; het oplosmiddel wordt vervolgens verwijderd door verdampen onder verminderde druk. 40 Het residu wordt vervolgens gedestilleerd en men verkrijgt met een opbrengst van 40% het benzonorbornadieen, waarvan het kookpunt $82\text{-}83^\circ\text{C}$ bedraagt onder een druk van 1,6 kPa.

Tweede trap: Bereiding van het benzonorborneen (formule 21)

- Aan een oplossing van 40 g benzonorbornadieen in 400 cm^3 methanol, die is ontgast met stikstof, voegt men 4 g van een katalysator toe, die 10 gew.% palladium-op-kool bevat. In dit mengsel laat men opnieuw 45 stikstof borrelen en de heterogene oplossing wordt gedurende 3 uren geroerd onder een relatieve waterstof-druk van 200 kPa. Het mengsel wordt vervolgens gefiltreerd, onder verminderde druk geconcentreerd en het benzonorborneen wordt gezuiverd door destillatie; de kooktemperatuur ervan bij 2,25 kPa bedraagt 86°C . Men verkrijgt 33 g product waarvan het NMR-spectrum overeenkomt met de verwachte structuur.

- 50 Derde trap: Bereiding van het 2-acetylbenzonorborneen (formule 16 met $R'' = \text{CH}_3$)

- Aan een oplossing van 30 g benzonorborneen in 400 cm^3 koolstofdissulfide voegt men 30 cm^3 acetylchloride toe en vervolgens voegt men in verloop van ongeveer 2 uren 10,5 g watervrij aluminiumchloride geleidelijk in kleine hoeveelheden toe. In dit stadium controleert men de totale omzetting van het uitgangsprodukt door dunne-laag-chromatografie. Het reactiemengsel wordt vervolgens in 2 liter ijswater gegoten en 55 dan geneutraliseerd met natriumwaterstofcarbonaat. Na drie extracties met ether wordt de etherfase gedroogd op natriumsulfate en vervolgens geconcentreerd. Men verkrijgt 38 g oranje olie, die overeenkomt met het beoogde product.

Synthese B

Synthese van 1-(5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-ethyl-trifenylfosfoniumbromide (formule 12 met R₁, R₃, R₄ = H en R' = CH₃)

- Men lost 15 g 2-acetylbenzonorborneen op in 75 cm³ tot 0°C afgekoelde methanol. Men voegt in kleine fracties 3 g natriumboorhydride toe en men handhaaft het roeren gedurende 1 uur. Wanneer het uitgangsp
 5 produkt is omgezet (hetgeen men controleert aan de hand van dunne-laag-chromatografie) concentreert men het reactiemilieu tot de helft en giet men het op ongeveer 250 cm³ 1N zoutzuur. Het product wordt tweemaal met ether geëxtraheerd. De organische fase wordt op magnesiumsulfaat gedroogd en onder
 10 verminderde druk geconcentreerd. Het magnetische ¹H kernresonantiespectrum komt overeen met de verwachte structuur. De aldus verkregen hoeveelheid alcohol van 14 g wordt opgelost in 75 cm³ dichloormethaan. Bij 0°C voegt men druppelsgewijs 6 cm³ fosfortribromide toe. Men handhaaft het roeren en houdt de temperatuur gedurende ongeveer 2 uren bij 0°C; vervolgens giet men het reactiemengsel op 300 cm³ ijswater en extraheert men met dichloormethaan. De organische wordt gewassen met een oplossing van
 15 natriumwaterstofcarbonaat, gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd. Men wint 15 g van het gebromeerde derivaat, Het magnetische ¹H kernresonantiespectrum komt overeen met de verwachte structuur. Het aldus verkregen product wordt opgelost in 150 cm³ watervrij toluen. Men voegt 16 g trifenyfosfine toe en houdt het reactiemilieu gedurende 24 uren onder omstandigheden, waarbij terugvloeïing van toluen plaatsvindt. Na afkoeling wordt het verwachte product in de vorm van een olie afgescheiden en in ether gekristalliseerd.
- 20 Men wint 27 g trifenyfosfoniumzout, hetgeen overeenkomt met een opbrengst van ongeveer 65%.
 Gevonden molmassa: 513. Smeltemperatuur: 156-158°C.

Synthese C

Synthese van 5-ethylformyl-3-methyl-2,4-pentadienoaat

- 25 Eerste trap: Synthese van het ethyl-3-dimethylacetaal-isocrotonaat
 In een reactor met een inhoud van 2 liter, die is voorzien van een mechanische roerder, brengt men onder inerte atmosfeer 24 g 50 gew.procents natriumhybride, dat tevoren is gewassen met hexaan, in een suspensie in 500 cm³ watervrij tetrahydrofuran. De suspensie wordt gekoeld tot 0°C en men voegt ongeveer
 30 1 cm³ kroonether (15-Crown-5) toe. Terwijl men de temperatuur beneden 20°C houdt, voegt men druppelsgewijs een oplossing van 112 g triëthylfosfonoacetaat en 59 g pyruvaldehyddimethylacetaat in 200 cm³ watervrij tetrahydrofuran toe. Men neemt een gasontwikkeling waar en een verdikking van het reactiemilieu. Na deze toevoeging (gedurende ongeveer 2 uren) handhaaft men het roeren gedurende 1 uur bij omgevingstemperatuur. De oplossing wordt op ongeveer 1 liter ijswater gegoten en geëxtraheerd met ether. De organische fase wordt gewassen met een oplossing van natriumchloride, gedroogd en onder vermin-
 35 derde druk geconcentreerd. Het verwachte product wordt gezuiverd door destillatie onder verminderde druk: het kookt bij 50-53°C onder een druk van 0,013 kPa. Men wint 77 g van een mengsel (20/80) van cistrans-isomeren (bepaald aan de hand van magnetische ¹H kernresonantie), hetgeen overeenkomt met een opbrengst van 82%.
- Tweede trap: Synthese van het 5-formyl-3-methyl-2,4-pentadienoaat
 40 In een kolf met een inhoud van 1 liter lost men 75 g van het bij de eerste stap verkregen product op in 500 cm³ watervrije hexaan en men brengt de temperatuur van de oplossing op 40°C. Men voegt 1,8 cm³ boortrifluor-diëthyletheraat toe en men voegt onder een inerte atmosfeer 30 cm³ ethylvinylether toe, waarbij men de temperatuur beneden 50°C houdt. Na deze toevoeging handhaaft men het roeren gedurende 1 uur bij 40-50°C. Men voegt 10 g natriumwaterstofcarbonaat toe, men filtreert en men concentreert onder
 45 verminderde druk. Het aldus verkregen residu wordt opgenomen in 350 cm³ ethylacetaat. Deze oplossing wordt in een kolf gebracht, die 60 g orthofosforzuur en 250 cm³ gedestilleerd water bevat. Het reactiemilieu wordt gedurende 5 uren onder krachtig roeren onder zodanige omstandigheden gehouden, dat terugvloeïing van ethylacetaat optreedt (70-75°C), en vervolgens wordt onder verminderde druk geconcentreerd en geëxtraheerd met 500 cm³ toluen. De organische fase wordt gewassen met een oplossing van natrium-
 50 waterstofcarbonaat, vervolgens gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd. Men verkrijgt 47 g ruw gekristalliseerd product. Na herkristallisatie in hexaan wint men 28 g zuiver product, dat overeenkomt met de trans-trans-structuur.
- De gevonden molmassa bedraagt 169. De smeltemperatuur is 49-50°C.

Synthese D

Bereiding van 2-isobutyryl-benzonorborneen

Aan een oplossing van 35 g benzonorborneen in 600 cm³ dichloormethaan voegt men 48,6 cm³ watervrij

isoboterzuuranhydride toe. Vervolgens voegt men bij een temperatuur van ongeveer 10°C 77,8 g aluminiumchloride in vaste vorm in kleine fracties toe.

De reactie is exotherm en de temperatuur van het mengsel wordt op ongeveer 10°C gehouden. De aanvankelijk kleurloze oplossing wordt bruin. Wanneer de totale hoeveelheid aluminiumchloride is toegevoegd, controleert men aan de hand van dunne-laag-chromatografie of het benzonorborneen totaal is omgezet. Het reactiemengsel wordt vervolgens op 1 liter ijswater gegoten. De organische fase wordt gedecanteerd, gewassen met natriumwaterstofcarbonaat en gedroogd op magnesiumsulfaat.

Het oplosmiddel wordt onder verminderde druk gerectificeerd. Men verkrijgt 53 g 2-isobutyryl-benzonorborneen, waarvan het magnetische kernresonantiespectrum overeenkomt met de verwachte structuur.

Synthese E

Bereiding van 2-isobutyl-benzonorborneen

In een kolf, die is voorzien van een koeler met een waterafscheider (Dean-Stark) brengt men 40 g van het volgens synthese D verkregen 2-isobutyryl-benzonorborneen en 80 cm³ hydrazine in 500 cm³ butanol. Het mengsel wordt op 150°C gebracht. De azeotroop water-butanol destilleert. Wanneer de theoretische hoeveelheid water (43 cm³) is verwijderd, controleert men aan de hand van dunne-laag-chromatografie dat het 2-isobutyryl-benzonorborneen is omgezet in het overeenkomstige hydrazon. Het butanol wordt vervolgens door destillatie onder verminderde druk verwijderd. Het ruwe hydrazon wordt opgenomen in 500 cm³ diëthyleenglycol, waaraan men 20 g kaliumcarbonaat toevoegt. De verkregen oplossing wordt vervolgens gedurende 15 uren bij 220°C gehouden.

Het reactiemengsel wordt vervolgens in 2 liter ijswater gegoten waaraan met 300 g ammoniumchloride toevoegt.

Deze oplossing wordt vervolgens driemaal geëxtraheerd met 350 cm³ diëthylether. De etherfasen worden verzameld, gewassen met water, gedroogd op magnesiumsulfaat en het oplosmiddel wordt door verdampen onder verminderde druk verwijderd. Men verkrijgt 36,5 g 2-isobutyl-benzonorborneen, dat men zuivert door destillatie onder een druk van 2,3 kPa. De kooktemperatuur bij deze druk is 136°C. Het magnetische kernresonantiespectrum en dunne-laag-chromatografie geven aan dat het in een hoeveelheid van 30 g verkregen product zuiver is.

Synthese F

Bereiding van 2-ethyl-benzonorborneen

Men brengt een oplossing van 20 g 2-acetylbenzonorborneen (bereid bij de derde stap van synthese A) en 10 cm³ gehydrateerd hydrazine in 100 cm³ butanol op de kooktemperatuur van butanol. De azeotroop butanol-water destilleert en vervolgens wordt de butanol onder verminderde druk verdampt.

Het zo verkregen ruw hydrazon wordt direct opgelost in 100 cm³ ethyleenglycol, waaraan men 5 g kaliumcarbonaat toevoegt en het geheel wordt onder zodanig omstandigheden gehouden, dat terugvloeiing van ethyleenglycol optreedt, totdat het hydrazon geheel is omgezet.

Het reactiemengsel wordt bij normale temperatuur in water gegoten en 2-ethyl-benzonorborneen wordt geëxtraheerd met dichloormethaan. De dichloormethaanfase wordt gewassen met natriumwaterstofcarbonaat, gedroogd op natriumsulfaat en geconcentreerd. Na verdampen van het dichloormethaan verkrijgt men 15 g 2-ethyl-benzonorborneen, dat men ruw gebruikt voor de onderstaande acyleringsreacties.

Synthese G

45 Bereiding van 2-acetyl-3-isobutyl-benzonorborneen

(Formule 7, waarin R₃ = isobutyl, R₁ = R₄ = H, R' = CH₃)

Aan een oplossing van 30 g 2-isobutyl-benzonorborneen (bereid volgens synthese E) in 500 cm³ watervrij dichloormethaan en 12,8 cm³ acetylchloride, die is afgekoeld tot een temperatuur van ongeveer 10°C, voegt men 24 g aluminiumchloride in kleine fracties toe, waarbij men de genoemde temperatuur handhaaft.

Na deze toevoeging controleert men aan de hand van dunne-laag-chromatografie of het uitgangproduct is omgezet. Het reactiemengsel wordt behandeld zoals in de bovenstaande synthese D en men verkrijgt 35 g 2-acetyl-3-isobutyl-benzonorborneen.

55 Synthese H

Bereiding van 2-acetyl-1,4-dibroom-benzonorborneen

(Formule 7, waarin R₁ = R₄ = Br, R₃ = H, R' = CH₃)

Aan een oplossing van 10 g 2-acetyl-benzonorborneen in 130 cm³ watervrij dichloormethaan, die is afgekoeld tot 0°C, voegt men 14,3 g aluminiumchloride en vervolgens druppelsgewijs 5 cm³ broom, verdund met 40 cm³ dichloormethaan, toe. De oplossing wordt vervolgens gedurende 48 uren bij normale temperatuur geroerd. De grootste hoeveelheid van het uitgangproduct is dan omgezet.

- 5 Men voegt vervolgens 300 cm³ water aan het reactiemengsel toe. De oplossing van dichloormethaan wordt gedecanteerd, gewassen met waterstofcarbonaat bevattend water, gedroogd op natriumsulfaat en geconcentreerd. Men verkrijgt 18 g van een ruw product, dat men zuivert door het door een kolom met silicagel te leiden. Het verwachte product wordt geëlueerd met een mengsel van hexaan/ethylacetaat (95/5).
 10 Na concentratie van geëlueerde fasen verkrijgt men 15 g 2-acetyl-1,4-dibroom-benzonorborneen, waarvan het magnetische kernresonantiespectrum overeenkomt met de structuur.

Synthese I

Bereiding van 2-acetyl-1,4-dimethoxy-benzonorborneen

- 15 Aan een bij normale temperatuur geroerde en tegen vocht uit de lucht beschermde oplossing van 60 g kalium-tert.butylaate in 200 cm³ watervrij dimethylsulfoxide voegt men 45 g 1,4-dihydroxibenzonorborneen toe. Na ongeveer 1 uur voegt men vervolgens druppelsgewijs 36 cm³ methyljodide toe.

De reactie is exotherm en de temperatuur wordt met behulp van een ijsbad tussen 20 en 30°C gehouden. Men controleert vervolgens aan de hand van dunne-laag-chromatografie of de omzetting is beëindigd.

- 20 Het reactiemengsel wordt vervolgens in 300 cm³ water gegoten en tweemaal met ether geëxtraheerd. De etherfase wordt gewassen met water, gedroogd op natriumsulfaat en geconcentreerd. Men verkrijgt 44 g 1,4-dimethoxy-benzonorborneen, dat direct wordt gebruikt voor de volgende acyleringsreactie.

- 25 Aan een mengsel van 30 g 1,4-dimethoxy-benzonorborneen en 13,8 g acetylchloride in 300 cm³ dichloormethaan voegt men 23,5 g aluminiumchloride in kleine fracties toe. Dan controleert men of het gehele uitgangproduct is omgezet. Het reactiemengsel wordt in 300 cm³ water gegoten. De organische fase wordt gewassen met natriumwaterstofcarbonaat, vervolgens met water en gedroogd op magnesiumsulfaat.

Na verdampen van het oplosmiddel onder verminderde druk verkrijgt men 28 g 2-acetyl-1,4-dimethoxy-benzonorborneen.

30 Synthese J

Bereiding van het 1'-trifenyfosfoniumbromide van 2-ethyl-1,4-dimethoxy-benzonorborneen

Het 2-acetyl-1,4-dimethoxy-benzonorborneen uit synthese I wordt met natriumboorhydride tot de overeenkomstige alcohol gereduceerd. Deze alcohol wordt kwantitatief in de gebromeerde derivaat omgezet door omzetting met PBr₃ en het trifenyfosfoniumzout wordt verkregen door verwarmen van dit gebromeerde

- 35 derivaat bij aanwezigheid van een equivalent trifenyfosfine in toluen.
 Het verkregen zout is een kristallijn product, dat smelt tussen 160 en 165°C (vanaf 130°C begint een geringe ontleding).

Synthese K

- 40 Bereiding van het trifenyfosfoniumbromide van 2-methyl-benzonorborneen

Het fosfoniumzout wordt volgens dezelfde werkwijze als in voorbeeld XI verkregen. Uit het 2-formyl-benzonorborneen wordt na reductie, bromering en behandeling met trifenyfosfine een kristallijn product verkregen, dat smelt tussen 185 en 190°C.

45 Voorbeeld I

Synthese van de ethylester van geheel trans 7-(5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-2,4,6-octatrieenzuur

(Verbinding met de formule 1, waarin R₁, R₃, R₄ waterstofatomen voorstellen, R' = CH₃, en R'' een polyeenketen voorstelt, waarbij A₂ de betekenis is COOC₂H₅ heeft)

- 50 Aan een suspensie van 10,25 g (0,02M) van het volgens synthese B bereide bromide in 100 cm³ waterrijke ether voegt men onder een inerte atmosfeer druppelsgewijs 20 cm³ n-butyllithium (1,6M) toe. Na het gedurende 2 uren bij omgevingstemperatuur roeren van de dieprode oplossing voegt men 3 cm³ dichloormethaan toe om de overmaat butyllithium te ontleden en voegt men onder uitsluiting van licht 3,3 g van de ethylester, die is bereid volgens voorbeeld VI, als oplossing in 20 cm³ dichloormethaan toe. Het
- 55 roeren wordt gedurende 2 uren bij omgevingstemperatuur gehandhaafd. Het reactiemengsel wordt op 150 cm³ van een oplossing van ammoniumchloride gegoten en driemaal met 100 cm³ ether geëxtraheerd. De organische fase wordt gedroogd op magnesiumsulfaat en onder verminderde druk geconcentreerd. Men

verkrijgt een gele olie, die wordt gezuiverd door leiden door een kolom met silicagel (elueermiddel hexaan/ethylacetaat 95/5). Men verkrijgt 3,9 g van een gele olie die door kristallisatie in een mengsel van hexaan en methanol 2,1 g (31%) van de verwachte ester, die zich geheel in de trans-vorm bevindt, oplevert. Het magnetische ^1H kernresonantiespectrum bij 250 MHz komt overeen met de verwachte structuur.

5 Gevonden molmassa: 322.

Smelttemperatuur: 78-80°C.

Voorbeeld II

10 Synthese van geheel trans 7-(5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-2,4,6-octatrieenzuur
Verbinding met de formule 1, waarin R_1 , R_3 , R_4 waterstofatomen voorstellen, $R' = \text{CH}_3$, R'' een polyeenketen voorstelt, waarin A_2 de betekenis COOH heeft)

1,5 g van de ethylester van voorbeeld I worden onder uitsluiting van licht bij 50°C opgelost in 20 cm³ ethanol, Men voegt 20 cm³ van een 6N kaliumcarbonaatoplossing in water toe en men roert gedurende 3

15 uren, waarbij men de temperatuur bij 50°C houdt. De methanol wordt onder verminderde druk verdampt en de waterfase wordt aangezuurd met 2N waterstofchloride. Er vormt zich een precipitaat, dat wordt geëxtraheerd met ether. De organische fase wordt op magnesiumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd. Het beoogde product kristalliseert in hexaan. Men verkrijgt 1,1 g zuiver product (opbrengst: 80%). Gevonden molmassa: 294.

20 Smelttemperatuur: 181°C.

De analyse van het verkregen product geeft de volgende resultaten:

Analyse	C	H	O
25 Theoretisch	81,59	7,53	10,87
Gevonden	81,46	7,56	10,66

Voorbeeld III

30 Synthese van N-ethyl-geheel trans 7-(5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-2,4,6-octatrienamide

(Verbinding met de formule 1, waarin R_1 , R_3 , R_4 waterstofatomen voorstellen, $R' = \text{CH}_3$, R'' een polyeenketen voorstelt, waarin A_2 de betekenis CONHC_2H_5 heeft)

Men lost 200 mg van het product van voorbeeld II op bij 50°C in ongeveer 5 cm³ watervrij toluen. Men voegt 65 mg fosfortrichloride toe en houdt de temperatuur gedurende 15 minuten bij 45-50°C. De aldus verkregen gele oplossing wordt onder uitsluiting van licht druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van 5 cm³ ethylamine in 20 cm³ watervrij toluen. Tijdens de toevoeging houdt men de temperatuur van het reactiemengsel beneden 10°C. Na een nacht bij omgevingstemperatuur wordt de oplossing in 100 cm³ water gegoten en met ether geëxtraheerd. De organische fase wordt gewassen en gedroogd en vervolgens onder verminderde druk geconcentreerd. Het residu wordt gezuiverd door chromatografie over silicagel (elueermiddel = hexaan/ethylacetaat 50/50). Na herkristallisatie in hexaan wint men 150 mg van het beoogde product in de vorm van een wit poeder. Gevonden molmassa: 321.

Smelttemperatuur: 129°C.

De analyse van het verkregen product geeft de volgende resultaten:

	C	H	N	O
Berekend voor $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}$	82,31	8,48	4,36	4,98
Gevonden	82,24	8,41	4,36	5,22

50

Voorbeeld IV

Synthese van 5,8-trans-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-(β -methylstyryl)-naftaleen

(Verbinding met de formule 1, waarin R_1 , R_3 , R_4 waterstofatomen voorstellen, $R' = \text{CH}_3$ en R'' een benzeenring voorstelt, waarbij A_3 de betekenis H heeft)

Aan een suspensie van 7,5 g van het bromide van synthese B in 75 cm³ isopropylalcohol voegt men 1,55 cm³ benzaldehyd en 4,2 g kaliumcarbonaat toe. Het reactiemengsel wordt gedurende 3 uren onder

terugvloeiokoeling gekookt en vervolgens door een glasfrit gefiltreerd en onder verminderde druk geconcentreerd. Men verkrijgt 4,2 g van een kleurloze olie, die door chromatografie over silicagel wordt gezuiverd (elueermiddel = hexaan/ethylacetaat 95/5). Men verkrijgt 2 g van een olie, die in isopropylalcohol in de diepvriezer kristalliseert. Gevonden molmassa: 260.

5 Smeltpunt: 33°C.

De analyse van het verkregen product geeft de volgende resultaten:

10 Analyse	C	H
Theoretisch	92,26	7,74
Gevonden	92,24	7,79

15

Voorbeeld V

Synthese van 5,8-trans-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-(4'-methyl-β-methylstyryl)-naftaleen

(Verbinding met de formule 1, waarin R₁, R₃, R₄ waterstofatomen voorstellen, R' = CH₃ en R'' een benzeenring voorstelt, waarbij A₃ de betekenis CH₃ heeft)

20 Aan een suspensie van 7,5 g van het bromide van synthese B in 70 cm³ isopropylalcohol voegt men 1,70 cm³ toluylaldehyd en 4,2 g kaliumcarbonaat toe. Het reactiemengsel wordt gedurende 4 uren onder omstandigheden gehouden, waarbij terugvloeiing van isopropylalcohol optreedt, vervolgens wordt over gefrit glas gefiltreerd en onder verminderde druk geconcentreerd. Men verkrijgt 2,3 g van een kleurloze olie na chromatografie over silicagel (elueermiddel = hexaan). Het product kristalliseert in isopropylalcohol in de

25 diepvriezer. Het magnetische ¹H kernresonantiespectrum komt overeen met de verwachte trans-structuur.

Gevonden molmassa: 274.

Smeltpunt: 59°C.

Voorbeeld VI

30 Synthese van 5,8-trans-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-(4'-methylsulfonyl-β-methylstyryl)-naftaleen
(Verbinding met de formule 1, waarin R₁, R₃, R₄ waterstofatomen voorstellen, R' = CH₃ en R'' een benzeenring voorstelt, waarbij A₃ de betekenis SO₂CH₃ heeft)

35 Aan een suspensie van 4,2 g van het bromide van synthese B in 60 cm³ isopropylalcohol voegt men 1,8 g 4-methylsulfonylbenzaldehyd en 2,90 g kaliumcarbonaat toe. Het reactiemengsel wordt gedurende 4 uren onder omstandigheden gehouden, waarbij terugvloeiing van isopropylalcohol plaatsvindt, en vervolgens wordt over gefrit glas gefiltreerd. Men wint 1,65 g van het product, dat kristalliseert in het filtraat. Het product wordt gezuiverd door chromatografie over silicagel (elueermiddel = dichloormethaan). Men verkrijgt 1,2 g witte kristallen. Het magnetische ¹H kernresonantiespectrum komt overeen met de verwachte trans-structuur.

40 Gevonden molmassa: 338.

Smeltpunt 152°C.

Voorbeeld VII

45 Bereiding van 4-[2-cis(1,4-dibroom-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur met de formule 29

50 Aan een bij kamertemperatuur geroerde oplossing van 0,5 g natriumhydride (suspensie van 50 gew.% in olie) in 50 cm³ watervrij tetrahydrofuran, die tegen licht en vocht uit de lucht beschermd is, voegt men vier druppels kroonether (15 C 5) toe en vervolgens voegt men bij een temperatuur van 10°C druppelsgewijs een oplossing toe, die een mengsel van 3 g 2-acetyl-1,4-dibroom-benzonorboreen (synthese H) en 2,9 g diethyl-4-ethoxycarbonyl-benzylfosfaat bevat. De omzetting wordt aan de hand van dunne-laag-chromatografie gevolgd. Na ongeveer 5 uren bij kamertemperatuur voegt men vervolgens 5 cm³ ethanol toe om de eventueel resterende hoeveelheid natriumhydride, die gereageerd heeft, te ontleden. Het reactiemengsel wordt vervolgens op 200 cm³ 2N waterstofchloride gegoten en geëxtraheerd met diëthylether. De etherfase wordt op magnesiumsulfaat gedroogd en drooggedampt.

55 Men verkrijgt het 4-[2-cis(1,4-dibroom-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur in de vorm van een bruine olie, dat men direct behandelt gedurende 3 uren onder uitsluiting van licht bij 50°C in een mengsel, dat bestaat uit 30 cm³ ethanol en 30 cm³ 6N kaliumcarbonaat. De ethanol wordt vervolgens

verdamppt. De basische waterfase wordt verdund met 100 cm³ water en driemaal met ether geëxtraheerd, waardoor enige verontreinigingen kunnen worden geëxtraheerd.

De waterfase wordt gedecanteerd, vervolgens aangezuurd tot een pH van ongeveer 1, waarbij zich een lichtgeel precipitaat vormt. Het wordt ontwaterd, gewassen met water en tweemaal met 10 cm³ ether. Men verkrijgt 1,7 g 4-[2-cis(1,4-dibroom-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur, waarvan de structuur wordt bevestigd door een ¹H spectrum bij 250 MHz. Het betreft een lichtbeige vaste stof, die smelt bij 267°C.

De analyse van het verkregen product geeft de volgende resultaten:

10

Analyse	Berekend voor C ₂₁ H ₁₈ Br ₂ O ₂	Gevonden
15 C %	54,57	54,32
H %	3,92	3,86
Br %	34,58	34,50
O %	6,92	6,72

20

Voorbeeld VIII

Bereiding van de ethylester van 4-[2-cis(1,4-dibroom-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur met de formule 30

Onder uitsluiting van licht en onder een inerte atmosfeer brengt men een oplossing van 0,5 g van het bovengenoemde zuur in 30 cm³ ethanol bij aanwezigheid van 1 g-tolueensulfonzuur onder omstandigheden waarbij terugvloeiing plaatsvindt. Een periode van 5 uren is nodig om de totale hoeveelheid zuur om te zetten in de overeenkomstige ethylester. De ethanol wordt door verdamping onder verminderde druk verwijderd. De ruwe ester wordt opgelost in 50 cm³ dichloormethaan. De oplossing wordt gewassen met kaliumwaterstofcarbonaat en vervolgens met water; gedroogd op magnesiumsulfaat en geconcentreerd. De aldus verkregen ethylester wordt gekristalliseerd in methanol. Men verkrijgt 0,2 g crèmekleurige kristallen, die smelten bij 79°C.

Het magnetische ¹H kernresonantiespectrum bij 250 MHz bevestigt de cis-structuur van het verkregen product.

35 Voorbeeld IX

Bereiding van de ethylester van 4-[2-cis(3-isobutyl-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur met de formule 31

Aan een bij kamertemperatuur geroerde oplossing van 1 g natriumhydride (suspensie van 50 gew.% in olie) in 50 cm³ watervrij tetrahydrofuran, die is bescherm tegen licht en vocht uit de lucht, voegt men vier druppels kroonether (15 C 5) toe. Vervolgens voegt men bij kamertemperatuur een oplossing van 30 cm³ tetrahydrofuran, die een mengsel van 5 g diëthyl-4-ethoxycarbonyl-benzylfosfonaat en 4,03 g 2-acetyl-3-isobutyl-benzonorboreen synthese G bevat, toe.

Na 1 uur bij de kooktemperatuur van het tetrahydrofuran voegt men aanvullend 0,5 g fosfonaat toe.

Het mengsel wordt vervolgens gedurende 4 uren bij 70°C geroerd. De omzetting is dan volledig. Door toevoeging van 5 cm³ ethanol wordt natriumhydride, dat niet gereageerd heeft, ontleed.

Het reactiemengsel wordt vervolgens in 200 cm³ water gegoten en vervolgens met ether geëxtraheerd. Het verkregen product wordt gezuiverd door chromatografie over silicagel en geëluëerd met dichloormethaan.

Men verkrijgt 2,5 g viskeuze vloeistof, waarvan het magnetische kernresonantiespectrum grotendeels overeenkomt met de ethylester van 4-[2-cis(3-isobutyl-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur.

Voorbeeld X

Bereiding van 4-[2-cis(3-isobutyl-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur met de formule 32

Een mengsel van 20 cm³ ethanol, 20 cm³ 6N kaliumcarbonaat en 2 g van de boven beschreven ester wordt onder uitsluiting van licht gedurende 2 uren bij 50°C gehouden. De alcohol wordt verdamppt en de

resterende oplossing wordt met 100 cm³ water verdund en tweemaal met 25 cm³ ether geëxtraheerd.

De waterfase wordt aangezuurd door toevoeging van 3N waterstofchloride en driemaal geëxtraheerd met 30 cm³ ether.

- De etherfasen worden verzameld, gedroogd op magnesiumsulfaat en geconcentreerd. Men verkrijgt 1,2 g
 5 zuur, dat de twee cis- en trans-isomeren bevat. Door kristallisatie in 10 cm³ methanol isoleert men 0,6 g
 4-[2-cis(3-isobutyl-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur. Het product bestaat uit
 crèmekleurige kristallen, waarvan het smeltpunt 191°C bedraagt.

10	Analyse	Berekend voor C ₂₅ H ₂₈ O ₂	Gevonden
	C %	83,29	83,09
	H %	7,83	7,85
	O %	8,88	8,89

15

Voorbeeld XI

Bereiding van de ethylester van 4-[2-cis(5,6-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-butenyl]-
 benzoëzuur met de formule 33

- 20 Onder dezelfde omstandigheden als in voorbeeld XX behandelt men 3 g 2-isobutyryl-benzonorboreen
 en 5 g diëthyl-4-ethoxycarbonyl-benzylfosfonaat (synthese D) in 50 cm³ watervrij tetrahydrofuran met 0,87 g
 natriumhydride (suspensie van 50 gew.% in olie) bij aanwezigheid van enkele druppels kroonether.

Het mengsel wordt gedurende 5 uren onder terugvloei-coeling gekookt en vervolgens op de in voorbeeld
 VII beschreven wijze behandeld.

- 25 Na het indampen van de etherextracten verkrijgt men 5 g van het beoogde product. Het wordt gezuiverd
 door leiden door een kolom met silicagel, waarbij wordt geëluëerd met een mengsel van hexaan/ethyl-
 acetaat (97/3).

Men verkrijgt 3 g van de ethylester van 4-[2-cis(5,6-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-
 butenyl]-benzoëzuur waarvan het magnetische ¹H kernresonantiespectrum bij 250 MHz de cis-structuur

30 bevestigt.

	Analyse	Berekend voor C ₂₅ H ₂₈ O ₂	Gevonden
35	C %	83,29	83,27
	H %	7,83	7,90
	O %	8,88	8,86

40 Voorbeeld XII

Bereiding van de ethylester van 4-[2-trans(5,6-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-butenyl]-
 benzoëzuur met de formule 34.

Een oplossing van 3 g van de volgens voorbeeld XI bereide cisester in 400 cm³ methanol wordt
 blootgesteld aan natuurlijk licht. De cis-trans-isomerisatie wordt aan de hand van H.P.L.C. gevolgd.

- 45 Na blootstelling van 24 uren is bijvoorbeeld 80% van het cis-isomeer omgezet in het trans-isomeer. De
 oplossing wordt tot een volume van ongeveer 50 cm³ geconcentreerd en bij -20°C geplaatst. De beoogde
 trans-isomeer kristalliseert. Het wordt bevrijd van vloeistof, gedroogd en geanalyseerd. Men verkrijgt 2 g van
 de ethylester van 4-[2-trans(5,6-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-butenyl]-benzoëzuur. De
 trans-structuur wordt bevestigd door het magnetische ¹H kernresonantiespectrum bij 250 MHz. Het product
 50 is een witte vaste stof, waarvan het smeltpunt 65°C bedraagt.

Voorbeeld XIII

Bereiding van het 4-[2-trans(5,6-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-butenyl]-benzoëzuur met de
 formule 35

- 55 Aan een suspensie van 1 g van de volgens voorbeeld XII bereide ester in 30 cm³ absolute alcohol voegt
 men 30 cm³ van een 6N oplossing van kaliumcarbonaat in water toe. Het mengsel wordt onder uitsluiting
 van licht gedurende 2 uren bij 60°C geroerd. Dan is de totale hoeveelheid van de ester verzeepd. Het

mengsel wordt in 70 cm³ water gegoten en tweemaal met ether geëxtraheerd. Vervolgens wordt de waterfase aangezuurd tot een pH van ongeveer 1.

Het beoogde zuur wordt geëxtraheerd met ether. De etherfase wordt gewassen, gedroogd op magnesiumsulfaat, gefiltreerd en vervolgens onder verminderde druk geconcentreerd. De verkregen vaste stof wordt bij -20°C in 20 cm³ methanol herkristalliseerd. De kristallen worden bevrijd van vloeistof en gedroogd. Men verkrijgt 600 mg van het 4-[2-trans(5,6-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methylbutenyl]-benzoëzuur, waarvan het smeltpunt 161°C bedraagt.

Analyse	Berekend voor C ₂₃ H ₂₄ O ₂	Gevonden
C %	83,10	82,98
H %	7,27	7,30
O %	9,63	9,45

Voorbeeld XIV

Bereiding van het 4-[2-cis(1,4-dimethoxy-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur met de formule 36 en het transisomeer ervan

Een mengsel van 1,5 g natriumhydride (50 gew.% in olie), enkele druppels kroonether (15-Crown-5) in 50 cm³ watervrij tetrahydrofuran wordt gedurende een half uur bij omgevingstemperatuur onder een inerte atmosfeer geroerd. Vervolgens voegt men bij een temperatuur van ongeveer 10°C druppelsgewijs een oplossing van 4,5 g 2-acetyl-1,4-dimethoxy-benzonorborneen (bereid volgens synthese I) en 6 g diëthyl-4-ethoxycarbonylbenzylfosfaat in 50 cm³ tetrahydrofuran toe. Het mengsel wordt vervolgens gedurende 5 uren onder terugvloeiëkoeling gekookt. Vervolgens voegt men bij kamertemperatuur 5 cm³ azijnzuur toe en het mengsel wordt volgens voorbeeld I behandeld. Na zuivering door leiden door een kolom met silicagel verkrijgt men 4,1 g van de ethylester van 4-[2-cis(5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur als mengsel met het trans-isomeer ervan. Dit mengsel wordt als oplossing in 40 cm³ ethanol bij een temperatuur van 50°C direct behandeld met 40 cm³ 6N kaliumcarbonaatoplossing in water totdat de volledige omzetting in het overeenkomstige zuur heeft plaatsgevonden. De alcohol wordt verdampt. De waterfase wordt eenmaal met ether geëxtraheerd en vervolgens aangezuurd tot een pH van ongeveer 1 en verscheidene malen opnieuw met ether geëxtraheerd. De organische fase wordt gedroogd en vervolgens geconcentreerd. Het verkregen product wordt vervolgens gekristalliseerd in een minimale hoeveelheid acetonitril. Zo wordt een hoeveelheid van 1 g witte kristallen, die smelten bij 212°C, geïsoleerd. Het magnetische kernresonantiespectrum komt overeen met de structuur van het 4-[2-cis(1,4-dimethoxy-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur.

Ter verkrijging van de overeenkomstige trans-isomeer wordt het mengsel van de Z- en E-isomeer, dat na verzeppen en daaropvolgend aanzuren is verkregen, direct in methanol opgenomen. In dit oplosmiddel kristalliseert het trans-zuur het eerst.

Het 4-[2-trans(1,4-dimethoxy-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-propenyl]-benzoëzuur is een witte vaste stof, die smelt bij 180°C.

Voorbeeld XV

Bereiding van het geheel trans 7-(5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-2,4,6-heptatrieenzuur met de formule 39

5 g van het fosfoniumzout van synthese K worden gesuspenseerd in tetrahydrofuran en behandeld met 6 cm³ butyllithium (2,5M). Na het gedurende 2 uren roeren van de dieprode oplossing bij omgevingstemperatuur voegt men 1 cm³ dichloormethaan toe en vervolgens 1,85 g ethyl-5-formyl-3-methyl-2,4-pentadiënoaat, opgelost in dichloormethaan, onder uitsluiting van licht. Na een reactieduur van 1 uur bij omgevingstemperatuur wordt het reactiemengsel gehydrolyseerd door toevoeging van azijnzuur. De oplossing wordt onder verminderde druk geconcentreerd en het residu wordt gezuiverd door chromatografie over silicagel. Men verkrijgt 3 g van een gele olie, waarvan het NMR-spectrum overeenkomt met een cis-trans-mengsel van de ethylester van 7-(5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-2,4,6-heptatrieenzuur.

Deze olie wordt in een mengsel van 50 cm³ ethanol en 50 cm³ 6N kaliumcarbonaat op 50°C verwarmd. Men handhaaft het verwarmen (gedurende ongeveer 4 uren) tot het uitgangsprodukt volledig is verdwenen. Het reactiemengsel wordt onder verminderde druk geconcentreerd en aangezuurd met 2N waterstofchloride.

Het verkregen product wordt gefiltreerd en gekristalliseerd in methanol. Men wint 500 mg van een geel product, waarvan het ¹H NMR-spectrum bij 250 MHz overeenkomt met de verwachte structuur en waarvan de smeltemperatuur 199-201°C bedraagt.

5 Voorbeeld XVI

Bereiding van de ethylester van geheel trans 7-(1,4-dimethoxy-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-2,4,6-octatrieenzuur met de formule 40

- Aan een suspensie van 5 g van het fosfoniumzout uit synthese J in 100 cm³ tetrahydrofuran voegt men onder een inerte atmosfeer 5 cm³ n-butyllithium (2,5M) toe. Na gedurende 2 uren roeren bij omgevings-
 10 temperatuur constateert men dat het als uitgangsmateriaal gebruikte zout volledig is opgelost en dat een dieprode kleuring is ontstaan. Vervolgens voegt men 1,5 g ethyl-5-formyl-3-methyl-2,4-pentadiënoaat (synthese C) onder uitsluiting van licht als oplossing in dichloormethaan toe. Na reactie van het als uitgangsmateriaal dienende aldehyde wordt het reactiemengsel gehydrolyseerd met azijnzuur. De oplossing wordt onder verminderde druk geconcentreerd en het residu wordt gezuiverd door chromatografie over
 15 silicagel. Men verkrijgt een zuivere fractie van een gele olie, waarvan het ¹H NMR-spectrum overeenkomt met de verwachte geheel-trans-structuur.

Voorbeeld XVII

Bereiding van het geheel trans 7-(1,4-dimethoxy-5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl)-3-methyl-2,4,6-

20 octatrieenzuur met de formule 41

- Men houdt een mengsel van de ester van voorbeeld XVI, 25 cm³ ethanol en 25 cm³ 6N kaliumcarbonaat in water gedurende ongeveer 2 uren bij 50°C. Na verdampen van de alcohol onder verminderde druk wordt de waterfase aangezuurd met 2N waterstofchloriden en het verwachte product wordt geëxtraheerd met ethylacetaat. Na herkristallisatie in ethanol wint men 350 mg van een geel product, waarvan de ¹H
 25 NMR-structuur bij 250 MHz overeenkomt met de verwachte geheel-trans-structuur en waarvan de smeltemperatuur 193-195°C bedraagt.

De analyse van het verkregen product geeft de volgende resultaten:

	C	H	O
30 Berekend voor C ₂₂ H ₂₆ O ₄	74,57	7,36	18,06
Gevonden	74,67	7,40	18,07

35 Voorbeeld XVIII

Men bereidt het volgende preparaat:

- Verbinding van voorbeeld II 0,1 g
- Polyethyleenglycol (gemiddeld moleculegewicht = 400) 60,0 g
- Polyethyleenglycol (gemiddeld moleculegewicht = 4000) 25,0 g
- 40 – Vaseline-olie qsp 100,0 g

Men verkrijgt zo een suspensie in de vorm van een met water verwijderbare zalf. Dit preparaat wordt gebruikt op de huid tegen acne, tegen dermatose of tegen psoriasis en een- tot driemaal per dag aangebracht; men verkrijgt goede resultaten binnen een periode van 6-12 weken, afhankelijk van de ernst van de behandelde aandoening.

45

Voorbeeld XIX

Men bereidt de volgende samenstelling:

- Verbinding van voorbeeld I 0,15 g
- Mengsel van emulgerende lanoline-alcoholen en van wassen en geraffineerde oliën op basis van koolwaterstoffen, in de handel gebracht door de firma B.D.F. MEDICAL onder de naam "Eucerin anhydre" 40,0 g
- Conserveermiddelen qs
- Steriel gedemineraliseerd water qsp 100,0 g

- 55 Men verkrijgt zo een niet-ionogene suspensie in de vorm van een creme. Deze creme wordt gebruikt voor de behandeling van ichtyose en een- tot driemaal per dag aangebracht; men verkrijgt goede resultaten in verloop van een periode van 6-12 weken, afhankelijk van de ernst van de behandelde aandoening.

Voorbeeld XX

Men bereid de volgende samenstelling:

	– Verbinding van voorbeeld III	1,0 g
	– Natriumdodecylsulfataat	0,78 g
5	– 1,2-Propaandiol	1,56 g
	– Cetylalcohol	19,50 g
	– Dikke vaseline-olie	19,50 g
	– Conserveermiddelen qsp	
	– Steriel gedemineraliseerd water qsp	100,0 g

10 Men verkrijgt zo een anionogene suspensie in de vorm van een creme. Deze creme wordt gebruikt voor de behandeling van droge acne en van begrensde psoriasis-plekken en wordt een- tot driemaal per dag aangebracht; men verkrijgt goede resultaten in verloop van een periode van 6-12 weken, afhankelijk van de behandelde aandoening.

15 Voorbeeld XXI

Men bereid de volgende samenstelling:

	– Verbinding van voorbeeld VII	0,050 g
	– Tarwezetmeel	0,265 g
	– Dicalciumfosfaat	0,040 g
20	– Lactose (soort "fine crystals")	0,040 g
	– Talk	0,010 g
	– Magnesiumstearaat	0,005 g

Men verkrijgt zo tabletten van 0,4 g. Deze tabletten worden tweemaal per dag ingenomen voor de behandeling van reumatoïde psoriasis en men constateert een significante verbetering na ongeveer 30

25 dagen.

Voorbeeld XXII

Men bereid de volgende samenstelling:

	– Verbinding van voorbeeld XVI	0,05 g
30	– Glycerol	2,40 g
	– 70 Gew.procents sorbitol	2,00 g
	– Saccharose	0,10 g
	– Natrium-p-hydroxibenzoaat	0,08 g
	– Aroma qsp	
35	– Gezuiverd water qsp	10,00 ml

Men verkrijgt zo een drinkbare suspensie, die men afvult in ampullen van 10 ml. Deze drinkbare suspensie wordt toegepast voor de behandeling van bijzonder ernstige gevallen van acne en van psoriasis-achtige reuma(tiek) en dit preparaat wordt een- tot driemaal per dag ingenomen; men verkrijgt na ongeveer 30 dagen een significante verbetering.

40

Voorbeeld XXIII

Men bereid de volgende samenstelling:

	– Verbinding van voorbeeld II	0,001 g
	– Natriumchloride	0,8 g
45	– Citroenzuur/natriumcarbonaat-buffer qsp	6
	– Water voor injecteerbare preparaten qsp	100 ml

Men verkrijgt zo een voor intraveneuze toediening geschikte, injecteerbare oplossing. Deze oplossing wordt gebruikt voor de behandeling van epitheliale tumoren.

50 Voorbeeld XXIV

Men bereid de volgende samenstelling:

	– Verbinding van voorbeeld XIII	0,1 g
	– Polyethyleenglycol (gemiddeld moleculegewicht = 400)	60,0 g
	– Polyethyleenglycol (gemiddeld moleculegewicht = 4000)	25,0 g
55	– Vaseline-olie qsp	100,0 g

Men verkrijgt zo een suspensie in de vorm van een met water verwijderbare zalf. Dit preparaat wordt gebruikt op de huid tegen acne, tegen dermatose of tegen psoriasis en een- tot driemaal per dag aange-

bracht; men verkrijgt goede resultaten in verloop van een periode van 6-12 weken, afhankelijk van de behandelde aandoening.

Voorbeeld XXV

- 5 Men bereidt het volgende preparaat:
- Verbinding van voorbeeld XIV (trans) 0,15 g
 - Mengsel van emulgerende lanoline-alcoholen en van wassen en geraffineerde oliën op basis van koolwaterstoffen, in de handel gebracht door de firma B.D.F. MEDICAL onder de naam "Eucerin anhydre" 40,0 g
- 10 – Conserveermiddelen qs
- Steriel gedemineraliseerd water qsp 100,0 g
- Men verkrijgt zo een niet-ionogene suspensie in de vorm van een creme. Deze creme wordt gebruikt voor de behandeling van ichtyose en een- tot driemaal per dag aangebracht; men verkrijgt goede resultaten in verloop van een periode van 6-12 weken, afhankelijk van de ernst van de behandelde aandoening.

15

Voorbeeld XXVI

Men bereidt een lotion tegen seborroe op de volgende wijze:

Aan een oplossing, bestaande uit 10 cm³ 95 gew.procents ethanol en 30 cm³ polyethyleenglycol (molmassa ongeveer 400), die 20 mg butylhydroxitolueen bevat, voegt men 0,1 g van de verbinding van voorbeeld IV toe.

Na het in oplossing brengen onder roeren brengt men de lotion op de gehele haardos.

Men voert de behandeling bij voorkeur tweemaal per dag uit. Na een behandeling van 15 dage constateert men een bevredigend resultaat.

25 *Voorbeeld XXVII*

Men bereidt een lotion tegen seborroe op de volgende wijze:

Aan een oplossing, bestaande uit 10 cm³ 95 gew. procents ethanol en 30 cm³ polyethyleenglycol (molmassa ongeveer 400), die 20 mg butylhydroxitolueen bevat, voegt men 0,1 g van de verbinding van voorbeeld IX toe.

30 Na het in oplossing brengen onder roeren brengt men de lotion op de gehele haardos.

Men voert de behandeling bij voorkeur tweemaal per dag uit. Na een behandeling van 15 dagen constateert men een bevredigend resultaat.

Voorbeeld XXVIII

35 Men bereidt een creme tegen seborroe op de volgende wijze:

- Polyoxiethyleenstearaat (40 mol epoxiethaan), onder de aanduiding "MYRJ 52" door de firma "ATLAS" in de handel gebracht 4 g

- Mengsel van de laurinezuuresters van sorbitol en sorbitan, geëxposeerd met 20 mol ethyleen-oxide, onder de aanduiding "TWEEN 20" in de handel gebracht door de firma "ATLAS" 1,8 g

40 – Mengsel van glycerylmono- en -distearaat, onder de aanduiding "GELOL" in de handel gebracht door de firma "GATTEFOSSE" 4,2 g

- Propyleenglycol 10 g

- Butylhydroxianisool 0,01 g

- Butylhydroxitolueen 0,02 g

45 – Ceto-stearylalcohol 6,2 g

- Conserveermiddelen qs
- Perhydrosqualeen 18 g

- Mengsel van capryl-caprinezuurtriglyceriden, onder de aanduiding "MIGLYOL 812" in de handel gebracht door de firma "DYNAMIT NOBEL" 4 g

50 – S-carboximethylcysteïne 3 g

- Triëthanolamine (99 gew. procents) 2,5 g

- Verbinding van voorbeeld VI 0,02 g

- Water qsp 100 g

Voorbeeld XXIX

Men bereidt een creme tegen seborroe op de volgende wijze:

- Polyoxiethyleenstearaat (40 mol expoxiethaan), onder de aanduiding "MYRJ 52" door de firma "ATLAS" in de handel gebracht 4 g
- 5 – Mengsel van de laurinezuuresters van sorbitol en sorbitan geëxpoxideerd met 20-mol ethyleenoxide, onder de aanduiding "TWEEN 20" in de handel gebracht door de firma "ATLAS" 1,8 g
- Mengsel van glycerylmono- en -distearaat, onder de aanduiding "GELEOL" in de handel gebracht door de firma "GATTEFOSSE" 4,2 g
- Propyleenglycol 10 g
- 10 – Butylhydroxianisool 0,01 g
- Butylhydroxitolueen 0,02 g
- Ceto-stearylalcohol 6,2 g
- Conserveermiddelen qs
- Perhydrosqualeen 18 g
- 15 – Mengsel van capryl-caprinezuurtriglyceriden, onder de aanduiding "MIGLYOL 812" in de handel gebracht door de firma "DYNAMIT NOBEL" 4 g
- 2-Benzylthio-ethylammonium-5-amino-5- carboxi-3-thia-pentanoaat 3 g
- Verbinding van voorbeeld II 0,02 g
- Water qsp 100 g

20

Voorbeeld XXX

Men bereidt een watervrije lotion door mengen van de volgende bestanddelen:

- Ethanol 45 g
- Propyleenglycol 44,85 g
- 25 – Polyetrahydrofurandimethylether 10 g
- Verbinding met voorbeeld III 0,1 g
- Butylhydroxitolueen 0,05 g

Voorbeeld XXXI

30 Men bereidt een filterende gel door de volgende bestanddelen te mengen:

- Ethanol 44 g
- Propyleenglycol 44,15 g
- Acrylzuurpolymeer, onder aanduiding van "CARBOPOL 940" in de handel gebracht door de firma "GOODRICH CHEMICAL CO" 1 g
- 35 – Triëthanolamine (99 gew.procents) 0,5 g
- Butylhydroxianisool 0,01 g
- Butylhydroxitolueen 0,02 g
- Gezuiverd water 10 g
- Verbinding van voorbeeld XV 0,02 g
- 40 – 3,3'-Tereftalyideen-10,10'-dicamfersulfonzuur 0,5 g

Voorbeeld XXXII

Men bereidt een creme tegen acne door mengen van de volgende bestanddelen:

- Mengsel van glycerol- en polyethyleenglycol-stearaten (75 mol), onder de aanduiding "GELOT 64" in de handel gebracht door de firma "GATTEFOSSE" 15 g
- 45 – Met 6 mol ethyleenoxide geëxpoxideerde pitolie, onder de aanduiding "LABRAFIL M 2130 CS" in de handel gebracht door de firma "GATTEFOSSE" 8 g
- Perhydrosqualeen 10 g
- Kleurstof qs
- 50 – Conserveermiddelen qs
- Parfum qs
- Tioxolon 0,4 g
- Polyethyleenglycol met een molmassa van 4008 g
- Gezuiverd water 58,5 g
- 55 – Dinatriumzout van ethyleendiaminetetra-azijnzuur 0,05 g
- Verbinding van voorbeeld II 0,05 g

Voorbeeld XXXIII

Men bereidt een lotion als haargroeimiddel door de volgende bestanddelen te mengen:

	– Propyleenglycol	20 g
	– Ethanol	34,92 g
5	– Polyethyleenglycol met een molmassa van 400	40 g
	– Water	4 g
	– Butylhydroxianisool	0,01 g
	– Butylhydroxitolueen	0,02 g
	– Verbinding met voorbeeld II	0,05 g
10	– Minoxidil	1 g

Voorbeeld XXXIV

Men bereidt een creme tegen acne door de volgende bestanddelen te mengen:

	– Polyoxiethyleenstearaat (40 mol ethyleenoxide), onder de aanduiding "MYRJ 52" in de handel gebracht door de firma "ATLAS"	4 g
15	– Mengsel van sorbitol- en sorbitanlaurinezuur- esters, geëxposeerd met 20 mol expoëthaan, onder de aanduiding "TWEEN 20" in de handel gebracht door de firma "ATLAS"	1,8 g
	– Mengsel van glycerylmono- en -distearaat, onder de aanduiding "GELEOL" in de handel gebracht door de firma "GATTEFOSSE"	4,2 g
20	– Propyleenglycol	10 g
	– Butylhydroxianisool	0,01 g
	– Butylhydroxitolueen	0,02 g
	– Ceto-stearylalcohol	6,2 g
	– Conserveermiddelen qs	
25	– Polytetrahydrofuran-dimethylether	18 g
	– Mengsel van capryl/caprinezuurtriglyceriden, onder de aanduiding "MIGLYOL 812" in de handel gebracht door de firma "DYNAMIT NOBEL"	4 g
	– Verbinding van voorbeeld II	0,02 g
	– Water qsp	100 g

30

Voorbeeld XXXV

Men bereidt een gel tegen acne met de volgende samenstelling:

	– Verbinding van voorbeeld II	0,05 g
	– Isopropylalcohol	40 g
35	– Acrylzuurpolymeer, onder de aanduiding "CARBOPOL 940" in de handel gebracht door de firma "GOODRICH CHEMICAL CO"	1 g
	– Triëthanolamine (99 gew.procents)	0,6 g
	– Butylhydroxianisool	0,01 g
	– Butylhydroxitolueen	0,02 g
40	– Tioxolon	0,5 g
	– Propyleenglycol	8 g
	– Gezuiverd water qsp	100 g

Voorbeeld XXXVI

45 Men bereidt een filterende creme met de volgende samenstelling:

	– Polyoxiethyleenstearaat (40 mol ethyleenoxide), onder de aanduiding "MYRJ 52" in de handel gebracht door de firma "ATLAS"	4,4 g
	– Ceto-stearylalcohol	6,2 g
50	– Mengsel van glycerylmono- en -distearaat, onder de aanduiding "GELEOL" in de handel gebracht door de firma "GATTEFOSSE"	4,3 g
	– Butylhydroxianisool	0,05 g
	– Butylhydroxitolueen	0,05 g
	– Xanthaangom	0,25 g
	– Isopropylmyristaat	4 g
55	– Verbinding van voorbeeld X	0,01 g
	– 3,3'-Tereftalylideen-10,10'-dicamfersulfon-zuurdihydraat	2 g
	– Triëthanolamine (99 gew.procents)	1 g

– Gedemineraliseerd water qsp 100 g

Voorbeeld XXXVII

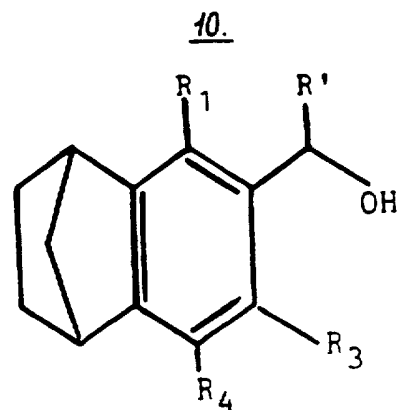
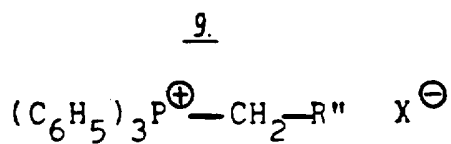
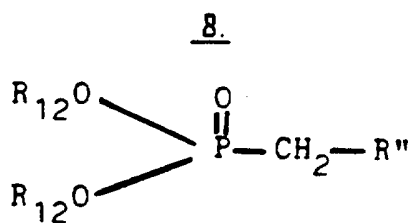
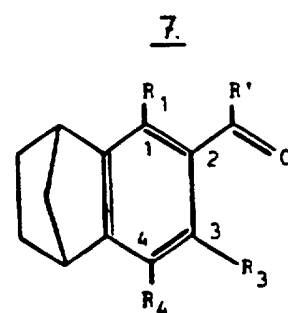
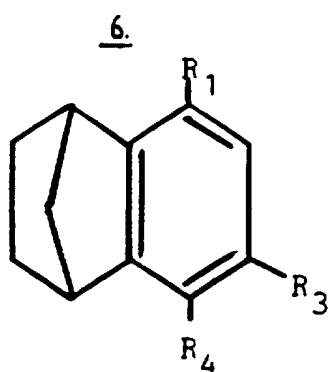
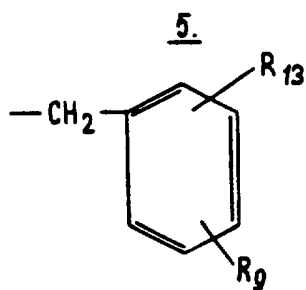
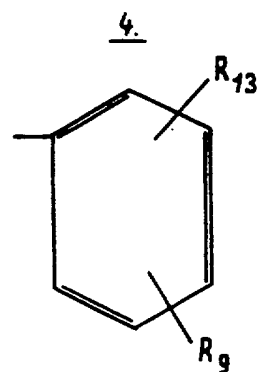
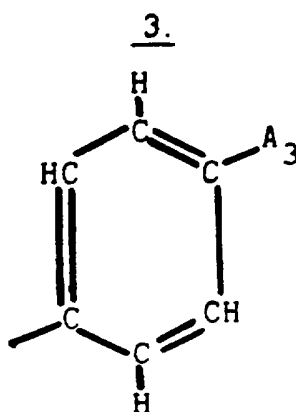
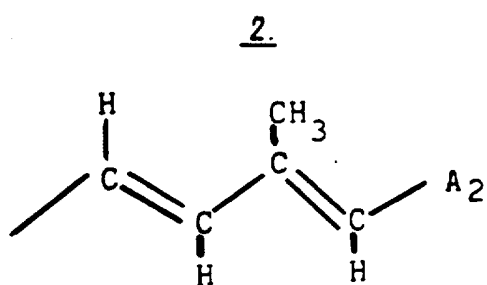
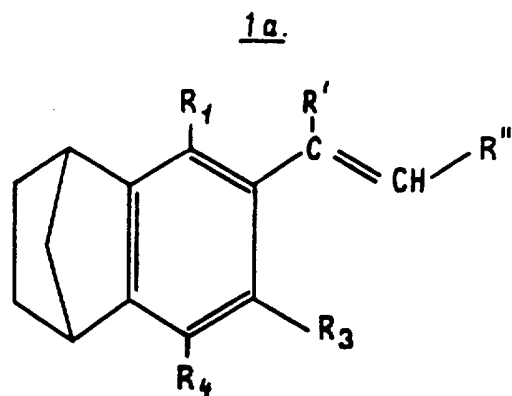
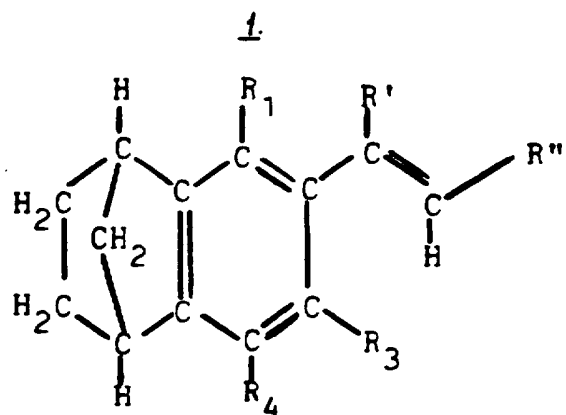
Dit voorbeeld betreft een zogenaamde anti-acnekit, die uit twee delen bestaat:

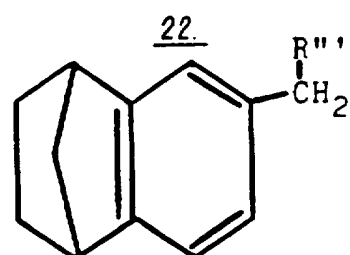
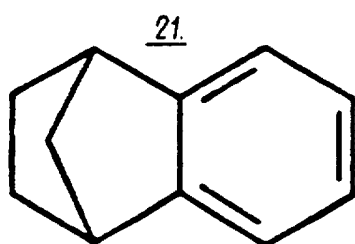
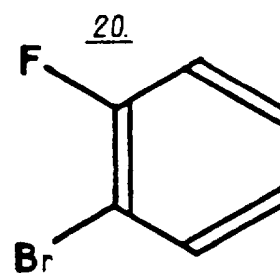
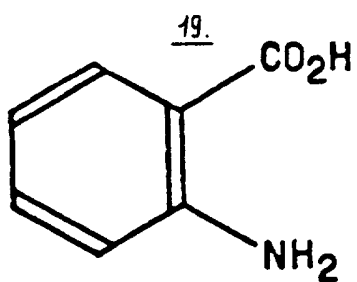
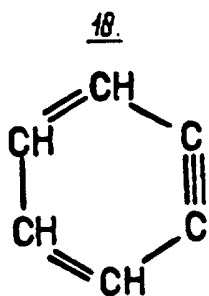
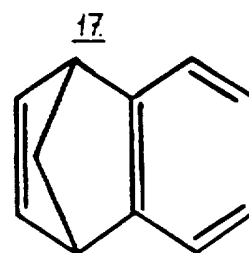
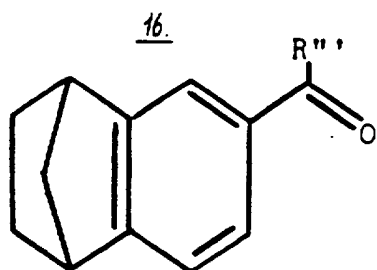
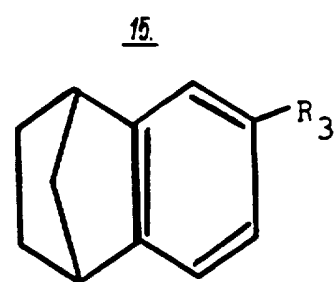
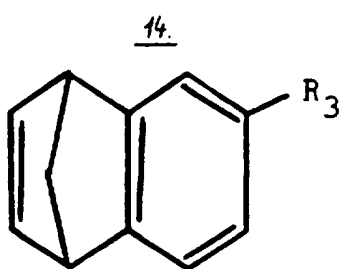
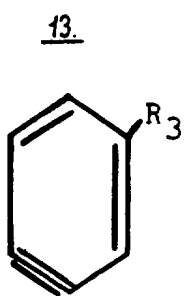
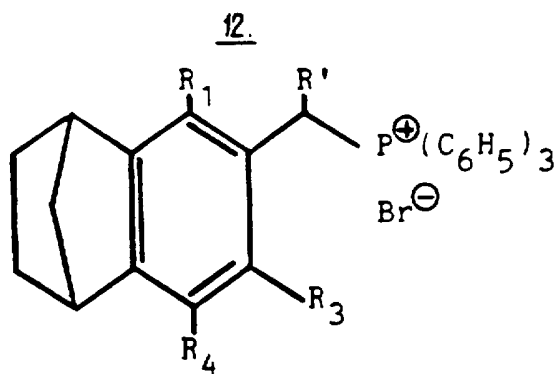
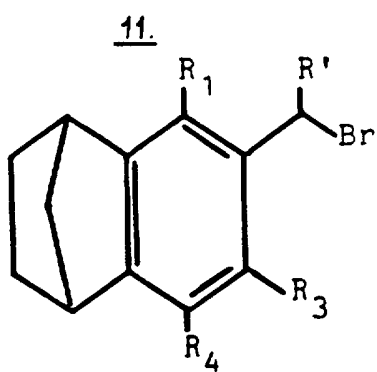
- 5 a) Men bereidt een gel met de volgende samenstelling:
- | | | |
|--|--|--------|
| – Ethanol | | 48,4 g |
| – Propyleenglycol | | 50 g |
| – Acrylzuurpolymeer, onder de aanduiding "CARBOPOL 94" in de handel gebracht door de firma "GOOD-RICH CHEMICAL CO" | | 1 g |
| 10 – Diisopropanolamine (99 gew.procents) | | 0,3 g |
| – Butylhydroxianisool | | 0,05 g |
| – Butylhydroxitolueen | | 0,05 g |
| – α -Tocoferol | | 0,1 g |
| – Verbinding met voorbeeld III | | 0,1 g |
- 15 b) Men bereidt een gel met de volgende samenstelling:
- | | | |
|--|--|---------|
| – Ethanol | | 5 g |
| – Propyleenglycol | | 5 g |
| – Dinatriumzout van ethyleendiaminetetra-azijnzuur | | 0,05 g |
| – Acrylzuurpolymeer, onder de aanduiding "CARBOPOL 940" in de handel gebracht door de firma "GOODRICH CHEMICAL CO" | | 1 g |
| 20 – Triëthanolamine (99 gew.procents) | | 1 g |
| – Natriumlaurylsulfaat | | 0,01 g |
| – Gezuiverd water | | 75,05 g |
| – Benzoylperoxide (gehydrateerd tot 25%) | | 12,8 g |
- 25 Het mengsel van de twee gelen wordt later in gelijke gewichtshoeveelheden gemengd.

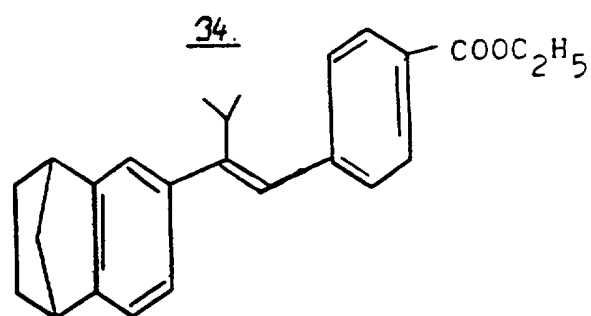
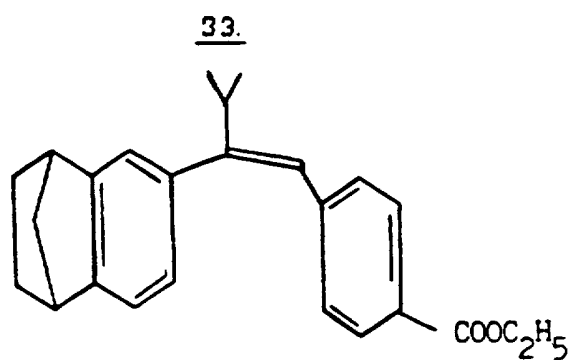
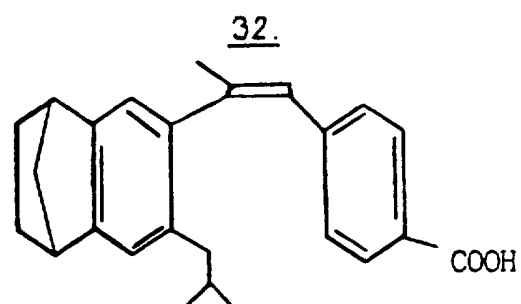
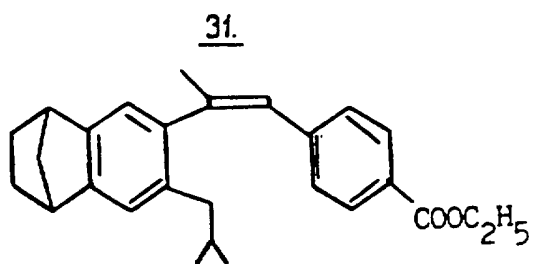
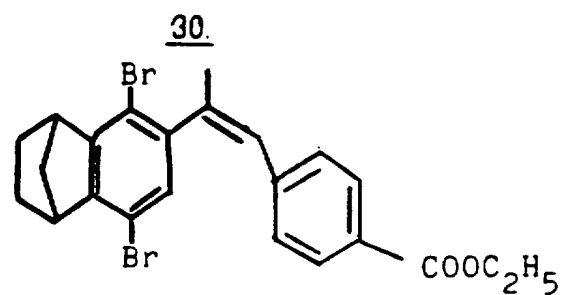
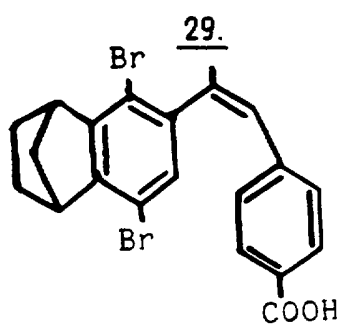
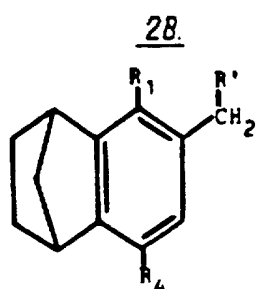
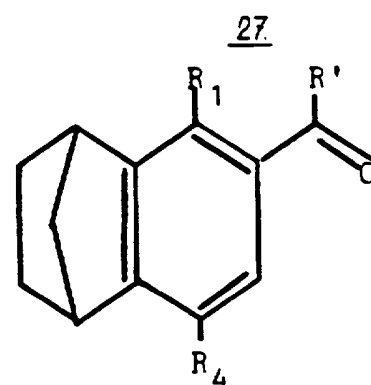
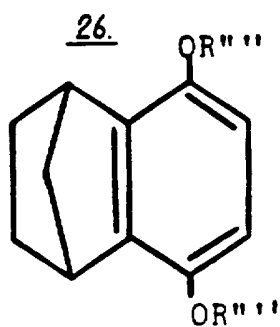
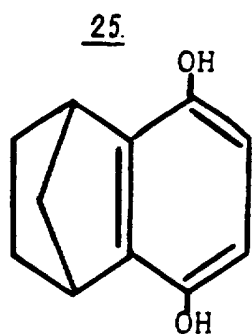
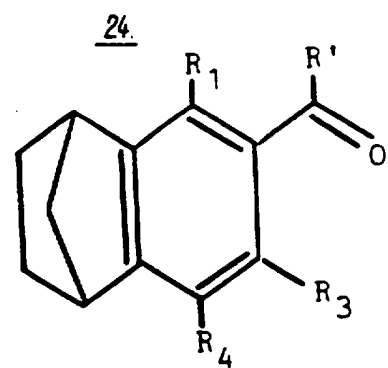
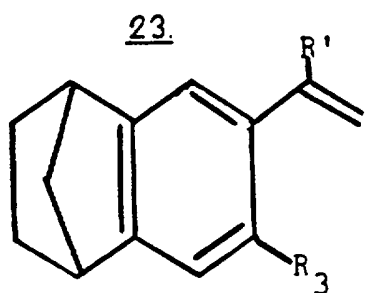
Conclusies

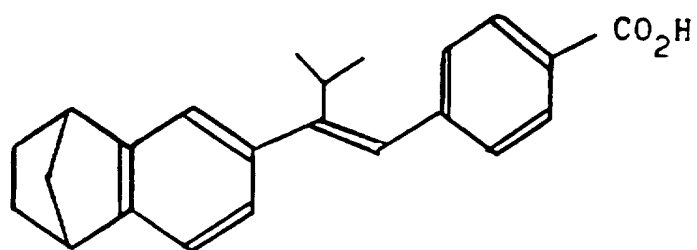
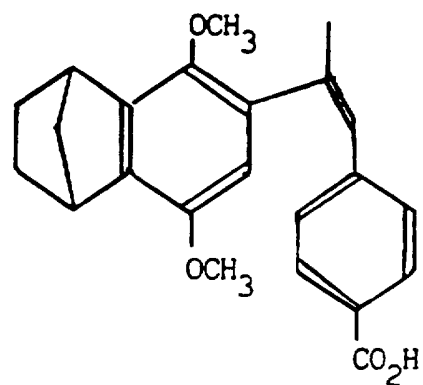
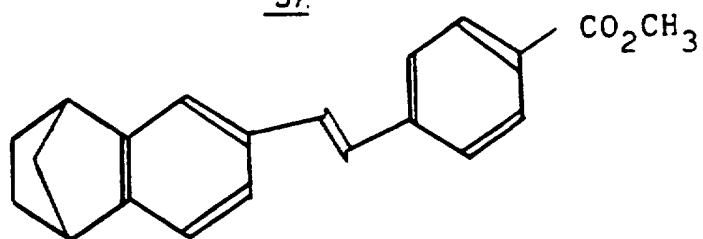
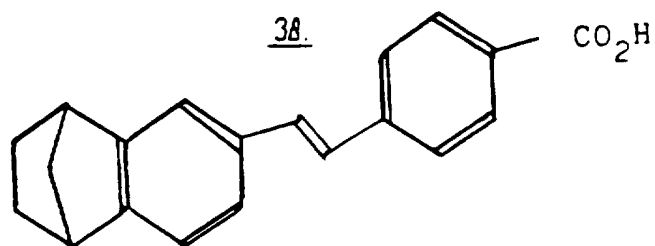
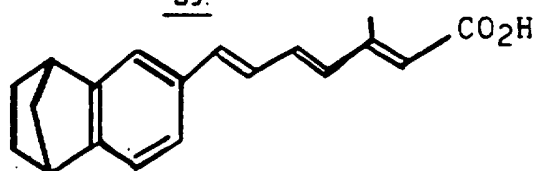
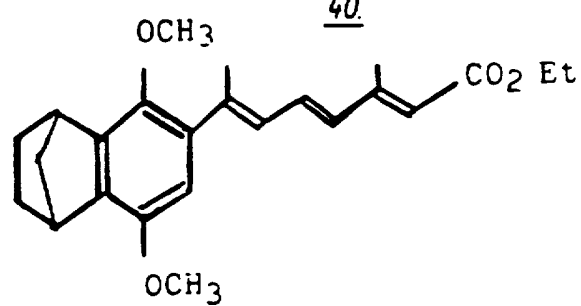
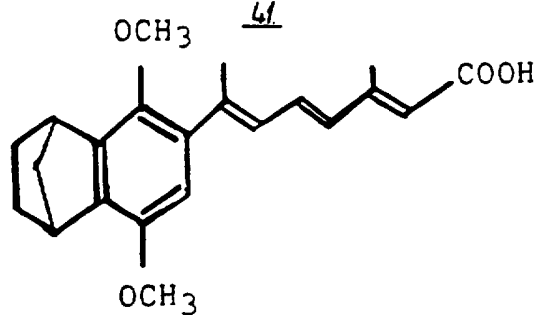
- 30 1. Van benzonorborneen afgeleide verbinding met werking van het retinoïde type alsmede alle isomeren en zouten ervan, welke verbinding de algemene formule 1 heeft, waarin R_1 , R_3 en R_4 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een alkylrest met 1–8 C-atomen, een alkoxirest met 1–8 C-atomen, een halogeenatoom, een acyloxirest met 1–8 C-atomen of een hydroxylgroep voorstellen, R' een waterstofatoom of een alkylrest met 1–6 koolstofatomen voorstelt en R'' een onverzadigde groep voorstelt, namelijk
- 35 1. ofwel een polyeenketen met de formule 2, waarin de groep A_2 een groep COR_7 voorstelt, waarin R_7 een alkoxirest met 1–6 C-atomen, een benzyloxirest of een aminorest $NR_{10}R_{11}$ voorstelt, waarin R_{10} een al dan niet met OH gesubstitueerde, rechte of vertakte alkylrest met 1–6 C-atomen voorstelt en R_{11} H voorstelt of dezelfde betekenis heeft als R_{10} , en de overeenkomstige carbonzuurzouten;
- 40 2. ofwel een benzeenkern met de formule 3, waarin A_3 een waterstofatoom, een alkylrest met 1–6 C-atomen, een groep COR_7 waarin R_7 een alkoxirest met 1–6 C-atomen of OH voorstelt of alkylsulfonyl- SO_2R_5 voorstelt waarin R_5 een alkylrest met 1–6 C-atomen voorstelt. Onder voorwaarde dat wanneer $R' = H$ of een methylgroep voorstelt waarbij $R_1 = R_4 = H$ en R_3 H of een methylgroep betekent, R'' geen rest met de formule 3 kan voorstellen, waarin A_3 - COR_7 voorstelt, waarin R_7 OH of alkoxi voorstelt.
- 45 2. Geneeskundig preparaat, met het kenmerk, dat dit ten minste één verbinding volgens conclusie 1 in een farmaceutisch aanvaardbare drager bevat.
3. Cosmetisch preparaat, met het kenmerk, dat dit in een cosmetisch aanvaardbare drager ten minste één verbinding volgens conclusie 1 bevat.

Hierbij 4 bladen tekening







35.36.37.38.39.40.41.A.