

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 643 076

②1 N° d'enregistrement national :

89 01910

⑤1 Int Cl⁵ : C 07 C 217/54.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 14 février 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 33 du 17 août 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : MIDY S.p.A., Société anonyme. — IT.

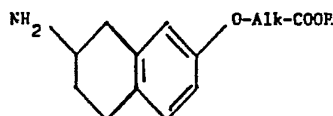
⑦2 Inventeur(s) : Umberto Guzzi ; Roberto Cecchi.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Carboxyalkyl-éthers de la 2-amino-7-hydroxytétraline.

⑤7 Carboxyalkyl-éthers de la 2-amino-7-hydroxytétraline de
formule :



dans laquelle Alk représente un groupe alkylène de 3 à 5
atomes de carbone et R représente l'hydrogène ou un groupe
alkyle de 1 à 4 atomes de carbone et leurs sels; un procédé
pour leur préparation à partir de la 2-amino-7-hydroxytétraline,
N-protection, O-alkylation et N-déprotection; intermédiaires N-
protégés.

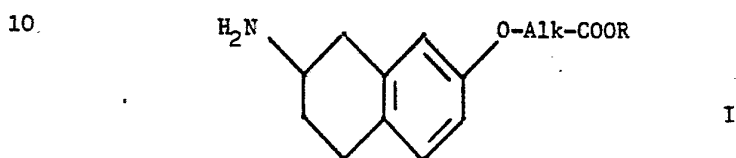
FR 2 643 076 - A1

D

La présente invention concerne des carboxyalkyl-éthers de la 2-amino-7-hydroxytétraline, un procédé et des intermédiaires pour leur préparation et leur utilisation dans la préparation de composés pour l'industrie pharmaceutique.

5 Dans la présente description, les termes "tétraline" et "tétralone" se rapportent au 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène.

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet, selon un de ses aspects, des carboxyalkyl-éthers de la 2-amino-7-hydroxytétraline de formule :

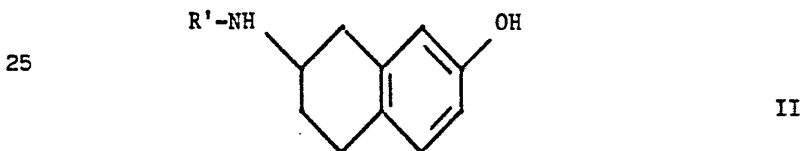


15 dans laquelle Alk représente un groupe alkylène de 3 à 5 atomes de carbone et R représente hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, et leurs sels.

La chaîne alkylène représentée par Alk peut être droite ou ramifiée, comme par exemple le 2-propyldène, le 1,2-propylène, le 1,3-propylène le 1,4-butylène ou le 1,5-pentylène.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé pour la préparation des composés I et de leurs sels, caractérisé en ce que

a) on soumet une 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégée de formule



30 dans laquelle R' est un groupe N-protecteur susceptible d'être éliminé par hydrogénation catalytique ou par hydrolyse acide douce, à une réaction de carb(alk)oxyalkylation avec un composé de formule

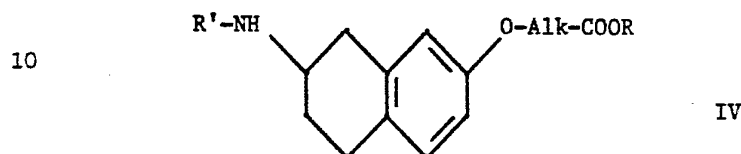


dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, Alk' est un groupe alkylène tel que défini ci-dessus, autre que le groupe isopropyldène, et Hal est le chlore, le brome ou l'iode, ou de formule



5 en présence d'une base, suivie éventuellement, dans le cas de l'utilisation du réactif IIIb, d'une réaction avec du chlorure de thionyle dans un alcanol en C_1-C_4 ;

b) on soumet l'éther de 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégé ainsi obtenu de formule :



dans laquelle Alk, R et R' sont tels que définis ci-dessus, à une N-déprotection par hydrogénation catalytique ou par hydrolyse acide douce et, après avoir éventuellement saponifié le groupe carbalkoxy inférieur en groupe carboxy, on isole le produit de formule I, éventuellement sous forme de sel, et on le transforme éventuellement dans un de ses sels.

20 Le terme "carb(alk)oxyalkylation" désigne en général la réaction de condensation de l'hydroxyle phénolique avec un réactif capable d'éthérifier ledit hydroxyle avec un groupe alkyle substitué avec un groupe carboxy ou carbalkoxy, le terme "carbalkoxy" désignant un groupe (C_1-C_4 alkoxy)carbonyle.

25 Les groupes N-protecteurs R' préférentiels sont les groupes tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl et, en général, les groupes N-protecteurs utilisés dans la chimie des peptides, ou les groupes benzyle, benzhydryle ou trityle, non substitués ou substitués par un groupe méthoxy dans un cycle benzénique.

30 Comme composé de formule IIIa, on utilise de préférence un bromohalcanoate d'alkyle. La réaction est conduite dans un solvant organique tel que l'acétone, l'acétate d'éthyle ou le tétrahydrofuranne en utilisant un agent de condensation basique classique comme un carbonate alcalin, par exemple le carbonate potassique.

35 Le composé de formule IIIb est utilisé, comme décrit dans J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 1153-1158, lorsqu'on veut préparer un composé

de formule I où Alk est isopropylidène. Dans ce cas, la réaction est conduite de préférence en présence d'une base forte, telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium et, éventuellement, on obtient le produit I sous forme d'ester par traitement de l'acide ainsi obtenu avec du chlorure de thionyle dans un alcool.

Le carboxyalkyl-éther de la 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégé IV ainsi obtenu est isolé selon les techniques conventionnelles, éventuellement sous forme d'un de ses sels, et soumis à la N-déprotection.

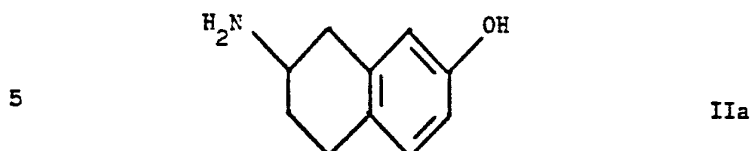
L'élimination des groupes N-protecteurs est effectuée par hydrogénation catalytique ou par hydrolyse acide douce selon des méthodes bien connues de littérature. Notamment, le groupe Boc est éliminé en conditions acides, par action de l'acide trifluoroacétique. Les autres sont tous éliminés par hydrogénation catalytique, de préférence en utilisant le palladium sur charbon comme catalyseur. Les groupes trityle et méthoxytrityle peuvent également être hydrolysés en conditions acides douces, par exemple par l'acide formique à 50% ou par l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant organique.

Les composés de formule I peuvent être soumis à une saponification pour obtenir le groupe carboxy correspondant, avant ou après la déprotection du groupe amino.

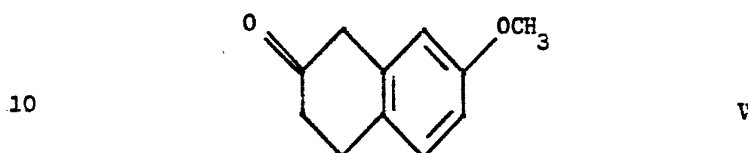
Les produits I sont isolés selon les méthodes conventionnelles, de préférence sous forme d'un de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés, tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, ou avec les acides minéraux ou organiques qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le naphthalènesulfonate.

La base libre peut être libérée par neutralisation et transformée dans un autre sel d'addition acide ou, lorsque R est l'hydrogène, dans un sel avec un métal, notamment alcalin, tel que le sel de sodium.

La 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégée de formule II est préparée soit à partir de la 2-amino-7-hydroxytétraline de formule IIa



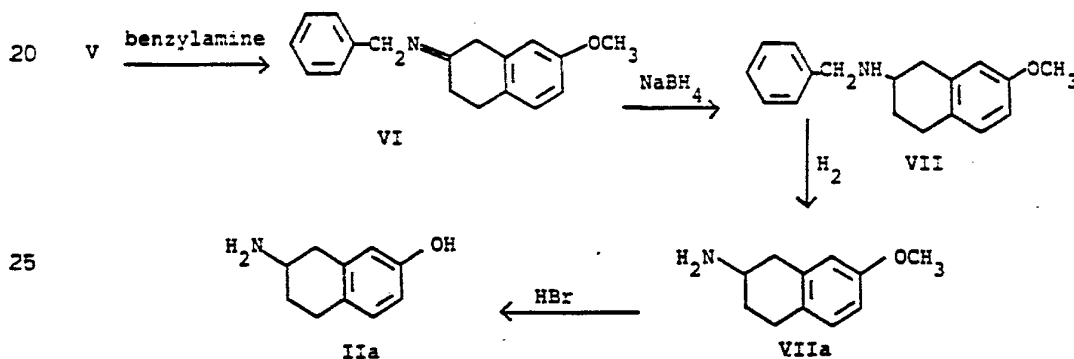
soit directement à partir de la 7-méthoxy-2-tétralone de formule V :



sans passer par la 2-amino-7-hydroxytétraline IIa.

La 2-amino-7-hydroxytétraline IIa est préparée à partir de la méthoxytétralone correspondante de formule V par réaction avec la benzylamine, réduction par du borohydrure de sodium de la benzylamine obtenue, débenzylation par hydrogénation catalytique et déméthylation par l'acide bromhydrique à 48%, selon le Schéma 1 suivant :

SCHEMA 1



La réaction du produit V avec la benzylamine est effectuée selon les méthodes classiques de préparation des bases de Schiff, dans un solvant organique tel que le toluène en présence d'acide p-toluène-sulfonique et le composé VI ainsi obtenu peut être réduit, sans être isolé et purifié, avec le borohydrure de sodium. Par hydrogénation catalytique, en utilisant par exemple du palladium sur charbon, on obtient la 2-amino-7-méthoxytétraline VIIa qui, par chauffage dans de

30

l'acide bromhydrique à 48%, donne la 2-amino-7-hydroxytétraline IIa, comme bromhydrate, transformé en la base libre par neutralisation.

Dans l'étape V $\rightarrow$ VI, la benzylamine peut être remplacée par la tritylamine ou la benzhydrylamine, les trois produits pouvant être substitués par un groupe méthoxy sur un noyau phényle.

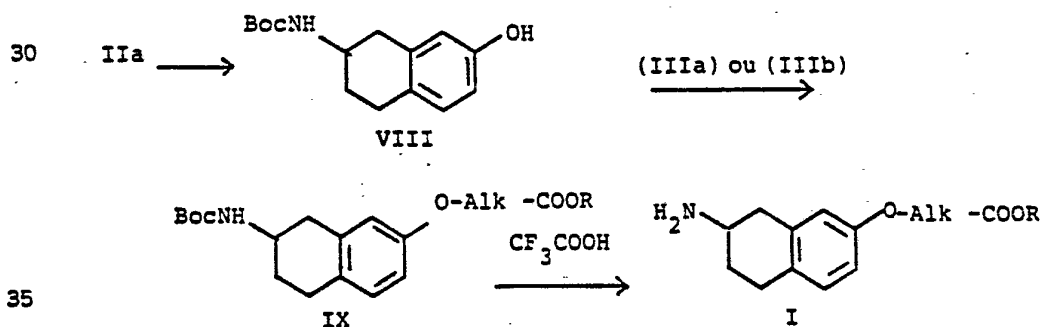
Les deux formes optiquement actives de l'aminotétraline de formule IIa sont préparées par résolution du racémate selon des méthodes connues, par exemple par salification avec un acide optiquement actif, l'acide mandélique de préférence.

La N-protection par le groupe R' est effectuée en faisant réagir le composé de formule IIa avec le réactif approprié pour la protection des groupes amino comme décrit, par exemple, par M. Bodanszky et al., Peptide Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons 1976, pages 18 à 49, chapitres 3 à 6.

Le groupe Boc, par exemple, peut être introduit par réaction avec le di-tert-butyldicarbonate en milieu basique. Le groupe benzyloxy-carbonyl peut être introduit selon la procédure générale décrite par E.C. Horning, Organic Synthesis, vol. III, Wiley, New York 1955, page 167.

Ainsi, par exemple, pour préparer les produits I, on peut protéger le groupe amino de la 2-amino-7-hydroxytétraline IIa par un groupe Boc par réaction avec di-tert-butyldicarbonate dans un solvant organique tel que le dioxane ou le diméthylformamide, traiter le produit ainsi obtenu avec un composé de formule IIIa ou IIIb dans les conditions ci-dessus et déprotéger le groupe amino par élimination du groupe Boc avec de l'acide trifluoroacétique selon le Schéma 2 suivant

SCHEMA 2

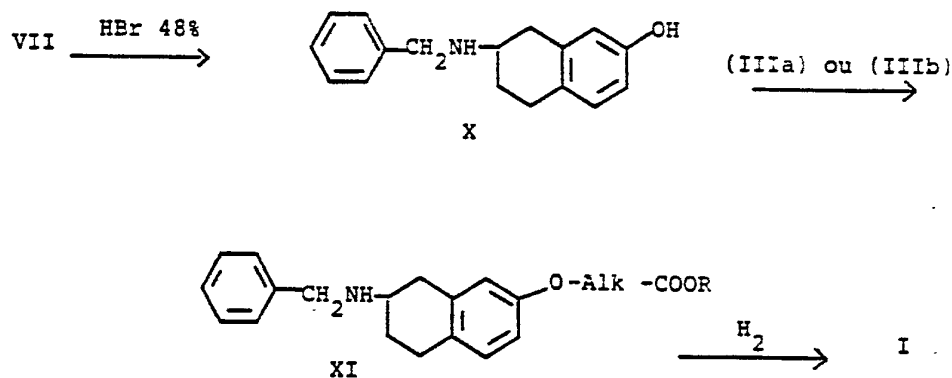


La libération de l'amine I par élimination du groupe N-protecteur Boc ne comporte pas de modification au niveau du groupe carbalkoxy inférieur ou de la stéréoconfiguration.

La N-protection peut également être effectuée à partir de la 7-méthoxy-2-tétralone V, sans passer par la 2-amino-7-hydroxy-tétraline IIa, par formation d'une base de Schiff avec une amine choisie parmi la benzylamine, la benzhydrylamine et la tritylamine, non substituées ou substituées par un groupe méthoxy sur un noyau phényle et réduction par le borohydrure de sodium.

Ainsi, par exemple, les produits I peuvent être préparés à partir d'une 2-benzylamino-7-méthoxytétraline de formule VII (Schéma 1), par déméthylation avec de l'acide bromhydrique, réaction du phénol correspondant avec un composé de formule IIIa ou IIIb dans les conditions ci-dessus et débenzylation, selon le Schéma 3 suivant

SCHEMA 3



Dans le Schéma 2 ci-dessus, le groupe Boc peut être remplacé par le groupe benzyloxycarbonyle ou par tout autre groupe protecteur tel que défini ci-dessus. Dans le Schéma 3 le groupe benzyle peut être substitué sur le cycle benzénique par un groupe méthoxy ou peut être remplacé par un groupe benzhydryle ou trityle non substitué ou substitué sur un cycle benzénique par un groupe méthoxy. La déprotection est effectuée comme indiqué ci-dessus.

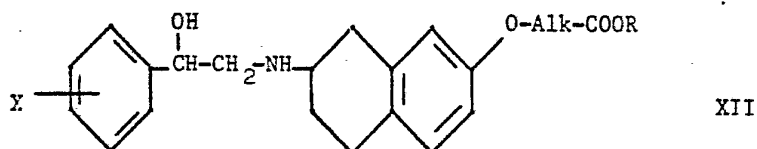
Les formes optiquement actives des produits de formule I sont préparées selon des méthodes connues, soit à partir du composé IIa

optiquement actif, selon le Schéma 2, soit, selon le Schéma 3, après résolution du composé VII (ou de son analogue benzhydryle ou trityle) éventuellement méthoxylé, soit par résolution du même composé I, ladite résolution étant effectuée, par exemple, par salification avec un acide optiquement actif, l'acide mandélique de préférence.

Les carboxyalkyl-éthers de la 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégés IV et leurs sels éventuels sont nouveaux et représentent les intermédiaires clés dans la préparation des composés I; ces produits IV, sous forme racémique ou sous forme de leurs stéréoisomères séparés, représentent un autre aspect de la présente invention.

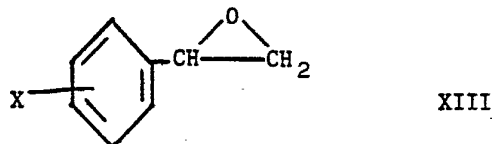
Les carboxyalkyl-éthers de la 2-amino-7-hydroxytétraline de formule I, et leurs sels, sont des produits utiles comme intermédiaires dans la préparation de composés pharmacologiquement actifs. Par exemple, ils peuvent être utilisés pour la préparation de phényl-éthanolaminotétralines ayant une activité agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques sélective pour le tractus gastro-intestinal et destinées à la préparation de médicaments spasmolytiques.

Ainsi, selon un aspect ultérieur, la présente invention a pour objet l'utilisation des carboxyalkyl-éthers de la 2-amino-7-hydroxytétraline de formule I pour la préparation des phényléthanolaminotétralines correspondantes de formule XII:



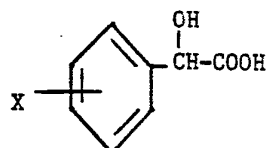
dans laquelle X représente l'hydrogène, un halogène, un alkyle inférieur ou un groupe trifluorométhyle, Alk et R sont tels que défini ci-dessus, et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Cette utilisation comporte soit une réaction des composés I avec un époxyde de styrène de formule :



dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, ledit époxyde de styrène pouvant être racémique ou, notamment lorsque X est hydrogène ou 3-chloro, optiquement actif, soit une réaction avec un dérivé fonctionnel d'un acide mandélique de formule

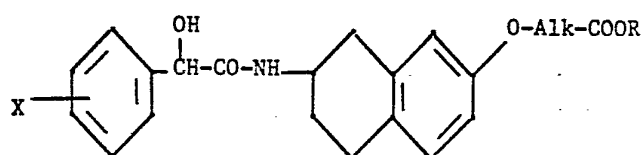
5



XIV

dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et réduction du groupe carbonyle amidique du mandélamide ainsi obtenu de formule

10



XV

15 dans laquelle X, Alk et R sont tels que définis ci-dessus, en groupe méthylène, ledit acide mandélique XIV pouvant être racémique ou, notamment lorsque X est hydrogène ou 3-chloro, optiquement actif, et une salification éventuelle.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Les valeurs de pouvoir rotatoire sont indiquées comme /alpha/, mais on doit les entendre comme $[\alpha]_D^{20}$.

20

PREPARATION I

Bromhydrate de 2-amino-7-hydroxytétraline.

25

(a) On chauffe au reflux pendant 3 heures un mélange de 8 g de 7-méthoxy-2-tétralone, 4,8 g de benzylamine, 150 ml de toluène anhydre et 100 mg d'acide p.toluènesulfonique. On évapore à sec l'huile résiduelle, on reprend par 100 ml de méthanol et à la solution obtenue on ajoute, avec précaution et à 0-5°C, 8,5 g de borohydrure de sodium. On laisse le mélange sous agitation et à la température ambiante pendant une nuit, puis on y ajoute 50 ml d'eau, on laisse sous agitation pendant 30 minutes, on évapore le solvant, on reprend avec 30 ml d'eau et 10 ml d'une solution concentrée d'hydroxyde d'ammonium. On extrait avec 200 ml d'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, filtre et évapore à sec. On obtient une huile de couleur

30

35

foncée qui est purifiée par flash chromatographie en utilisant comme éluant le mélange acétate d'éthyle/méthanol 95/5. On transforme la base obtenue en son chlorhydrate par dissolution dans 40 ml d'isopropanol et addition d'isopropanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux. On obtient ainsi 11,4 g de chlorhydrate de 2-benzylamino-7-méthoxytétraline; p.f. 265-267°C (déc.).

(b) On soumet le produit ci-dessus, dissous dans 200 ml de méthanol et 100 ml d'eau, à une hydrogénation en présence de 1,2 g de palladium sur charbon à 10%, à la pression ambiante et à la température de 45-50°C. Après 4 heures on filtre, évapore à sec, reprend deux fois avec de l'éthanol absolu et l'on évapore à sec. On obtient un solide blanc qui est repris avec 70 ml d'isopropanol à chaud. Par refroidissement, la suspension obtenue précipite et donne 7,8 g de chlorhydrate de 2-amino-7-méthoxytétraline; p.f. 214-216°C.

(c) On met en suspension 6,6 g du produit ci-dessus dans 80 ml d'acide bromhydrique à 48% et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures. On évapore à sec la solution obtenue, on reprend par de l'éthanol absolu et on évapore à sec deux fois. On obtient ainsi une huile qu'on dissout dans 20 ml d'isopropanol à chaud. Par addition de 30 ml d'éther éthylique à la solution on obtient 6,8 g de bromhydrate de 2-amino-7-hydroxytétraline cristallin; p.f. 171-173°C.

PREPARATION II

25 Monohydrate de R-2-amino-7-hydroxytétraline.

A une solution dans 550 ml d'éthanol absolu de 50 g de 2-amino-7-méthoxytétraline base brute, obtenue du chlorhydrate correspondant (PREPARATION I b) par neutralisation avec de l'hydroxyde de sodium à 10%, extraction avec de l'acétate d'éthyle et évaporation du solvant, on ajoute une solution de 43 g d'acide (+) mandélique dans 550 ml d'éthanol absolu. Après une nuit à la température ambiante, on filtre le précipité obtenu et on le cristallise deux fois dans l'éthanol absolu en récupérant chaque fois le produit cristallisé après repos d'une nuit à la température ambiante. On obtient ainsi 34,2 g (74%) de sel pur de l'acide (+) mandélique avec la (+)-2-amino-7-méthoxy-

tétraline; p.f. 190-192°C. Les eaux mères de cette première cristallisation sont séparées et utilisées pour la PREPARATION III ci-dessous. On suspend 34 g du sel ainsi obtenu dans 300 ml d'eau et on rend basique le mélange réactionnel avec de l'hydroxyde de sodium N. On extrait la base avec de l'acétate d'éthyle, on évapore à sec et on reprend le résidu par 260 ml d'acide bromhydrique à 48%. On chauffe au reflux le mélange réactionnel pendant trois heures, on l'évapore à sec sous vide et on reprend le résidu obtenu avec 70 ml d'eau. On rend basique la solution aqueuse avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré, on la refroidit pendant une nuit et on la filtre. On obtient 17 g de R-2-amino-7-hydroxytétraline sous forme monohydratée; p.f. 143-144°C, $[\alpha]_D^{25} = +85,1^\circ$ (méthanol, c = 0,5 %). Le chlorhydrate de ce produit a un pouvoir rotatoire qui correspond à celui de la littérature (Molecular Pharmacology, 1982, 22, 281-289).

15 PREPARATION III

Monohydrate de S-2-amino-7-hydroxytétraline. On évapore à sec les eaux mères de la première cristallisation du produit de la PREPARATION II, contenant le sel de l'acide (-) mandélique avec la (-)-2-amino-7-méthoxytétraline, on suspend le résidu ainsi obtenu dans 300 ml d'eau et on rend la solution basique par de l'hydroxyde de sodium N. On extrait la base avec de l'acétate d'éthyle. Suivant le mode opératoire décrit dans la PREPARATION II et en utilisant comme produits de départ la base ainsi obtenue et l'acide (-) mandélique, on obtient le sel de l'acide (-) mandélique avec la (-)-2-amino-7-méthoxytétraline (p.f. 189-191°C) qui, par neutralisation et déméthylation avec HBr, donne 17 g de S-2-amino-7-hydroxytétraline, sous forme de monohydrate; p.f. 143-144°C, $[\alpha]_D^{25} = -86,9^\circ$ (méthanol, c = 0,5 %). Le chlorhydrate de ce produit a un pouvoir rotatoire qui correspond à celui de la littérature (Molecular Pharmacology 1982, 22, 281-289).

30 PREPARATION IV

2-benzylamino-7-hydroxytétraline. On chauffe au reflux pendant 2 heures, sous agitation 25 g de chlorhydrate de 2-benzylamino-7-méthoxytétraline, PREPARATION I (a), dans 215 ml d'une solution à 33% d'acide bromhydrique dans l'acide

acétique et en présence de 36 ml d'acide bromhydrique à 48%. Après concentration sous pression réduite, on reprend 3 fois le résidu avec 100 ml d'éthanol absolu en séchant chaque fois. On égrène le produit ainsi obtenu avec 150 ml d'acétone, on filtre et on obtient 25,3 g du bromhydrate de 2-benzylamino-7-hydroxytétraline; p.f. 198-200°C. On dissout dans 1300 ml d'eau chaude le sel et, après refroidissement, on ajoute de l'hydroxyde d'ammonium concentré. On extrait la base par l'acétate d'éthyle, on sèche et on obtient un solide qui est cristallisé dans 250 ml de toluène. On obtient 14 g de 2-benzylamino-7-hydroxytétraline base; p.f. 161-163°C.

PREPARATION V

Chlorhydrate de S-2-benzylamino-7-méthoxytétraline.
A une solution de 44 g de 2-benzylamino-7-méthoxytétraline base, PREPARATION I (a), dans 140 ml d'éthanol absolu on ajoute une solution de 24,5 g d'acide (-)mandélique dans 150 cc d'éthanol absolu. Après repos d'une nuit à la température ambiante, on filtre et on lave. On cristallise deux fois dans 250 ml d'éthanol absolu et l'on obtient 33 g de sel pur de l'acide (-)mandélique avec la (-)-2-benzylamino-7-méthoxytétraline; p.f. 155-157°C. On dissout 30 g de sel ainsi obtenu dans 400 ml d'eau et on rend basique la solution avec de l'hydroxyde d'ammonium à 32%. Après extraction par de l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et l'on sèche sur du sulfate de sodium. On évapore le solvant et on obtient 20 g d'une huile que l'on dissout dans de l'isopropanol. On ajoute une solution d'isopropanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux et l'on obtient un produit que, après filtration, on sèche. On obtient 22 g d'un produit que l'on cristallise dans un mélange méthanol/eau 1/1; p.f. 287-290°C. Après recristallisation de 1 g de produit ainsi obtenu dans 10 ml d'un mélange méthanol/eau 1/1, on confirme l'obtention du chlorhydrate de S-2-benzylamino-7-méthoxytétraline; p.f. 287-290°C.

PREPARATION VI

Bromhydrate de S-2-benzylamino-7-hydroxytétraline
On chauffe au reflux sous agitation pendant 3 heures une solution de 15 g de chlorhydrate de S-2-benzylamino-7-méthoxytétraline dans 100 ml d'acide bromhydrique à 48% et 100 ml d'acide bromhydrique à 33%

dans l'acide acétique. On sèche sous pression réduite la solution ainsi obtenue. On reprend le produit trois fois avec de l'éthanol absolu en séchant chaque fois la solution. On dissout le résidu huileux dans l'acétone et on cristallise. Après filtration, on lave à l'acé-
5 tone et ensuite à l'éther éthylique et l'on sèche. On obtient 17 g de bromhydrate de S-2-benzylamino-7-hydroxytétraline; p.f. 185-187°C.

EXEMPLE 1

On chauffe à 70°C sous courant d'azote pendant 30 minutes, 8 g de 2-benzylamino-7-hydroxytétraline base, PREPARATION IV, et 1,7 g
10 d'hydrure de sodium à 55% dans 250 ml de toluène. On ajoute goutte à goutte à la température ambiante un mélange de 10,5 g de 6-bromo-hexanoate d'éthyle et de 0,5 g de bromure de tétrabutylammonium dans 200 ml de toluène, puis on chauffe le mélange réactionnel 8 heures au reflux, on refroidit, on ajoute 100 ml d'eau et on sépare la phase
15 organique. On lave avec une solution d'hydroxyde de sodium 3N, on sèche et on concentre. On solubilise le produit ainsi obtenu dans l'isopropanol et, après avoir ajouté une solution d'isopropanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux, on obtient 8,9 g de chlorhydrate de 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylpentan-5-yloxy)tétraline; p.f.
20 140-142°C.

EXEMPLE 2

On soumet une solution de 8,9 g de chlorhydrate de 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylpentan-5-yloxy)tétraline, EXEMPLE 1, dans 150 ml d'éthanol 95% à hydrogénation à la pression ambiante et à la tempé-
25 rature de 60°C en utilisant comme catalyseur 1 g de palladium sur charbon à 10%. Après 3 heures, on filtre et on reprend le résidu 2 fois avec 100 ml d'éthanol absolu en séchant chaque fois. On égraine le produit obtenu dans 100 ml d'acétone, on filtre et on cristallise dans 50 ml d'isopropanol. On obtient 5,5 g de chlorhydrate de
30 2-amino-7-(éthoxycarbonylpentan-5-yloxy)tétraline; p.f. 114-117°C.

EXEMPLE 3

On chauffe à 70°C sous courant d'azote pendant 30 minutes, 15 g de 2-benzylamino-7-hydroxytétraline base, PREPARATION IV, et 2,8 g d'hydrure de sodium à 95% dans 400 ml de toluène. On ajoute goutte à
35 goutte à la température ambiante 9,2 ml de 4-bromobutyrate d'éthyle

dans 200 ml de toluène et 0,5 g de bromure de tétrabutylammonium, puis on chauffe le mélange réactionnel 8 heures à 90°C, on refroidit, on extrait deux fois avec 100 ml d'éther éthylique. On lave la phase organique avec un mélange d'hydroxyde de sodium 0,1 N et d'eau et on sèche. On solubilise le produit ainsi obtenu dans 100 ml d'isopropanol et, après avoir ajouté du charbon, on filtre. On rend acide la solution avec de l'isopropanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux et on obtient 14 g de chlorhydrate de 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylpropan-3-yloxy)tétraline; p.f. 175-177°C.

10 EXEMPLE 4

On soumet une solution de 14 g de chlorhydrate de 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylpropan-3-yloxy)tétraline, EXEMPLE 3, dans 250 ml d'éthanol 95% et 10 ml d'eau, à hydrogénation à la pression ambiante et à la température de 60°C en utilisant comme catalyseur 2 g de palladium sur charbon à 10%. Après 5 heures, on filtre et on reprend le résidu plusieurs fois avec de l'éthanol absolu en séchant chaque fois. On égraine le produit obtenu dans de l'acétone, on filtre et on cristallise dans de l'isopropanol. On obtient 8,8 g de chlorhydrate de 2-amino-7-(éthoxycarbonylpropan-3-yloxy)tétraline; p.f. 134-136°C.

20 EXEMPLE 5

On laisse sous agitation pendant 30 minutes à la température ambiante sous courant d'azote, une solution de 10 g de 2-benzylamino-7-hydroxytétraline base, PREPARATION IV, et 1,6 g d'hydrure de sodium à 80% dans 140 ml de diméthylsulfoxyde. On ajoute au mélange réactionnel ainsi obtenu 10,45 g de 5-bromovalérate d'éthyle et une quantité catalytique de iodure de potassium. On laisse sous agitation à la température ambiante pendant 17 heures, on ajoute 400 ml d'un mélange eau/glace, et on extrait par de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution d'hydroxyde de sodium 2 N et ensuite à l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium, on filtre, on concentre sous vide et on dissout le résidu dans de l'isopropanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Après cristallisation dans 100 ml d'isopropanol, on obtient 10,7 g de chlorhydrate de 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylbutan-4-yloxy)tétraline; p.f. 154-156°C.

EXEMPLE 6

On soumet une solution de 10,7 g de chlorhydrate de 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylbutan-4-yloxy)tétraline, EXEMPLE 5, dans 250 ml d'éthanol 95% et 25 ml d'eau, à hydrogénation à la pression ambiante et à la température de 60°C en utilisant comme catalyseur 1,2 g de palladium sur charbon à 10%. Après 6 heures, on filtre et on reprend le résidu plusieurs fois avec de l'éthanol absolu en séchant chaque fois. On égraine le produit obtenu dans de l'éther éthylique et l'on filtre. Après cristallisation dans l'isopropanol, on obtient 8 g de chlorhydrate de 2-amino-7-(éthoxycarbonylbutan-4-yloxy)tétraline; p.f. 131-133°C.

EXEMPLE 7

On laisse sous agitation pendant 15 minutes à la température ambiante une solution de 19 g de 2-benzylamino-7-hydroxytétraline base, PREPARATION IV, et de 26,6 g de 1,1,1-trichloro-2-méthyl-2-propanol dans 500 ml d'acétone. Après avoir porté la température du mélange réactionnel à 15°C, on ajoute 10,9 g d'hydroxyde de potassium et on laisse sous agitation à la température ambiante pendant 2 heures. Après deux autres additions d'hydroxyde de potassium, on laisse le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant une nuit. On concentre sous pression réduite, on ajoute 250 ml d'un mélange eau/glace et, après extraction par de l'éther éthylique, on ajoute du charbon, on filtre et on rend acide par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 5-6. On chauffe au reflux pendant 4 heures 14 g du produit ainsi obtenu et 3,6 ml de chlorure de thionyle dans 100 ml d'éthanol absolu. Après concentration sous pression réduite, on ajoute un mélange eau/glace et on rend la solution basique par de l'ammoniaque. On extrait par de l'acétate d'éthyle, on sèche, on filtre et on évapore à sec. On solubilise la base ainsi obtenue dans de l'acétone et on ajoute de l'acide oxalique. Après cristallisation dans 180 ml d'éthanol 95%, on obtient 11,3 g d'oxalate de 2-benzylamino-7-(2-éthoxycarbonylpropan-2-yloxy)tétraline; p.f. 174-176°C.

EXEMPLE 8

On soumet une solution de 9,1 g de 2-benzylamino-7-(2-éthoxycarbonylpropan-2-yloxy)tétraline base, EXEMPLE 7, dans 100 ml d'éthanol 95%

et 4 ml d'acide chlorhydrique, à hydrogénation à la pression ambiante et à la température de 60°C en utilisant comme catalyseur 1 g de palladium sur charbon à 10%. Après 4 heures, on filtre, on concentre sous pression réduite et on reprend le résidu plusieurs fois par de l'éthanol absolu en séchant chaque fois. Le résidu est solubilisé dans de l'ammoniaque diluée. Après extraction par de l'éther éthylique, on sépare, on anhydriefie, on filtre et on évapore à sec. On purifie par flash-chromatographie en utilisant un mélange chlorure de méthylène/éthanol 8/2 et on solubilise le produit ainsi obtenu dans de l'acétone contenant de l'acide oxalique. Après cristallisation dans 10 ml d'acétone, on obtient 0,66 g d'oxalate de 2-amino-7-(2-éthoxycarbonylpropan-2-yloxy)tétraline; p.f. 140-142°C.

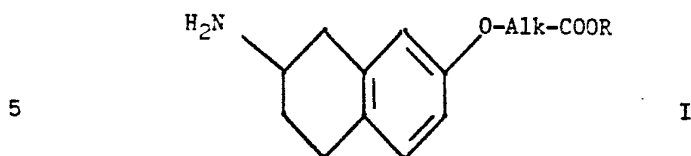
EXEMPLE 9

Préparation du chlorhydrate de N-[(7-éthoxycarbonylbutan-4-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine. On chauffe à 80°C sous agitation sous courant d'azote pendant 11 heures une solution de 5 g de 2-amino-7-(éthoxycarbonylbutan-4-yloxy)-tétraline base, obtenue par neutralisation de son chlorhydrate décrit dans l'Exemple 6, dans 15 ml de diméthylsulfoxyde anhydre et 4,6 g d'oxyde de 3-chlorostyrène. Après repos d'une nuit à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel dans un mélange eau/glace, on extrait par de l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on sèche sur du sulfate de sodium. Après filtration, on évapore à sec, on dissout le résidu ainsi obtenu dans de l'éther éthylique et on rend acide la solution par de l'isopropanol saturé d'acide chlorhydrique. On filtre et on sèche. On cristallise deux fois dans 40 ml d'isopropanol et on obtient 3,9 g de chlorhydrate de N-[(7-éthoxycarbonylbutan-4-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine; p.f. 127-130°C.

Ce composé possède une bonne activité sur la motricité intestinale. Dans le test du côlon isolé de rat (EP 255 415), le produit montre une activité, en termes de CI₅₀, supérieure à celle de l'oxalate de N-[(7-éthoxycarbonylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine décrit dans EP 211 721.

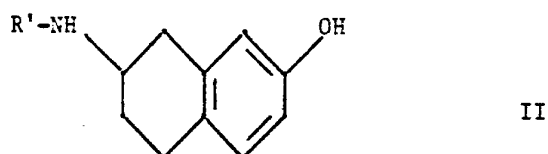
REVENDICATIONS

1. Carboxyalkyl-éther de la 2-amino-7-hydroxytétraline de formule



dans laquelle Alk représente un groupe alkylène de 3 à 5 atomes de carbone et R représente l'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ou un de ses sels.

- 10 2. 2-amino-7-(éthoxycarbonylpropan-3-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène et ses sels.
3. 2-amino-7-(éthoxycarbonylbutan-4-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène et ses sels.
- 15 4. 2-amino-7-(éthoxycarbonylpentan-5-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène et ses sels.
5. 2-amino-7-(2-éthoxycarbonylpropan-2-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène et ses sels.
- 20 6. Procédé pour la préparation de carboxyalkyl éthers de la 2-amino-7-hydroxytétraline de la revendication 1, caractérisé en ce qu'on traite une 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégée de formule

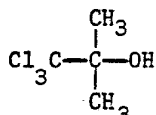


- 25 dans laquelle R' est un groupe N-protecteur susceptible d'être éliminée par hydrogénation catalytique ou par hydrolyse acide douce, à une réaction de carb(alc)oxylalkylation avec un composé de formule



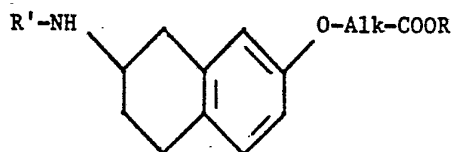
IIIa

- 30 dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1, Alk' est un groupe alkylène tel que défini dans la revendication 1, autre que le groupe isopropylidène et Hal représente chlore, brome ou iode, ou de formule



IIIb

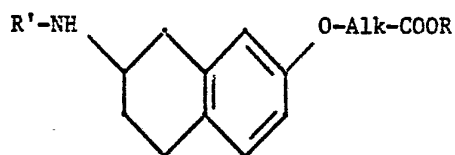
en présence d'une base suivie, dans le cas de l'utilisation du réactif IIIb, d'une réaction de l'acide ainsi obtenu avec le chlorure de thionyle dans un alcool en $\text{C}_1\text{-C}_4$, on soumet l'éther de 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégé ainsi obtenu de formule :



IV

dans laquelle Alk est tel que défini dans la revendication 1, R et R' sont tels que définis ci-dessus, à une N-déprotection par hydrogénation catalytique ou par hydrolyse acide douce et, après avoir éventuellement saponifié le groupe carbalkoxy inférieur en groupe carboxy, on isole le produit final, éventuellement sous forme de sel et on le transforme éventuellement dans un de ses sels.

7. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que le groupe N-protecteur est choisi parmi les groupes t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, et les groupes benzyle, benzhydryle et trityle, non substitués ou substitués par un groupe méthoxy sur un noyau phényle.
8. Carboxyalkyl-éther de la 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégée de formule :



IV

dans laquelle R, Alk et R' sont tels que définis dans la revendication 6, ou un de ses sels.

9. Carboxyalkyl-éther de la 2-amino-7-hydroxytétraline N-protégée selon la revendication 8, caractérisé par la formule IV dans laquelle R et Alk sont tels que définis dans la revendication 6 et R' est un groupe N-protecteur choisi parmi les groupes t-butoxy-

carbonyle, benzyloxy-carbonyle, et les groupes benzyle, benzhydryle et trityle, non substitués ou substitués par un groupe méthoxy sur un noyau phényle.

- 5 10. 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylpropan-3-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène
ou un de ses sels.
11. 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylbutan-4-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène
ou un de ses sels.
12. 2-benzylamino-7-(éthoxycarbonylpentan-5-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène
ou un de ses sels.
- 10 13. 2-benzylamino-7-(2-éthoxycarbonylpropan-2-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène
ou un de ses sels.