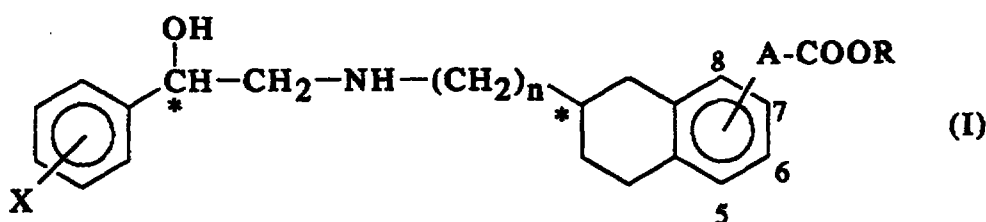


Description

La présente invention concerne des nouvelles phényléthanolaminotétralines et phényléthanolaminométhyltétralines, le procédé pour leur préparation, les intermédiaires dans ce procédé ainsi que les compositions pharmaceutiques renfermant les nouveaux produits.

Des dérivés phényléthanolaminotétraliniques et phényléthanolaminométhyltétraliniques caractérisées par la présence d'un atome d'oxygène lié au noyau tétralinique ont été décrits, en tant qu'agents lipolytiques et modulateurs de la motricité intestinale, dans les demandes de brevet EP-A-211721, EP-A-383686 et EP-A-436435.

On a maintenant trouvé que les phényléthanolaminotétralines et les phényléthanolaminométhyltétralines ayant un groupe carboxy ou alkoxy-carbonyl lié au noyau 1,2,3,4-tétrahydronaphtalénique soit directement soit via un groupe alkylène ou alcénylène inférieur, ont des propriétés pharmacologiques très intéressantes en tant qu'agents antidépresseurs. Ainsi la présente invention concerne en un de ses aspects les composés de formule (I) :



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁ - C₄)alkyle ou un groupe trifluorométhyle,

A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄)alkylène, ou un groupe (C₂-C₄)alcénylène,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, et

n est 0 ou 1,

et leurs sels.

Dans la présente description, les termes "(C₁-C₄)alkyle" et "(C₁-C₄)alkylène" désignent un radical monovalent et divalent, respectivement, d'un hydrocarbure saturé à chaîne droite ou ramifiée qui peut contenir de 1 à 4 atomes de carbone. De préférence le terme "(C₁-C₄)alkyle" désigne un radical méthyle ou éthyle, tandis que le terme "(C₁-C₄)alkylène" désigne de préférence un radical méthylène, éthylène ou propylène qui peut être éventuellement substitué par méthyle.

Le terme "(C₂-C₄)alcénylène" identifie un radical divalent d'un hydrocarbure à chaîne droite ou ramifiée contenant de 2 à 4 atomes de carbone et une double liaison. De préférence le terme "(C₂-C₄)alcénylène" représente un radical vinylène, ou 1,3-propylène.

Le terme "halogène" comprend les quatre halogènes: fluore, chlore, brome et iode, le chlore étant préféré.

Le terme "tétraline" se réfère au noyau 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphorsulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

De plus, lorsque les composés de formule (I) possèdent un groupe carboxy libre (R=H) les sels comprennent aussi les sels avec des bases minérales, de préférence celles avec des métaux alcalins tels que le sodium ou le potassium, ou avec des bases organiques, comme le trométamol.

Dans la formule (I) ci-dessus, les deux atomes de carbone asymétriques sont marqués par un astérisque. Tous les composés de formule (I) peuvent donc exister sous forme d'au moins quatre isomères stériques différents, (R,R), (R,S), (S,S) et (S,R). Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges de deux, trois ou des quatre isomères, dans une proportion quelconque, font partie de la présente invention. D'autres centres d'asymétrie pourraient être présents dans le radical A. De même, les

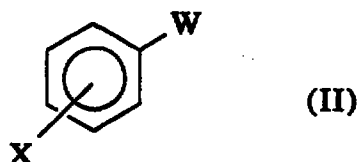
stéréoisomères provenant de la présence d'un centre chiral additionel et leurs mélanges font partie de l'invention. Pour l'expression de l'activité pharmacologique la configuration préférée de l'atome de carbone chiral de la chaîne éthanolaminique est de toute façon la configuration absolue R.

Des composés préférés dans la présente invention comprennent les composés de formule (I) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle en position 3, et le groupe -A-COOR est en position 7 ou 6 du noyau tétralinique, et leurs sels.

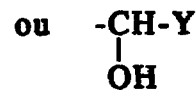
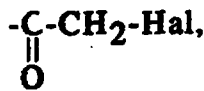
D'autres composés préférés de la présente invention comprennent les composés de formule (I) dans laquelle le groupe -A-COOR est en position 7 ou 6 du noyau tétralinique et A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone, et leurs sels.

Des composés de la présente invention particulièrement avantageux comprennent les composés de formule (I) dans laquelle X est un atome d'halogène en position 3, le groupe -A-COOR est en position 7 ou 6 du noyau tétralinique et A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, ou un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle, et leurs sels.

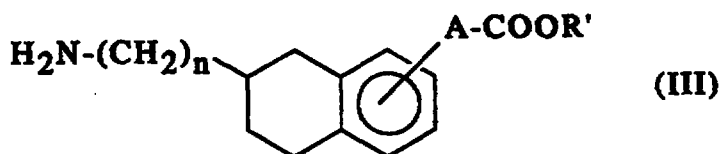
Les composés de formule (I) peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce qu'on traite un composé de formule (II) :



25 dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et le radical -W représente un des groupes suivants:



35 où Hal représente le chlore, le brome ou l'iode et Y représente un groupe -COOH ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, avec un composé de formule (III) :



45 dans laquelle A et n sont tels que définis ci-dessus et R' est a groupe (C₁-C₄)alkyle, et, quand -W est autre que (a), on trait le produit ainsi obtenu avec un agent réducteur approprié et quand on veut obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène, on hydrolyse le composé de formule (I) où R est R' ainsi obtenu.

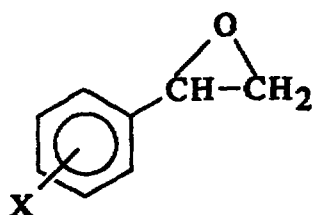
Par agent réducteur approprié on entend un agent réducteur qui permet d'obtenir, au moins de préférence, la réduction sélective de la chaîne entre le groupe amino et le cycle benzénique sans altération du groupe -COOR'.

55 Plus particulièrement, la réaction entre les composés de formule (II) et (III) est réalisée selon des modes opératoires et dans des conditions différentes qui sont essentiellement fonction de la nature du produit de départ de formule (II) utilisé et qui dépendent notamment de la signification du groupe -W.

Ces modes opératoires sont traités en détail ci-dessus et ont été désignés avec la dénomination "Méthodes" allant de (a) à (d).

Méthode (a)

Selon ce mode opératoire, l'ouverture de l'époxyde de formule (IIa):

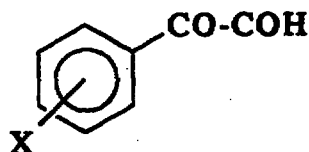


(IIa)

par l'amine (III) est conduite dans un solvant organique tel qu'un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, le diméthylsulfoxyde, un éther linéaire ou cyclique, ou un amide comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide, en utilisant des quantités au moins équimoléculaires des réactifs, mais de préférence un excès de l'amine (III). La température de la réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi. Un agent de condensation basique, tel que l'hydroxyde de sodium ou l'acétate de sodium, peut être convenablement utilisé.

Méthode (b)

Dans la réaction qui comprend la condensation du phénylglyoxal de formule (IIb):

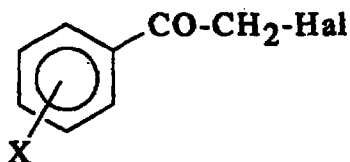


(IIb)

avec l'amine (III) et la réduction du produit obtenu, le mode opératoire préféré prévoit que les deux réactions soient conduites simultanément en faisant réagir les composés (IIb) et (III) en présence d'un agent de réduction approprié, qui est en mesure de réduire le groupe oxo en un groupe hydroxy sans affecter le groupe $-COOR'$. Selon un mode opératoire approprié pour cette réaction, on utilise par exemple le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol, de préférence à basse température.

Méthode (c)

Selon un autre mode opératoire, les composés de formule (I) sont obtenus par réaction entre l'amine de formule (III) et une alpha-halocétophénone de formule (IIc):



(IIc)

dans un solvant inerte, tel qu'un éther linéaire ou cyclique, un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, un hydrocarbure aromatique comme le toluène ou le benzène, un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le chloroforme, ou un nitrile comme l'acétonitrile. Cette réaction de substitution nucléophile est conduite avantageusement à la température ambiante ou à froid.

La réduction du produit ainsi obtenu peut être effectuée selon la méthode décrite au point (b).

Méthode (d)

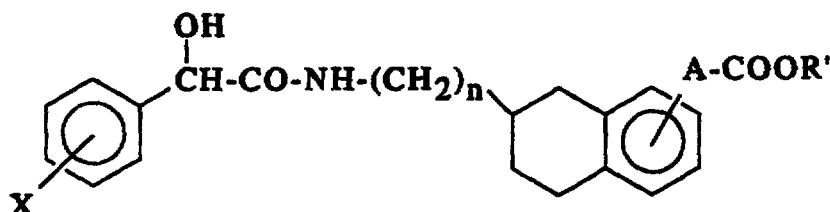
Selon un autre mode opératoire, on fait réagir l'amine III avec un composé de formule (IIId) :



dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus.

Comme dérivé fonctionnel du groupe -COOH, on peut utiliser le chlorure, l'anhydride, les anhydrides mixtes, les esters actifs ou l'acide libre convenablement activé, par exemple avec le dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-N-oxytris-(diméthylamino)-phosphonium (BOP). La réaction entre le composé de formule (IIId) ci-dessus et l'amine (III) est conduite dans un solvant organique, aprotique, apolaire ou de préférence polaire, tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le chlorure de méthylène, le benzène, le toluène, éventuellement en présence d'un accepteur de protons, tel que les amines tertiaires aliphatiques, notamment la triéthylamine.

Le mandélamide de formule suivante



ainsi obtenu peut être directement soumis à une réduction du groupe amido en groupe méthylèneamino.

L'étape de réduction est effectuée, par exemple, par action du diborane, notamment d'un réactif générant le diborane tel que le complexe entre le borane et le di-méthylsulfure, ci-après désigné "borane-méthylsulfure", dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane et en opérant à basse température (15-25 °C), pour obtenir de préférence la réduction du groupe amido.

De préférence on utilisera la méthode (a) qui n'altère pas le groupe -COOR'.

Les composés de formule (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène peuvent ensuite être aisément préparés par saponification des esters correspondants.

Les produits (I) sont isolés selon les méthodes conventionnelles, de préférence sous forme d'un des leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés comme indiqué ci-dessus, tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou mandélique substitué, ou un acide camphorsulphonique, 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 en un autre sel d'addition acide ou, lorsque R est un atome d'hydrogène, en un sel avec un métal, notamment alcalin ou alcalinotérreux, tel que le sel de sodium ou de calcium.

Les composés de formule (I) qui présentent les deux seuls atomes de carbone asymétrique marqués par l'astérisque peuvent exister sous quatre formes isomériques différentes. Le procédé de la présente invention permet d'opérer tant sur des mélanges racémiques que sur des isomères optiquement purs. Particulièrement, les réactions qui forment l'ensemble de ce procédé ne modifient pas la stéréochimie des composés concernés. Ainsi, en partant d'un composé de formule (IIb) ou (IIc), qui n'a pas de centre chiral, ou d'un composé de formule (IIa) ou (IIId) sous forme racémique, et d'un composé de formule (III) sous forme racémique, on obtient un mélange d'isomères, notamment les isomères (R,R), (S,S), (R,S) et (S,R).

De même, en utilisant un composé de formule (III) sous forme optiquement active, par exemple ayant la configuration absolue R, on obtient un mélange de deux isomères seulement, à savoir le (R,R) et le (S,R). Dans ce dernier cas, en utilisant aussi un composé de départ de formule (IIa) ou (IIId) sous forme

optiquement active, on peut obtenir les isomères purs.

Lorsqu'un mélange de quatre isomères est obtenu, il peut être séparé en deux couples d'énantiomères (R,R) + (S,S) et (R,S) + (S,R), diastéréoisomériques entre eux, par des techniques convenables comme la cristallisation fractionnée dans un solvant approprié, de préférence un alcool inférieur, tel que l'éthanol, l'isopropanol ou leurs mélanges. Chaque couple d'énantiomères peut être ensuite séparé dans les isomères purs par exemple par formation de sels diastéréoisomériques, ou par chromatographie sur des colonnes chirales, ou par d'autres techniques convenables.

Lorsqu'un des composés de départ est sous forme optiquement active, le mélange des deux diastéréoisomères ainsi obtenu est séparé en les isomères purs selon les techniques citées précédemment.

Les composés de départ de formule (II) sont des produits connus, ou de toute façon ils peuvent être préparés selon des méthodes conventionnelles décrites dans la littérature chimique. Par exemple, les composés de formule (IIa) peuvent être obtenus par époxydation des dérivés styréniques correspondants par l'oxygène en présence d'un catalyseur à l'argent, ou par action du méthylide de diméthylsulfonium ou diméthylsulfoxonium sur le benzaldéhyde substitué correspondant selon la méthode décrite par E.J. Corey dans J. Am. Chem. Soc., 1956, 87, 1353.

Selon une méthode de préparation préférée, on peut obtenir un composé de formule (IIa) sous forme optiquement active par réduction de l'acide mandélique substitué ayant la configuration absolue voulue à l'atome de carbone en position alpha en dérivé glycolique correspondant, par estérification du groupe alcoolique primaire avec un dérivé fonctionnel d'un acide sulfonique tel que le chlorure de tosyloxy ou de mésyloxy et, après, par cyclisation du composé ainsi obtenu par traitement avec une base forte telle qu'un hydroxyde alcalin dans les conditions de réaction conventionnellement utilisées pour les substitutions nucléophiles intramoléculaires.

Les composés de formule (IIb) sont aisément préparés par action d'un agent oxydant, tel que la dioxyde de sélénium, sur les acétophénone correspondantes, dans l'eau ou dans un solvant organique, tel qu'un éther cyclique, notamment le dioxane ou le tétrahydrofuranne.

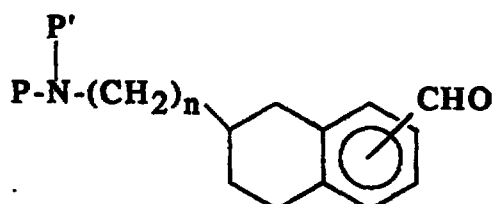
Selon un autre mode opératoire, lesdits composés de formule (IIb) sont préparés par action du diméthylsulfoxyde sur les halocétophénone de formule (IIc) ayant la même substitution sur le noyau benzénique selon la méthode décrite par N. Kornblum dans J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 6562, ou encore, à partir des alphadihaloacétophénone correspondantes par la réaction décrite par F. Venier dans le C.R Acad. Sci., 1968, 266, 1650.

Les composés de départ de formule (IIc) sont aisément obtenus par halogénéation des cétones correspondantes, ou dans certains cas, par une réaction de Friedel-Crafts en utilisant les dérivés benzéniques substitués correspondants et un halogénure d'un acide haloacétique. Enfin, les dérivés fonctionnels des acides mandélique ou mandéliques substitués de formule (IId) sont préparés à partir des acides correspondants qui, à leur tour, peuvent être obtenus par hydrolyse des mandélonitriles ayant la même substitution sur le noyau benzénique. Ces derniers composés peuvent être obtenus à partir soit du benzaldéhyde, substitué ou non, et de l'acide cyanhydrique, soit du benzaldéhyde, substitué ou non, du cyanure de sodium et du bisulfite de sodium selon des méthodes bien connues dans la littérature chimique. Les acides mandéliques de formule (IId) obtenus sous forme racémique peuvent être aisément séparés en leurs isomères optiquement purs par formation de sels diastéréoisomériques avec des bases organiques optiquement actives appropriées selon les méthodes et les techniques conventionnelles.

Les composés de formule (III), sauf les composés où n est 0 et le groupe -A-COOR' est un groupe -CH₂COOR' en position 6 ou 7, et leurs sels éventuels, sont des produits nouveaux et représentent les intermédiaires clés dans la préparation des composés (I). Lesdits produits de formule (III) représentent, par conséquent, un autre objet de la présente invention.

Des composés de formule (III) préférés comprennent les composés de formule (III) dans laquelle le groupe -A-COOR' est un position 6 ou 7 du noyau tétralinique et A représente une liaison entre le groupe -COOR' et le noyau tétralinique, un groupe alkylène à 2 ou 3 atomes de carbone ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone.

Les composés de formule (III) peuvent tous être préparés à partir d'un aldéhyde de formule (IV)

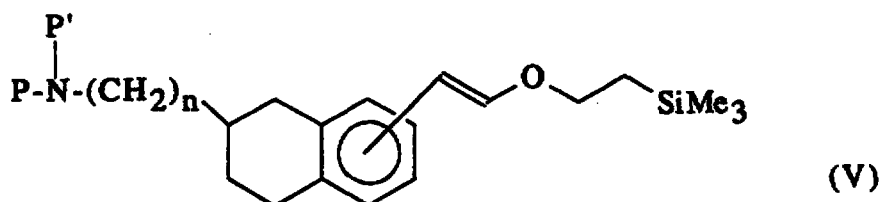


(IV)

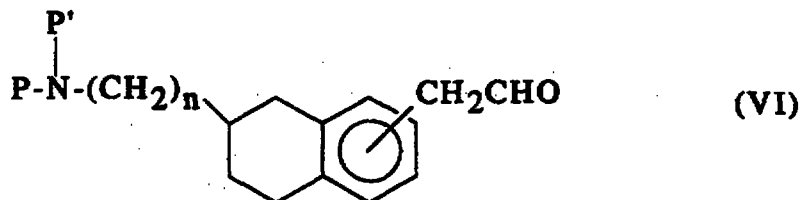
dans laquelle P est un groupe protecteur temporaire du groupe amino convenablement choisi et P' est un atome d'hydrogène, ou P et P' pris ensemble avec l'atome d'azote représentent un groupe protecteur du type phthalimido.

Pour obtenir les composés de formule (III) où A représente une liaison entre le groupe -COOR' et le noyau tétralinique, le composé de formule (IV) est oxydé, le groupe carboxylique libre est esterifié et le groupe protecteur est ensuite éliminé.

Pour la préparation des composés de formule (III) où A est un groupe méthylène, on fait réagir l'aldéhyde (IV) avec le chlorure de 2-(triméthylsilyl)-éthoxyméthyltriphénylphosphonium, on traite le produit intermédiaire ainsi obtenu de formule (V) :



avec un fluorure de tétralkylammonium en suivant par la suite la procédure décrite ci-dessus mais à partir de l'aldéhyde de formule (VI) ainsi obtenu :



Par réaction des aldéhydes (IV) ou (VI) avec les réactifs du type Wittig appropriés, qui contiennent déjà le substituant -COOR', suivie par une déprotection, on obtient directement les composés de formule (III) où A est un groupe (C₂-C₄)alcénylène et R' et n sont tels que définis ci-dessus et, par réduction de la double liaison des produits ainsi obtenus, on arrive aux composés correspondants de formule (III) où A représente un groupe (C₂-C₄)alkylène.

On peut aussi convenablement obtenir des composés de formule (III) où A est un groupe ramifié, à partir des composés (III) obtenus selon les méthodes précédentes, comme indiqué ci-après: protection du groupe amino, mono- ou di-méthylation en position α- par rapport au groupe -COOR', cette étape étant éventuellement suivie par l'hydrolyse du groupe ester, par la réaction de Arndt-Eistert, qui permet d'obtenir l'homologue supérieur le plus proche, et par l'estérification du groupe carboxylique, puis, dans les deux cas, déprotection du groupe amino; on peut aussi obtenir lesdits composés à partir de l'aldéhyde (VI) par blocage du groupe -CHO (par exemple en en faisant une base de Schiff telle que le t-butylimine correspondante), mono- ou di-méthylation en position α- par rapport au groupe -CHO, rétablissement de la fonction aldéhydique et réaction avec le réactif du type Wittig approprié, éventuellement suivie par la réduction de la double liaison.

Le choix d'un groupe protecteur approprié dépend donc du type de réaction qu'on prévoit à partir de l'aldéhyde (IV) et des conditions de réactions choisies.

Plus particulièrement quand les réactions auxquelles l'aldéhyde (IV) est soumis ne prévoient pas l'utilisation de conditions fortement acides, les groupes protecteurs préférés seront les groupes t-alcoxycarbonyls tels que le t-butoxycarbonyle (BOC) ou le t-amylloxycarbonyle (AOC), le groupe BOC étant particulièrement préféré. L'élimination de ces groupes est aisément effectuée ensuite par hydrolyse acide selon des méthodes bien connues en littérature et notamment par action de l'acide trifluoroacétique ou de l'acide chlorhydrique dans un solvant alcoolique.

On peut aussi utiliser en tant que groupe protecteur un groupe benzyloxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle substituée qui peut ensuite être éliminée par hydrogénation catalytique, de préférence en utilisant le palladium sur charbon comme catalyseur.

Enfin quand on prévoit l'utilisation de substances fortement nucléophiles on peut convenablement protéger le groupe amino en formant un dérivé phthalimido qui est ensuite éliminé par traitement avec l'hydrazine ou une hydrazine substituée.

Il est toujours possible, si les conditions de réaction choisies l'exigent, d'utiliser comme produit de départ un aldéhyde (IV) protégé par un groupe protecteur donné et d'éliminer ensuite ce groupe en le remplaçant par un groupe protecteur différent lequel est ensuite éliminé comme indiqué plus haut.

L'homme du métier est, de toute façon, en mesure de choisir dans la littérature (voir par ex., D.Barton et W.D. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 5, pp. 323-331 et les références que l'on y trouve citées) les groupes protecteurs appropriés dans les conditions de réaction prévues.

L'oxydation de l'aldéhyde (IV), pour convertir le groupe -CHO en groupe carboxyle, peut être convenablement conduite à température ambiante en utilisant en tant qu'agent oxydant le réactif de Jones qui se compose d'une solution d'anhydride chromique dans de l'acide sulfurique dilué. La réaction est généralement conduite en ajoutant le réactif de Jones dans une solution de l'aldéhyde de départ dans l'acétone. L'acide ainsi obtenu est isolé selon des procédures tout-à-fait conventionnelles et estérifié par traitement avec un chloroformiate de (C₁-C₄)alkyle en présence d'une amine tertiaire qui sert d'accepteur de l'acide qui se forme dans la réaction. La réaction est de préférence conduite à une température comprise entre -10° et + 10°C, dans un solvant organique aprotique tel que un hydrocarbure halogéné. La déprotection du groupe amino est ensuite effectuée selon les méthodes classiques. Quand, selon un aspect préféré on utilise un groupe BOC, l'élimination de ce groupe est aisément effectuée par traitement d'une solution alcoolique du produit protégé avec une solution alcoolique d'acide chlorhydrique 4N.

La conversion de l'aldéhyde (IV) en aldéhyde (VI) est avantageusement effectuée en traitant l'aldéhyde (IV) avec une solution de chlorure de 2-(triméthylsilyl) éthoxyméthyltriphenylphosphonium et d'un alcoolate alcalin dans un solvant organique aprotique notamment un éther alkylé ou cyclique tel que le tétrahydrofurane ou le diméthoxyéthane, en séparant le produit intermédiaire de formule (V) par des méthodes conventionnelles et en le traitant avec un fluorure de tétraalkylammonium dans un solvant organique aprotique polaire qui peut convenablement contenir une très petite quantité d'eau.

Les aldéhydes de formules (IV) et (VI) peuvent donc être soumis à la réaction de Wittig modifiée par W.S. Wadsworth et W.D. Emmons (*J. Amer. Chem. Soc.* (1961), 83, 1733-38) en les faisant réagir avec un carboxyméthylphosphonate de formule (EtO)₂P(O)CH(R'')-COOR', où R' est tel que défini ci-dessus et R'' est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle, en présence d'une base forte, telle que un hydrure alcalin, dans un solvant organique aprotique, généralement le diméthoxyéthane ou le tétrahydrofurane.

Quand le groupe -COOR' n'est pas lié directement à l'atome de carbone du phosphonate, on préfère utiliser le réactif de Wittig correspondant de formule Ph₃P=CH-A'-COOR' où A' est un alkylène contenant 1 ou 2 atomes de carbone et R' est tel que défini ci-dessus, en présence généralement d'une base forte telle que le NaH ou le (n-C₄H₉)Li, dans un solvant aprotique tel qu'un éther alkylé ou cyclique.

On obtient ainsi des composés de formule (III) où A est un groupe (C₂-C₄)alcénylène et R' est tel que défini ci-dessus. Si on le désire ces composés peuvent être transformés en les composés correspondants où A est un groupe (C₂-C₄)alkylène par réduction de la double liaison. Cette réduction peut être convenablement effectuée par hydrogénation catalytique à température et pression ambiantes en utilisant du palladium sur charbon en tant que catalyseur d'hydrogénation. Quand on utilise un groupe benzyloxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle substitué en tant que groupe protecteur, on obtiendra donc dans la même étape l'élimination du groupe protecteur.

Si nécessaire, la mono- ou di-méthylation en position α- par rapport au groupe carbalcoxy peut être achevée en traitant les composés (III) obtenus selon les méthodes indiquées plus haut, après protection du groupe amino, avec un halogénure de méthyle, généralement CH₃I, en présence d'une base forte. On peut ensuite convertir les composés ainsi obtenus en leurs homologues supérieurs les plus proches par hydrolyse du groupe -COOR' en milieu basique, par la réaction de Arndt-Eistert (*Ber.*, 1935, 68, 200) qui prévoit la conversion de l'acide en chlorure d'acide correspondant suivie par la réaction de ce dernier produit avec le diazométhane, et par l'hydrolyse du produit ainsi obtenu en présence de Ag₂O, puis en effectuant l'estérification du groupe carboxyle, et enfin, la déprotection du groupe amino.

Quand on part de l'aldéhyde (VI), avant de la soumettre à la réaction de méthylation, il faudra bloquer le groupe aldéhydique en le transformant en une base de Schiff, par exemple en dérivé tertbutylimino correspondant, par réaction avec une amine primaire, par exemple la t-butylamine. On conduit donc l'alkylation de la même façon que ci-dessus, on rétablit l'aldéhyde par hydrolyse acide douce, on oxyde le groupe -CHO en groupe carboxylique, et on l'estérifie; ou on fait réagir cet aldéhyde avec le réactif de Wadsworth et Emmons et éventuellement on réduit la double liaison selon les techniques décrites ci-dessus.

Si on le désire, les mélanges racémiques des composés (III) ainsi obtenus sont séparés en isomères purs par formation des sels diastéréoisomériques avec des acides organiques optiquement actifs tels que les acides camphorsulfoniques, les acides mandéliques éventuellement substitués ou d'autres acides

optiquement actifs.

On peut aussi hydrolyser l'ester et effectuer la séparation du mélange racémique en isomères optiquement purs par la formation de sels diastéréoisomériques avec des bases organiques optiquement actives, telles que les α -alkylbenzylamines, la menthylamine ou les autres bases utilisées dans les techniques conventionnelles.

Si l'amine (III) contient un deuxième centre chiral, les diastéréoisomères et les quatre isomères purs peuvent être isolés comme décrit ci-dessus. Ainsi, ils peuvent être utilisés pour la préparation de tous les isomères des composés (I).

L'aldéhyde (IV) à son tour est préparé à partir de la 2-amino- ou 2-aminométhyl-5 ou 6 ou 7 ou 8-hydroxytétraline correspondante par un procédé en quatre étapes qui prévoit d'abord la protection du groupe amino, la réaction du produit avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique, la conversion de la 2-amino- ou 2-aminométhyl-5 ou 6 ou 7 ou 8-trifluorométhanesulfonyloxytétraline N-protégée ainsi obtenue en la 2-amino- ou 2-aminométhyl-5 ou 6 ou 7 ou 8-vinyltétraline N-protégée correspondante par traitement avec le $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3\text{SnCH}=\text{CH}_2$ en présence de tétrakis(triphenylphosphine)palladium et l'oxydation du dérivé vinylique avec un periodate alcalin catalysée par le tétraoxyde d'osmium.

En partant d'un des isomères de la 2-amino- ou 2-aminométhyl-5 ou 6 ou 7 ou 8-hydroxytétraline, produits généralement connus dans la littérature et qui, de toute façon, peuvent être préparés selon des méthodes déjà décrites, on arrive à l'isomère de l'aldéhyde (IV) ayant la même configuration absolue.

Les isomères purs de l'aldéhyde de formule (IV) sont préférés et représentent un autre objet de la présente invention.

Les composés de formule (I) et leurs sels ont montrés des propriétés pharmacologiques très intéressantes en tant qu'agents antidépresseurs.

En particulier, les propriétés antidépressives des composés de formule (I) ont été étudiées dans le test de l'antagonisme aux effets hypothermisants de l'apomorphine, test habituellement utilisé en psychopharmacologie pour mettre en évidence une activité antidépressive chez l'homme.

On a aussi observé les modifications éventuelles du comportement et de l'activité motrice des souris traitées avec des doses croissantes des produits à étudier.

Les composés de formule (I) exercent des effets clairement indicatifs d'une activité antidépressive chez l'homme en antagonisant les effets hypothermisants exercés chez la souris par l'apomorphine à forte dose.

Les composés de formule (I) en outre ne produisent aucune sédation et aucune diminution de l'activité motrice spontanée chez les souris.

Le test a été conduit de la façon suivante:

- **Antagonisme à l'hypothermie induite par l'apomorphine**

(Puech et al., Psychopharmacology, 75(1), 84-91, 1981).

On a utilisé des souris mâles CD1 (Charles River, France) d'un poids compris entre 22 et 25 g. Les souris sont placées en isolement dans des boîtes en matière plastique transparente. Les produits à étudier ont été mis en suspension dans une solution aqueuse à 1% de carboxyméthylcellulose. Les produits étaient administrés par voie intrapéritonéale sous le volume de 10 ml/kg (6 souris par dose).

Les animaux de contrôle recevaient le véhicule seulement.

La température rectale a été mesurée à l'aide d'une sonde porteuse d'un couple thermoélectrique (relié à un galvanomètre) enfoncée à une profondeur constante.

Les produits à tester ainsi que le véhicule ont été administrés 30 minutes après la mesure de la température rectale de base et 30 minutes avant l'apomorphine (16 mg/kg s.c.). La température rectale a été mesurée à nouveau 30 minutes après l'administration d'apomorphine.

Les composés de formule (I) antagonisent les effets de l'apomorphine à partir de doses aussi faibles que celle de 0,03-1 mg/kg, i.p.

- **Activité motrice**

Aux-mêmes doses, les composés de formule (I) n'ont provoqué presque aucune variation de l'activité motrice, les composés des Exemples 2 et 5 étant complètement inactifs même à la dose de 10 mg/kg i.p.

Les composés de formule (I) en outre, se sont montrés très actifs comme modulateurs de la motricité intestinale.

Leur aptitude à réduire la motricité spontanée du côlon a été observée dans des essais pharmacologiques normalisés "in vitro".

Dans les essais "in vitro", on a évalué la capacité des composés de formule (I) à réduire, selon la concentration, la réponse contractile, dans des conditions normalisées particulières, des bandes de côlon proximal isolées de rat. On sacrifie des rats mâles, non à jeun, pesant de 250 à 300 g. La partie proximale du côlon, consistant en un segment de 2 à 3 cm environ, est prélevée et mise en suspension dans une

cuve à organes de 20 ml contenant une solution de Krebs-Ringer ayant la composition mM suivante : NaCl 118,4; KCl 4,7; CaCl₂ 2,45; MgSO₄ 1,16; NaH₂PO₄ 3,7; Glucose 5,6; NaHCO₃ 30,9. La solution est aérée par un mélange d'oxygène (95 %) et de CO₂ (5%) et sa température maintenue constante à 37 °C. Les segments du côlon, soumis à une traction de 1 g environ, se contractent spontanément. Les composés à l'étude sont ajoutés après stabilisation de la préparation (2h).

On détermine la CE₅₀ qui représente la concentration du composé qui produit une réduction de 50% de la contraction du tissu atteinte en l'absence de composés à tester.

Dans ce test, les composés de la présente invention ont montré une activité très élevée, caractérisée, pour les produits les plus actifs, par des CE₅₀ de l'ordre de 0,5 à 50 nM.

Les composés de formule (I) ont montré aussi une spécificité surprenante pour le côlon. Des essais "in vitro", effectués selon la même méthode générale, mais sur l'utérus isolé de rat, ont montré qu'on obtient un effet significatif sur la contractilité spontanée de l'utérus à des doses beaucoup plus élevées que celles actives sur le côlon.

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent en outre une toxicité très faible, compatible avec l'utilisation de ces produits en tant que médicaments.

Ainsi, la présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un ou plusieurs composés de formule (I) ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être préparées pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, ou rectale des principes actifs de formule (I), de préférence sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques.

Ces formes unitaires de dosage contiennent généralement de 0,1 à 500 mg et de préférence de 0,5 à 250 mg de principe actif par unité de dosage.

Des formes unitaires de dosage appropriées pour l'administration orale comprennent les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif principal de formule (I) peut être administré sous forme de base libre ou de sel pharmaceutiquement acceptable tel quel ou sous forme de complexe avec, par exemple, une cyclodextrine ou bien en association ou en co-administration avec d'autres principes actifs.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Les solvants indiqués entre parenthèses après le point de fusion sont les solvants de cristallisation.

PREPARATION I

Chlorhydrate de 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline.

a) 2-tertbutoxycarbonylamino-7-trifluorométhanesulfonyloxy-tétraline. On refroidit à 0 °C un mélange de 24 g (0,09 moles) de 2-tertbutoxycarbonylamino-7-hydroxytétraline et 50 ml de pyridine sous atmosphère

re d'azote et on y ajoute 16,4 ml (0,10 moles) d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Après 10 minutes à 0 °C, on porte la température du mélange réactionnel à la valeur ambiante et on la maintient à cette température pendant 2,5 heures. On verse dans l'eau et on extrait à l'éther éthylique.

On lave la phase organique avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et après à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous vide.

Le produit huileux foncé ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole:acétate d'éthyle 9:1.

On obtient ainsi 25 g du produit indiqué ci-dessus. P.f. 87-89 °C

b) 2-tertbutoxycarbonylamino-7-vinyltétraline.

On chauffe à la température de reflux pendant 3 heures un mélange de 25 g (0,063 moles) du produit obtenu à l'étape a), 280 ml de dioxane anhydre, 19,3 ml (0,066 moles) de tributyl-vinylétain, 8,141 g de LiCl, 1,483 g de Pd(Ph₃P)₄ et quelques cristaux de 2,6-ditertbutyl-4-méthyl-phenol, sous atmosphère d'azote. On réfrigère à la température ambiante et on y ajoute 32 ml de pyridine et 90 ml d'une solution 1M de fluorure de tetrabutylammonium dans du tétrahydrofuranne.

On laisse à température ambiante pendant 16 heures, on y ajoute de l'éther éthylique et on filtre sur célite.

On lave la solution organique à l'eau, avec une solution 1N d'acide chlorhydrique et encore à l'eau.

On sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous vide. Le produit huileux ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec cyclohexane:acétate d'éthyle 9:1. On obtient ainsi 10 g de 2-tertbutoxycarbonylamino-7-vinyltétraline. P.f. 104-105 °C (éther isopropylique).

c) 7-formyl-2-tertbutoxycarbonylaminotétraline.

On agite pendant 3 heures à température ambiante et en atmosphère d'azote, un mélange de 2,5 g (0,009 moles) du produit obtenu à l'étape b), 6 g de periodate de sodium, 3,3 ml d'une solution à 2,5% de tetroxyde d'osmium dans le tertbutanol, 60 ml de tétrahydrofuranne et 20 ml d'eau. On le verse dans de l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. On purifie le produit huileux foncé ainsi obtenu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole:acétate d'éthyle 95:5. On obtient une huile qui solidifie en quelques instants et qui est cristallisée de l'éther isopropylique. Rendement: 1,7 g.

d) 2-tertbutoxycarbonylamino-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline.

On agite pendant 1 heure à température ambiante et sous atmosphère d'azote un mélange de 0,6 g (0,024 moles) d'hydruure de sodium à 80%, 4,8 ml de diéthylphosphonacétate d'éthyle et 50 ml de diméthoxyéthane et après on y ajoute goutte à goutte une solution de 3,4 g du produit obtenu à l'étape c) dans 65 ml de diméthoxyéthane. Après 4 heures à température ambiante, on ajoute de l'eau et on extrait par de l'éther éthylique. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous vide. On obtient 3,1 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant d'abord avec un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle 9:1 et après avec un mélange 8:2 des mêmes solvants. Rendement: 2,7 g. P.f. 110-111 °C (éther isopropylique).

e) Chlorhydrate de 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline.

On laisse réagir à température ambiante pendant 5 heures une solution de 2,7 g (0,0078 moles) du produit obtenu à l'étape d) dans 50 ml d'éthanol absolu et 33 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol absolu.

On concentre sous vide et on sèche à l'étuve en obtenant 2,05 g du produit indiqué dans le titre. P.f. 184-186 °C

PREPARATION II

Chlorhydrate de 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline

a) 2-tertbutoxycarbonylamino-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline. On charge dans un appareil d'hydrogénation 2,6 g (0,075 moles) du composé obtenu dans la Préparation I, étape d), 60 ml d'éthanol absolu et 0,26 g de palladium sur charbon à 5%. On hydrogène à la température ambiante et à la pression ordinaire et après 2,5 heures on filtre sur célite et on concentre le filtrat sous vide en obtenant 2,2 g de 2-tertbutoxycarbonylamino-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline. P.f. 110-11 °C.

b) Chlorhydrate de 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline.

On fait réagir à la température ambiante pendant 5 heures un mélange de 2,1 g (0,006 moles) du composé obtenu à l'étape a) ci-dessus, 40 ml d'éthanol absolu et 25 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique en éthanol absolu. On concentre sous vide et on sèche à l'étuve le solide blanc ainsi

obtenu. Rendement: 1,7 g. P.f. 162-164 °C.

PREPARATION III

5 Chlorhydrate de 2-amino-7-éthoxycarbonyltétraline

a) 7-éthoxycarbonyl-2-tert-butoxycarbonylamino-tétraline.

On charge dans un ballon de réaction 1,55 g du produit obtenu à l'étape c) de la Préparation I et 15 ml d'acétone, et on y ajoute, en maintenant la température à 20 °C, 8 ml du réactif de Jones (une solution
10 d'anhydride chromique dans de l'acide sulfurique dilué). Après 5,5 heures on y ajoute de l'isopropanol et on filtre. On concentre sous vide, on reprend par de l'eau et on y ajoute NaOH pour rendre basique la solution aqueuse. On extrait par de l'éther éthylique, on acidifie la phase aqueuse avec HCl et on l'extrait deux fois par de l'éther éthylique. Les extraits organiques sont combinés, lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et concentrés sous vide en obtenant 1,5 g d'un produit solide jaune.

15 On refroidit à 0 °C un mélange du produit ainsi obtenu avec 20 ml de chlorure de méthylène, et 0,79 ml de triéthylamine, et on y ajoute 0,55 ml (0,0057 moles) de chloroformate d'éthyle, et, 5 minutes plus tard, 0,32 g de diméthylaminopyridine.

On maintient à 0 °C pendant 30 minutes, on verse dans de l'eau et on y ajoute du chlorure de méthylène.

20 La phase organique est séparée, puis lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique et à l'eau. On la sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous vide en obtenant une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant d'abord avec un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle 9:1, et après avec un mélange des mêmes solvants en rapport 8:2. Rendement: 0,52 g.

25 ¹H RMN (80 MHz, CDCl₃) δ 7,6 (m, 2H), 7 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,4 (1H, -NH-), 3,8 (m, 1H), 1,3 (m, 12H).

b) Chlorhydrate de 2-amino-7-éthoxycarbonyl-tétraline.

On fait réagir, à température ambiante, pendant 24 heures, un mélange de 0,5 g (0,0016 moles) du composé obtenu à l'étape a) ci-dessus, 10 ml d'éthanol absolu et 7 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. On concentre sous vide en obtenant une huile jaune pâle qui solidifie dans
30 l'isopropanol. On filtre et on obtient 0,29 g du composé indiqué dans le titre.

¹H RMN (80 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,4 (-NH₂ HCl), 7,6 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 1,3 (t, 3H).

PREPARATION IV

35 Chlorhydrate de (2R)2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline

a) (2R) 7-hydroxy-2-tert-butoxycarbonylamino-tétraline.

On refroidit à 0 °C une suspension de 9,4 g (0,058 moles) de (2R) 2-amino-7-hydroxytétraline dans 39,5 ml (0,280 moles) de triéthylamine et 100 ml de N,N-diméthylformamide anhydre. On y ajoute 13,6 g
40 (0,063 moles) de ditertbutyldicarbonate et on laisse le mélange réactionnel à température ambiante pendant 2 heures. On verse dans 500 ml d'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on lave à l'eau, on sèche et on évapore à sec. On purifie le produit ainsi obtenu par chromatographie flash en éluant avec un mélange cyclohexane : acétate d'éthyle 7:3, en obtenant 12,7 g du composé indiqué ci-dessus [α]_D²⁰ = + 69,3° (c = 1%, MeOH).

45 b) (2R)2-tert-butoxycarbonylamino-7-trifluorométhanesulfonyloxy-tétraline.

On refroidit à 0 °C un mélange de 12,4 g (0,047 moles) du composé obtenu à l'étape

a) ci-dessus, et 25 ml de pyridine sous atmosphère d'azote et on y ajoute, pendant 25 minutes, 8,5 ml (0,052 moles) d'anhydride trifluorométhane-sulfonique, en maintenant la température entre 0 et 5 °C. On agite pendant 2 heures et demie à température ambiante et on verse dans 400 ml d'eau. On
50 extrait avec de l'éther éthylique, on sèche, on filtre et on évapore à sec. On purifie le produit ainsi obtenu par chromatographie flash en éluant avec un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle 85:15, et en refroidissant le produit huileux que l'on obtient par évaporation des fractions le contenant. Rendement: 15 g. P.f. 52-55 °C. [α]_D²⁰ = + 48,3° (c = 1%, MeOH).

c) (2R) 2-tert-butoxycarbonylamino-7-vinyltétraline.

55 On suit la procédure décrite dans la Préparation I, étape b), mais en partant du produit obtenu ci-dessus. Rendement 7 g. P.f. 89-91 °C (éther isopropylique). [α]_D²⁰ = + 40° (c = 0,3%, CH₂Cl₂).

d) (2R) 7-formyl-2-tert-butoxycarbonylaminotétraline.

On suit la procédure décrite dans la Préparation I, étape c), mais en partant du produit obtenu dans

l'étape c) ci-dessus et en purifiant le produit ainsi obtenu par chromatographie flash avec un mélange hexane/acétate d'éthyle 70/30. Rendement 4,9 g. P.f. 98-100 °C (éther isopropylique), $[\alpha]_D^{20} = +41,5^\circ$ (c = 0,3%, CH₂Cl₂).

e) (2R) 7-(2-éthoxycarbonyl)vinyl-2-tertbutoxycarbonylaminotétraline.

5 En suivant la procédure décrite dans la Préparation I, étape d), mais en partant du produit obtenu ci-dessus, on obtient 3,3 g du composé indiqué ci-dessus. P.f. 107-108 °C (cyclohexane). $[\alpha]_D^{20} = +35,2^\circ$ (c = 0,3%, CH₂Cl₂).

f) Chlorhydrate de (2R) 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline.

10 En suivant la procédure décrite dans l'étape e) de la Préparation I, mais à partir du produit obtenu à l'étape e) ci-dessus on obtient le produit indiqué dans le titre. P.f. 204-206 °C; $[\alpha]_D^{20} = +52,3^\circ$ (c = 1%, MeOH)

PREPARATION V

15 Chlorhydrate de (2R) 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline.

a) (2R) 7-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-2-tertbutoxycarbonylaminotétraline. En suivant la procédure de la Préparation II, étape a) en partant du composé obtenu dans la Préparation IV, étape e), (0,75 g, 0,0021 moles), on obtient 0,7 g du composé indiqué ci-dessus. P.f. 101-102 °C. $[\alpha]_D^{20} = +30,3^\circ$ (c = 0,3%, CH₂Cl₂).

20 b) Chlorhydrate de (2R) 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline. En suivant essentiellement la procédure de la Préparation II, étape b) mais en partant de 0,6 g (0,0017 moles) du composé obtenu dans l'étape a) ci-dessus, on obtient 0,4 g du composé indiqué dans le titre. P.f. 175-178 °C (acétone). $[\alpha]_D^{20} = +45,6^\circ$ (c = 0,3%, CH₂Cl₂)

PREPARATION VI

Chlorhydrate de (2S) 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline

30 On obtient le produit indiqué dans le titre (p.f. 200-203 °C (acétone)), en suivant la procédure de la Préparation IV mais à partir de la (2S) 2-amino-7-hydroxytétraline, et en passant par les intermédiaires suivants :

a) (2S) 7-hydroxy-2-tertbutoxycarbonylaminotétraline

$[\alpha]_D^{20} = -62,4^\circ$ (c = 1%, MeOH)

35 b) (2S) 2-tertbutoxycarbonylamino-7-trifluorométhanesulfonyloxytétraline

$[\alpha]_D^{20} = -43,1^\circ$ (c = 1%, MeOH)

c) (2S) 2-tertbutoxycarbonylamino-7-vinyltétraline

P.f. 90-92 °C (éther isopropylique) $[\alpha]_D^{20} = -38,1^\circ$ (c = 0,3% CH₂Cl₂)

d) (2S) 7-formyl-2-tertbutoxycarbonylaminotétraline

40 P.f. 98-101 °C (éther isopropylique) $[\alpha]_D^{20} = -45,3^\circ$ (c = 0,3%, CH₂Cl₂)

e) (2S) 7-(2-éthoxycarbonyl)vinyl-2-tertbutoxycarbonylaminotétraline

P.f. 106-108 °C (éther isopropylique)

$[\alpha]_D^{20} = -36,1^\circ$ (c = 0,3%, CH₂Cl₂)

PREPARATION VII

Chlorhydrate de (2S) 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline.

50 a) (2S) 7-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-2-tertbutoxycarbonylaminotétraline. En suivant la procédure de la Préparation II étape a) mais en partant du composé obtenu dans la Préparation VI, on obtient le composé indiqué ci-dessus. P.f. 100-102 °C (éther isopropylique); $[\alpha]_D^{20} = -30,7^\circ$ (c = 0,3%, CH₂Cl₂).

b) chlorhydrate de (2S) 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline. On suit la procédure de la Préparation II, étape b), mais en partant du composé obtenu dans l'étape a) ci-dessus, et on obtient le produit indiqué dans le titre. Rendement 60%. P.f. 178-180 °C. $[\alpha]_D^{20} = -44,8^\circ$ (c = 0,3%, CH₂Cl₂).

PREPARATION VIII**Chlorhydrate de 2-amino-7-(3-éthoxycarbonyl)allyltétraline**

5 a) 7-formylméthyl-2-tertbutoxycarbonylamino-tétraline.

On refroidit à -60 °C sous atmosphère d'azote un mélange de 1,1 g (9,9 mmoles) de tert-butylate de potassium dans 130 ml de tétrahydrofurane anhydre et on y ajoute 4,7 g (10,8 mmoles) de chlorure de 2-(triméthylsilyl) éthoxyméthyltriphenylphosphonium. Après 10 minutes à -60 °C, on laisse monter la température et on agite pendant 10 minutes. On y ajoute goutte à goutte une solution de 1 g (3,6

10 mmoles) du composé obtenu dans la Préparation Ic) dans 10 ml de tétrahydrofurane. On agite pendant 20 minutes et on verse dans 200 ml d'eau et glace. On extrait à l'éther éthylique, on sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre sous vide. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie flash, en éluant avec un mélange de cyclohexane et acétate d'éthyle 9:1. On obtient 1,2 g d'un produit huileux jaune qui correspond à la 2-tertbutoxycarbonylamino-7-[2-(2-(triméthylsilyl)éthoxy)-vinyl]tétraline.

15 A une solution de 1 g du produit ainsi obtenu (2,56 mmoles) dans 19,5 ml d'acétonitrile et 0,5 ml d'eau, on ajoute 20 ml d'une solution 1,1 M du fluorure de tétrabutylammonium. On chauffe à 80 °C pendant 30 minutes sous atmosphère d'azote, on refroidit et on verse dans 150 ml d'eau. On extrait à l'éther éthylique, on sèche les extraits sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre à sec. Le résidu est purifié par chromatographie flash en éluant avec un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle 8:2. On

20 obtient 100 mg du produit indiqué ci-dessus.

b) 7-(3-éthoxycarbonyl)allyl-2-tertbutoxycarbonylamino-tétraline.

En suivant la procédure de la Préparation I d) mais à partir du composé obtenu à l'étape a) ci-dessus, on obtient le produit indiqué.

c) Chlorhydrate de 2-amino-7-(3-éthoxycarbonyl)allyl tétraline.

25 On obtient le produit indiqué dans le titre en suivant la procédure décrite dans la Préparation I e) mais à partir du composé obtenu ci-dessus à l'étape b).

PREPARATION IX**30 Chlorhydrate de 2-amino-7-(3-éthoxycarbonyl)propyltétraline**

a) 7-(3-éthoxycarbonyl)propyl-2-tertbutoxycarbonylamino-tétraline.

En opérant comme décrit dans la Préparation II a) mais à partir du produit obtenu dans la Préparation VIII b) on obtient le produit indiqué ci-dessus.

35 b) Chlorhydrate de 2-amino-7-(3-éthoxycarbonyl)propyltétraline.

On obtient le produit indiqué dans le titre en suivant la procédure décrite dans la Préparation II b) mais à partir du composé obtenu dans l'étape a) ci-dessus.

PREPARATION X**40 Chlorhydrate de (2R) 2-amino-7-éthoxycarbonyltétraline**

a) (2R) 7-éthoxycarbonyl-2-tertbutoxycarbonylamino-tétraline.

On ajoute une solution de 920 mg de NaClO₂ à 80% (8,13 mmoles) et 730 mg de NaHPO₄ · 5 H₂O (5,3 mmoles) dans 5 ml d'eau à une solution de 200 mg de (2R) 7-formyl-2-tertbutoxy carbonylamino-tétraline obtenue à la préparation IV, étape d) (0,73 mmoles) dans 7 ml de tert-butanol.

On agite énergiquement à température ambiante pendant 1 heure, on ajoute une solution 1N d'acide chlorhydrique jusqu'à pH environ 3 et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On dissout le résidu ainsi obtenu dans un mélange de 10 ml de chlorure de méthylène et 0,11 ml de triéthylamine, on refroidit la solution à 0 °C et on y ajoute goutte à goutte 80 µl d'éthyl chloroformiate et, environ 5 minutes plus tard, 50 ng de 4-diméthylamino-pyridine. On laisse le mélange réactionnel à 0 °C pendant 1 heure et après on le verse dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique successivement avec une solution 1N d'acide chlorhydrique, à l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie flash en éluant avec un mélange cyclohexane/éthyl acétate 75/25. On obtient ainsi 200 mg du produit

indiqué ci-dessus. P.f. 125-128 °C.

b) Chlorhydrate de (2R) 2-amino-7-éthoxycarbonyltétraline

On ajoute 7 ml d'une solution 8,4 N d'acide chlorhydrique dans de l'éthanol à une solution de 600 mg du produit obtenu à l'étape a) ci-dessus (1,9 mmoles) dans 20 ml d'éthanol et on laisse le mélange réactionnel à température ambiante pendant 5 heures. On évapore à sec, on reprend le résidu en le triturant dans 10 ml d'acétone chaud, on refroidit et on filtre en obtenant 350 mg du produit indiqué dans le titre. P.f. 185-188 ° C. $[\alpha]_D^{20} = + 54,8^\circ$ (c = 0,3%, MeOH).

PREPARATION XI

10 Chlorhydrate de (2S) 2-amino-7-éthoxycarbonyltétraline.

On obtient le produit indiqué dans le titre (p.f. 189-191 ° C; $[\alpha]_D^{20} = -52,4^\circ$ (c = 0,3%, MeOH)) en suivant la procédure de la préparation X mais à partir de la (2S) 7-formyl-2-tert-butoxycarbonylaminotétraline obtenue dans la Préparation VI, étape d), et en passant par l'intermédiaire suivant :

15 a) (2S) 7-éthoxycarbonyl-2-tert-butoxycarbonylaminotétraline p.f. 124-125 ° C.

PREPARATION XII

Chlorhydrate de 2-aminométhyl-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline.

20

a) 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-7-trifluorométhanesulfonyloxy-tétraline. On refroidit à 0-5 ° C un mélange de 15,9 g (0,071 moles) de 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-7-hydroxytétraline décrit dans l'étape (i) de la Préparation K de la demande de brevet EP-436435 et 45 ml de pyridine sous atmosphère d'azote et on y ajoute, pendant 30 minutes, 13 ml (0,08 moles) d'anhydride trifluorométhanesulfonique. On porte la température du mélange réactionnel à la valeur ambiante et on la maintient à cette température pendant 4 heures. On verse dans un mélange de glace et acide chlorhydrique dilué et on extrait la solution faiblement acide à l'acétate d'éthyle.

25

On lave la phase organique à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre à sec.

30

Le produit ainsi obtenu est purifié par chromatographie flash en éluant avec un mélange éther de pétrole:acétate d'éthyle 9:1. Le produit huileux ainsi obtenu qui solidifie après une nuit à 4 ° C est cristallisé de l'éther de pétrole (80 ml) en donnant 16,7 g du produit indiqué ci-dessus. P.f. 65-67 ° C.

b) 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-7-vinyltétraline.

35

On chauffe à la température de reflux pendant 3 heures un mélange de 500 mg (1,22 mmoles) du produit obtenu à l'étape a), 5 ml de dioxanne anhydre, 0,5 ml (1,7 mmoles) de tributyl-vinylétain, 150 mg de LiCl, 30 mg de Pd(Ph₃P)₄ et quelques cristaux de 2,6-ditertbutyl-4-méthyl-phenol, sous atmosphère d'azote. On refroidit à la température ambiante, on y ajoute de l'éther éthylique et on filtre sur célite. On lave la solution organique à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous vide. Le produit ainsi obtenu est purifié par chromatographie flash en éluant avec cyclohexane:acétate d'éthyle 95:5 et cristallisé de l'éther de pétrole. On obtient ainsi 0,2 g de 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-7-vinyltétraline. P.f. 98-100 ° C.

40

c) 7-formyl-2-tert-butoxycarbonylaminométhyltétraline.

45

A un mélange de 1,4 g (0,0049 moles) du produit obtenu à l'étape b), 3,5 g de périodate de sodium, 40 ml de tétrahydrofurane et 10 ml d'eau on ajoute 2 ml d'une solution à 2,5% en poids de tétraoxyde d'osmium dans le tertbutanol. On agite pendant 1 heure à température ambiante, on verse dans de l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. On purifie le produit huileux foncé ainsi obtenu par chromatographie en éluant avec un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle 6:4. On obtient une huile qui solidifie en le traitant avec de l'éther de pétrole. Rendement: 0,65 g. P.f. 92-94 ° C.

d) 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline.

50

A une suspension de 0,7 g (0,175 moles) d'hydruure de sodium à 60% et 30 ml de diméthoxyéthane anhydre on ajoute pendant 20 minutes et sous atmosphère d'azote, 3,5 ml de triéthylphosphonacétate. On agite pendant 1 heure à température ambiante et après on ajoute pendant 10 minutes une solution de 2,5 g du produit obtenu à l'étape c) dans 20 ml de diméthoxyéthane. Après 1 heure à température ambiante, on ajoute 400 ml d'eau et on extrait par de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous vide. Le produit ainsi obtenu est purifié par chromatographie flash en éluant avec un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle 8:2. Rendement: 2,8 g. P.f. 117-119 ° C (éther éthylique/acétate d'éthyle 7/1).

55

e) Chlorhydrate de 2-aminométhyl-7-(2-éthoxycarbonyl)vinyltétraline.

On laisse réagir à température ambiante pendant 4 heures une solution de 0,7 g (0,002 moles) du produit obtenu à l'étape d) dans 40 ml d'éthanol absolu et 10 ml d'éthanol saturé d'acide chlorhydrique.

On concentre sous vide et on cristallise de l'isopropanol en obtenant 0,35 g du produit indiqué dans le titre. P.f. 215-218 °C.

PREPARATION XIII

Chlorhydrate de 2-aminométhyl-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline

a) 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline. On charge dans un appareil d'hydrogénation 1,45 g (0,004 moles) du composé obtenu dans la Préparation XII, étape d), 50 ml d'éthanol absolu et 0,15 g de palladium sur charbon à 5%. On hydrogène à la température ambiante et à la pression ordinaire et après 3 heures on filtre sur célite, on concentre le filtrate sous vide et on ajoute au résidu huileux de l'éther de pétrole en obtenant, par filtration, 1,2 g de 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline.

P.f. 69-71 °C (éther de pétrole/éther isopropylique 5/3).

b) Chlorhydrate de 2-aminométhyl-7-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline.

On fait réagir à la température ambiante pendant 4 heures un mélange de 0,9 g (0,0025 moles) du composé obtenu à l'étape a) ci-dessus, 45 ml d'éthanol absolu et 15 ml d'éthanol saturé d'acide chlorhydrique. On concentre sous vide et on cristallise de l'isopropanol. Rendement: 0,54 g. P.f. 174-175 °C.

PREPARATION XIV

Chlorhydrate de 2-aminométhyl-7-éthoxycarbonyltétraline

A une solution de 500 mg (1,73 mmoles) du composé obtenu à l'étape c) de la PREPARATION XII dans 25 ml de tertbutanol on ajoute une solution de 1,8 g (16 mmoles) de chlorite de sodium à 80% et 1,6g (11,6 mmoles) de NaH_2PO_4 dissous dans 8 ml d'eau. On agite à température ambiante pendant 1,5 heures, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH ~ 3, on extrait par de l'acétate d'éthyle qui est ensuite séché sur du sulfate de sodium, filtré et concentré à sec. On dissout le résidu ainsi obtenu dans 20 ml d'éthanol absolu et on y fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux à température ambiante pendant 30 minutes. On concentre sous vide, on rend basique par addition d'ammoniaque, et on extrait par de l'acétate d'éthyle. La solution organique est séchée et concentrée sous vide. Le produit huileux ainsi obtenu est dissous dans de l'isopropanol et la solution est acidifiée avec de l'isopropanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Par filtration on obtient 0,2 g du produit indiqué dans le titre. P.f. 208-210 °C.

PREPARATION XV

Chlorhydrate de 2-aminométhyl-6-éthoxycarbonyl-tétraline

a) 6-hydroxy-2-tert-butoxycarbonylaminométhyltétraline.

On refroidit à 0 °C un mélange de 23,7 g (0,09 moles) de 2-aminométhyl-6-hydroxytétraline (PREPARATION J dans EP-436435), 185 ml de diméthylformamide et 90 ml de triéthylamine.

On y ajoute sous agitation 22,5 g (0,10 moles) de di-tert-butylidicarbonate et on maintient l'agitation à température ambiante pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel dans 1 l d'eau et on extrait trois fois par de l'éther éthylique. La phase organique est ensuite séparée, lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec en obtenant un résidu qui est purifié par chromatographie en éluant avec un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle 7:3. Rendement: 23 g. P.f. 114 °C.

b) 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-6-trifluorométhanesulfonyloxytétraline.

En suivant essentiellement la procédure décrite dans l'étape a) de la PREPARATION I, mais à partir du produit obtenu à l'étape a) ci-dessus on obtient le produit indiqué ci-dessus qui est utilisé directement dans l'étape c) suivant.

c) 2-tert-butoxycarbonylaminométhyl-6-vinyltétraline.

En suivant la procédure décrite à l'étape b) de la PREPARATION I, mais à partir du produit obtenu à l'étape b) ci-dessus on obtient le produit indiqué ci-dessus. P.f. 70 °C.

d) 6-formyl-2-tertbutoxycarbonylaminométhyl-tétraline.

On suit la procédure décrit à l'étape c) de la PREPARATION I, mais en partant du produit obtenu à l'étape c) ci-dessus et on obtient le produit indiqué ci-dessus. P.f. 115 °C (éther isopropylique).

e) Chlorhydrate de 2-aminométhyl-6-éthoxycarbonyltétraline.

- 5 On ajoute une solution de 9 g de NaClO₂ à 80% (0,08 moles) et 8 g de NaH₂PO₄ (0,067 moles) dans 40 ml d'eau à une solution de 2,5 g (0,0086 moles) du composé obtenu à l'étape d) ci-dessus dans 120 ml de tert-butanol. On agit à température ambiante pendant 1 heure, on ajoute une solution 1N d'acide chlorhydrique jusqu'à pH environ 3 et on extrait à l'acétat d'éthyle. On sèche la phase organique et on évapore le solvant. Le résidu est dissout dans 100 ml d'éthanol absolu et on fait barboter de l'acide
- 10 chlorhydrique gazeux dans la solution ainsi obtenue pendant 30 minutes. On évapore le solvant, on dissout le résidu dans de l'eau, on rend la solution basique par addition de NH₄OH, on filtre et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, séchée et le solvant est évaporé. Le produit ainsi obtenu sous forme de base libre est converti en le chlorhydrate correspondant dans de l'isopropanol/éther éthylique en obtenant le produit du titre. P.f. 200 °C.

15

PREPARATION XVI

Chlorhydrate de 2-aminométhyl-6-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline

- 20 a) 6-(2-éthoxycarbonyl)vinyl-2-tertbutoxycarbonylaminométhyltétraline.
En suivant la procédure décrite à l'étape d) de la PREPARATION I mais à partir du composé obtenu à l'étape d) de la PREPARATION XV on obtient le composé indiqué ci-dessus.
- b) 6-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-2-tertbutoxycarbonylaminométhyltétraline. On hydrogène le composé obtenu à l'étape a) ci-dessus en suivant la procédure décrite à l'étape a) de la PREPARATION II et on obtient le
- 25 composé indiqué ci-dessus. P.f. 77 °C.
- c) Chlorhydrate de 2-aminométhyl-6-(2-éthoxycarbonyl)éthyltétraline. On obtient le composé du titre en suivant la procédure décrite à l'étape b) de la PREPARATION II mais à partir du composé obtenu à l'étape b) ci-dessus. P.f. 210 °C.

30 EXEMPLE 1

Chlorhydrate de N-[(7-éthoxycarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)-éthanamine.

- 35 On chauffe à 80 °C pendant 24 heures, sous atmosphère d'azote, un mélange de 0,2 g (0,92 mmoles) de chlorhydrate de 2-amino-7-(2-éthoxycarbonyl)tétraline (PREPARATION III), 2 ml de diméthylsulfoxyde et 0,21 g (1,34 mmoles) de l'oxyde du 3-chlorostyrène. On verse dans de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous vide en obtenant un produit huileux jaune foncé qui est converti en le chlorhydrate correspondant par traitement
- 40 avec de l'acide chlorhydrique gazeux dans l'isopropanol. Le produit ainsi obtenu est isolé par filtration et cristallisé dans un mélange isopropanol/éthanol 9/1.
On obtient ainsi 0,12 g du composé indiqué dans le titre. P.f. 199-201 °C (isopropanol/éthanol 9/1).

EXEMPLE 2

45

Chlorhydrate de N-[7-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

- On chauffe à 80 °C pendant 16 heures un mélange de 1,2 g (0,005 moles) du produit obtenu dans la
- 50 Préparation II mais sous forme de base libre, 6 ml de diméthylsulfoxyde et 1,17 g (0,0073 moles) de l'oxyde du 3-chlorostyrène. On verse le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. On concentre sous vide en obtenant un produit huileux jaune pâle qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On dissout le produit ainsi obtenu dans de l'éther éthylique et on y ajoute de l'éthanol
- 55 saturé d'acide chlorhydrique gazeux. On isole le produit qui précipite par filtration en obtenant 1,07 g du composé indiqué dans le titre. P.f. 145-148 °C (éthanol).

EXEMPLES 3-4

En suivant la procédure de l'Exemple 2 mais à partir du composé obtenu dans la PREPARATION IV et des oxydes chiraux du 3-chlorostyrène on obtient les composés suivants :

Exemple 3

Chlorhydrate de N-[(2R) 7-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)-éthanamine.

P.f. 138-140° (Et₂O) $[\alpha]_D^{20} = +31,5^\circ$ (c = 1%, MeOH)

Exemple 4

Chlorhydrate de N-[(2R) 7-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2S)-2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)-éthanamine.

EXEMPLES 5-6

En suivant la procédure de l'Exemple 2 mais à partir du composé obtenu dans la Préparation VII et des 3-chlorostyrène oxydes chiraux on obtient les composés suivants.

Exemple 5

Chlorhydrate de N-[(2S) 7-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)-éthanamine.

P.f. 164-166° C (éther isopropylique) $[\alpha]_D^{20} = -78,5^\circ$ (c = 1%, MeOH)

Exemple 6

Chlorhydrate de N-[(2S) 7-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2S)-2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)-éthanamine.

EXEMPLE 7

Chlorhydrate de N-[7-(2-carboxy)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)-éthanamine.

On dissout 450 mg du composé de l'Exemple 2 (1,1 mmole) dans 3 ml d'éthanol absolu et on y ajoute 2 ml de NaOH 1N. On agite à température ambiante pendant 3-4 heures, on évapore l'éthanol, on dissout le résidu dans de l'eau et on lave la solution aqueuse à l'éther éthylique. On ajoute de l'acide chlorhydrique 1N à la phase aqueuse jusqu'à pH acide, on filtre le précipité et on le sèche en obtenant 100 mg du composé indiqué dans le titre. P.f. 152-155° C.

I.R. (KBr) : 1703 cm⁻¹ (-COOH) et 3350 cm⁻¹ (-OH)-Spéctrométrie de masse : E.I. M⁺ = 411; F.A.B. MH⁺ = 374

EXEMPLE 8

Chlorhydrate de N-[7-(2-éthoxycarbonyl)vinyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2(S)-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)-éthanamine.

On chauffe à reflux pendant 30 heures un mélange de 200 mg du composé obtenu dans la Préparation VI mais sous forme de base libre (0,71 mmoles) et 152 mg du (R)-3-chlorostyrène oxyde (0,98 mmoles) dans 5 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie flash sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/méthanol 9/1. On prépare le chlorhydrate du produit ainsi obtenu dans de l'isopropanol en obtenant 150 mg du composé indiqué dans le titre.

P.f. 117-120° C. $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ (c = 0,3%, MeOH)

EXEMPLE 9

Chlorhydrate de N-[7-(3-éthoxycarbonyl)propyl-1,2,3,4-tétra-hydronapht-2-yl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

En suivant la procédure décrite dans l'Exemple 1 mais à partir du composé de la Préparation IX b) on obtient le produit indiqué dans le titre.

EXEMPLE 10

Chlorhydrate de N-[7-(2-éthoxycarbonyl)vinyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2(2R)-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)-éthanamine.

En suivant la méthode décrite dans l'Exemple 8 mais à partir du produit obtenu dans la Préparation IV f) sous forme de base libre et de l'oxyde du (R)-3-chlorostyrène, on obtient le produit indiqué dans le titre. P.f. 205-207 °C. $[\alpha]_D^{20} = + 56,4^\circ$ (0,5%, MeOH)

EXEMPLE 11

Chlorhydrate de N-[7-(2-éthoxycarbonyl)vinyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

En suivant la méthode de l'Exemple 8 mais à partir du produit obtenu dans la Préparation I e) sous forme de base libre et de l'oxyde de 3-chlorostyrène, on obtient le produit indiqué dans le titre. P.f. 149-151 °C.

EXEMPLE 12

Chlorhydrate de N-[7-(2-éthoxycarbonyl)vinyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

On chauffe au reflux pendant une nuit un mélange de 0,36 g (0,0014 moles) du composé obtenu dans la PREPARATION XII mais sous forme de base libre et 0,3 g (0,0019 moles) de 3-chlorostyrène oxyde dans 20 ml d'éthanol absolu. On évapore à sec et on purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie en éluant avec un mélange acétate d'éthyle:éthanol 85:15. On prépare le chlorhydrate du produit ainsi obtenu dans de l'éthanol en obtenant 0,15 g du composé indiqué dans le titre. P.f. 217-219 °C.

EXEMPLE 13

Chlorhydrate de N-[7-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

En suivant la procédure décrite dans l'Exemple 12, mais à partir du composé obtenu dans la PREPARATION XIII, on obtient le composé indiqué dans le titre. P.f. 177-179 °C.

EXEMPLE 14

Chlorhydrate de N-[(7-éthoxycarbonyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

En suivant la procédure décrite dans l'Exemple 12, mais à partir du composé obtenu dans la PREPARATION XIV, on obtient le composé indiqué dans le titre. P.f. 187-189 °C.

EXEMPLE 15

Chlorhydrate de N-[6-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

On chauffe au reflux pendant une nuit un mélange de 2 g (0,0067 moles) du composé de la PREPARATION XVI et d'1 g (0,0065 moles) de 3-chlorostyrène oxyde dans 25 ml d'éthanol absolu. On évapore le solvant, on dissout le résidu dans de l'isopropanol et on y fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux, en obtenant par filtration 1,4 g du composé indiqué dans le titre. P.f. 149 °C.

EXEMPLE 16

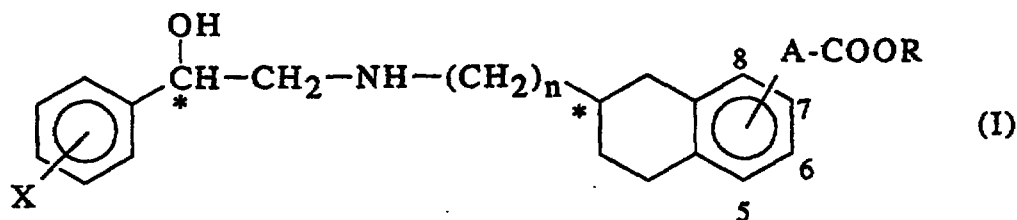
Chlorhydrate de N-[(6-éthoxycarbonyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

En suivant essentiellement la procédure décrite dans l'Exemple 12, mais à partir du composé obtenu dans la PREPARATION XV, on obtient le composé indiqué dans le titre. P.f. 206 °C.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, PT, SE

1. Un composé de formule (I)



dans laquelle

- X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou un groupe trifluorométhyle,
 A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄)-alkylène, ou un groupe (C₂-C₄)alcénylène,
 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, et
 n est 0 ou 1
 ou un de ses sels.

2. Un composé selon la revendication 1 où X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle en position 3 et le groupe -A-COOR est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique, ou un de ses sels.
3. Un composé selon la revendication 1 ou 2 où A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone, ou un de ses sels.
4. Un composé selon la revendication 1 où X est un atome d'halogène en position 3-, le groupe -A-COOR est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique, A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, ou un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle, ou un de ses sels.

EXEMPLE 15

Chlorhydrate de N-[6-(2-éthoxycarbonyl)éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

On chauffe au reflux pendant une nuit un mélange de 2 g (0,0067 moles) du composé de la PREPARATION XVI et d'1 g (0,0065 moles) de 3-chlorostyrène oxyde dans 25 ml d'éthanol absolu. On évapore le solvant, on dissout le résidu dans de l'isopropanol et on y fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux, en obtenant par filtration 1,4 g du composé indiqué dans le titre. P.f. 149 ° C.

EXEMPLE 16

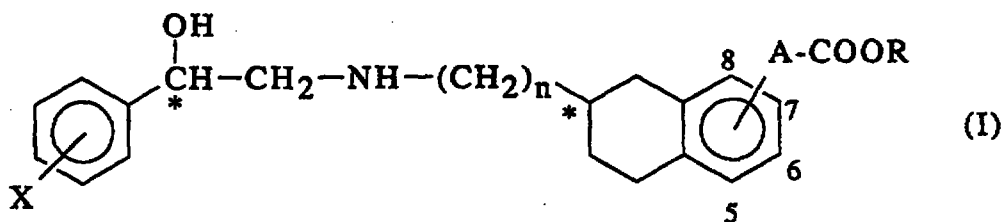
Chlorhydrate de N-[(6-éthoxycarbonyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine.

En suivant essentiellement la procédure décrite dans l'Exemple 12, mais à partir du composé obtenu dans la PREPARATION XV, on obtient le composé indiqué dans le titre. P.f. 206 ° C.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, PT, SE

1. Un composé de formule (I)



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou un groupe trifluorométhyle,

A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄)-alkylène, ou un groupe (C₂-C₄)alcénylène,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, et

n est 0 ou 1

ou un de ses sels.

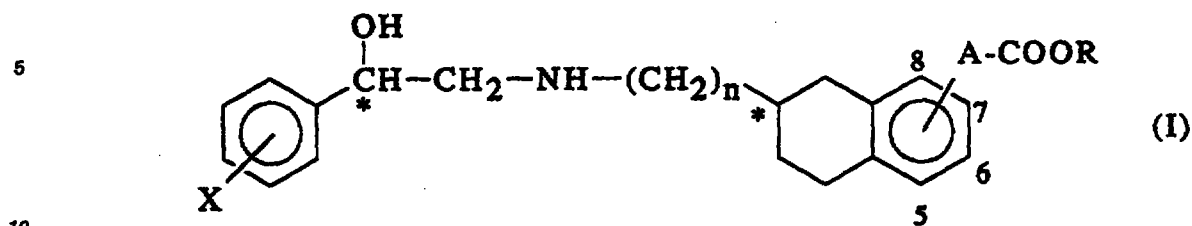
2. Un composé selon la revendication 1 où X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle en position 3 et le groupe -A-COOR est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique, ou un de ses sels.

3. Un composé selon la revendication 1. ou 2 où A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone, ou un de ses sels.

4. Un composé selon la revendication 1 où X est un atome d'halogène en position 3-, le groupe -A-COOR est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique, A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, ou un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle, ou un de ses sels.



5. Un procédé de préparation d'un composé de formule (I)



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou un groupe trifluorométhyle,

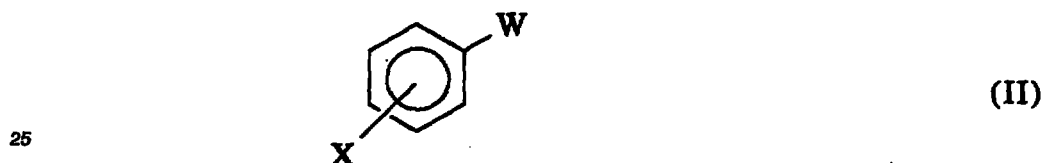
15 A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄)-alkylène, ou un groupe (C₂-C₄)alcénylène,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, et

n est 0 ou 1

ou d'un des ses sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)

20

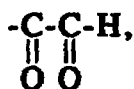


dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et le radical -W représente un des groupes suivants:

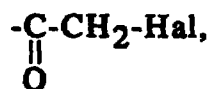
30



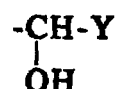
(a)



(b)



(c)

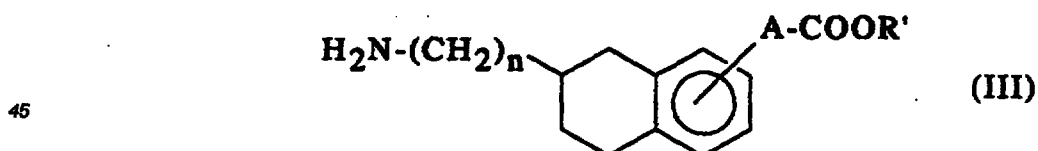


(d)

35

où Hal représente le chlore, le brome ou le iode et Y représente un groupe -COOH ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, avec un composé de formule (III)

40



dans laquelle A et n sont tels que définis ci-dessus et R' est un groupe (C₁-C₄)alkyle et, quand -W est autre que (a), on traite le produit ainsi obtenu avec un agent réducteur approprié et si on veut obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène, on hydrolyse le composé de formule (I) où R est R', ainsi obtenu et éventuellement on transforme le composé de formule (I) en un de ses sels selon des méthodes par elles-mêmes connues.

50

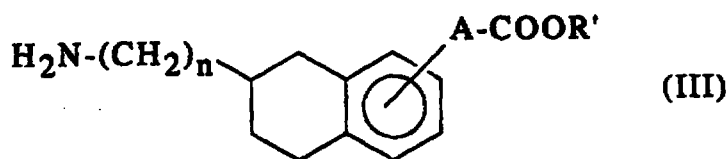
55 6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le radical -W représente un groupe (a).

7. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) dans laquelle X, A, R et n sont tels que définis dans la revendication 1 ou



un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Un composé de formule (III)



dans laquelle

A représente une liaison entre le groupe -COOR' et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄)-alkylène, ou un groupe (C₂-C₄)alcénylène,

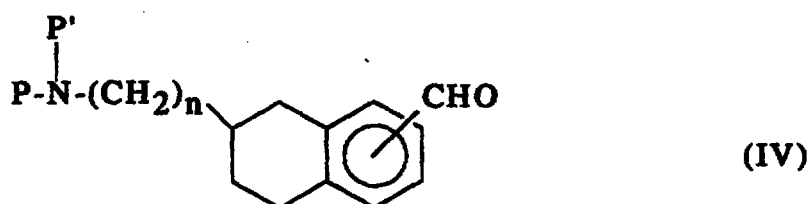
R' représente un groupe (C₁-C₄)alkyle et

n est 0 ou 1

sous réserve que lorsque n est 0 et le groupe -A-COOR' est en position 6 ou 7, A ne peut pas être un groupe méthylène, ainsi que ses sels et ses dérivés N-protégés.

9. Un composé selon la revendication 8 où le groupe -A-COOR' est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique et A représente une liaison entre le groupe -COOR' et le noyau tétralinique, un groupe alkylène à 2 ou 3 atomes de carbone ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone.

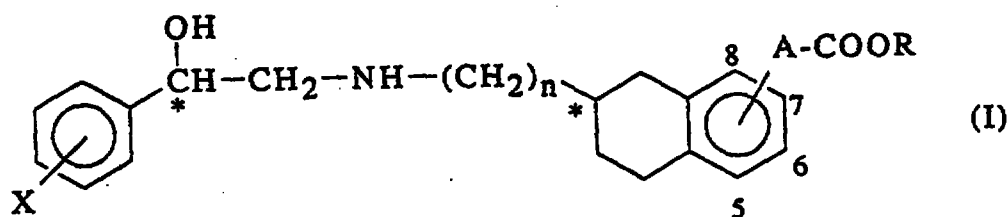
10. Les isomères purs de l'aldéhyde de formule (IV)



dans laquelle P est un groupe protecteur temporaire du groupe amino et P' est un atome d'hydrogène ou P et P' pris ensemble avec l'atome d'azote représentent un groupe protecteur du type phtalimido.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1. Procédé de préparation d'un composé de formule (I)



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, ou un groupe trifluorométhyle,

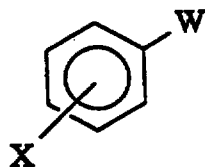
A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄) alkylène, ou un groupe (C₂-C₄) alcénylène,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle, et

n est 0 ou 1

ou d'un des ses sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)





(II)

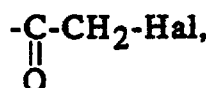
dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et le radical -W représente un des groupes suivants :



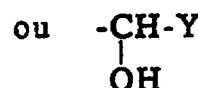
(a)



(b)

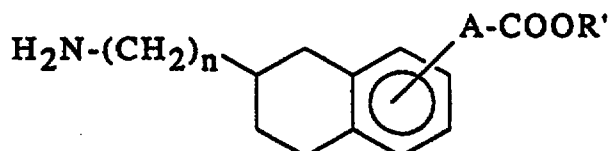


(c)



(d)

où Hal représente le chlore, le brome ou l'iode et Y représente un groupe -COOH ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, avec un composé de formule (III)



(III)

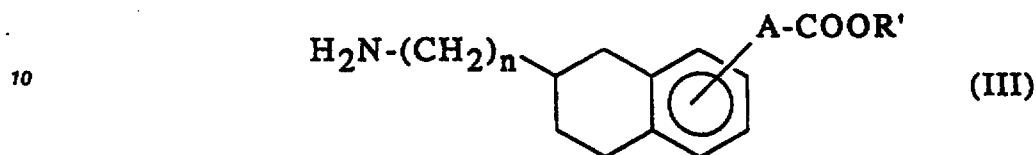
dans laquelle A et n sont tels que définis ci-dessus et R' est un groupe (C₁-C₄) alkyle et, quand -W est autre que (a), on traite le produit ainsi obtenu avec un agent réducteur approprié et si on veut obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène, on hydrolyse le composé de formule (I) où R est R', ainsi obtenu et éventuellement on transforme le composé de formule (I) en un de ses sels selon des méthodes par elles-mêmes connues.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le radical -W représente un groupe (a).
3. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un composé de formule (I) où X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle en position 3 et le groupe -A-COOR est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique, ou un de ses sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et W est tel que défini dans la revendication 1, avec un composé de formule (III) dans laquelle A est tel que défini ci-dessus, et n et R' sont tels que définis dans la revendication 1.
4. Procédé selon la revendication 1 où A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone, ou un de ses sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1, avec un composé de formule (III) dans laquelle A est tel que défini ci-dessus, et n et R' sont tels que définis dans la revendication 1.
5. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un composé de formule (I) où X est un atome d'halogène en position 3, le groupe -A-COOR est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique, A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, ou un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle, ou un de ses sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle X est tel que défini ci-



dessus, avec un composé de formule (III) dans laquelle
A est tel que défini ci-dessus, et
n et R' sont tels que définis dans la revendication 1.

- 5 6. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (III)



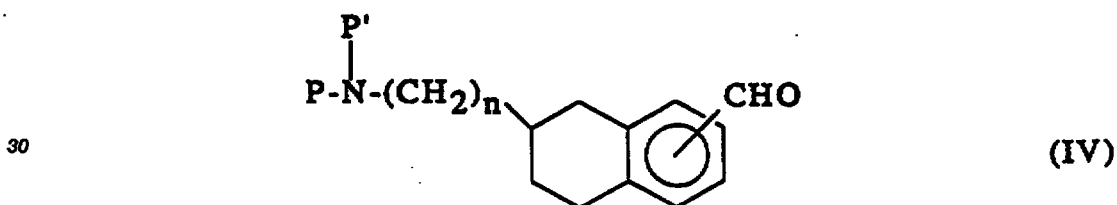
15 dans laquelle

- A représente une liaison entre le groupe -COOR' et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄) alkylène, ou un groupe (C₂-C₄) alcénylène,
R' représente un groupe (C₁-C₄) alkyle et
n est 0 ou 1

20 sous réserve que lorsque n est 0 et le groupe -A-COOR' est en position 6 ou 7, A ne peut pas être un groupe méthylène, ainsi que ses sels et ses dérivés N-protégés, caractérisé en ce que

- pour obtenir les composés de formule (III) où A représente une liaison entre le groupe COOR' et le noyau tétralinique, on soumet un aldéhyde de formule (IV)

25

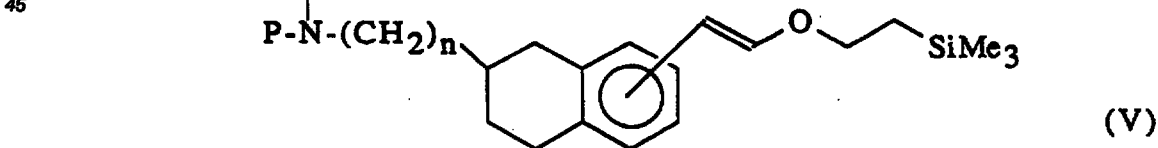


35

dans laquelle P est un groupe protecteur temporaire du groupe amino convenablement choisi et P' est un atome d'hydrogène, où P et P' ensemble représentent un groupe phthalimido, à une oxydation suivie d'une estérification du groupe carboxylique libre, et d'une éventuelle élimination du groupe protecteur ;

- 40 - pour obtenir les composés de formule (III) où A est un groupe méthylène, on fait réagir un aldéhyde de formule (IV) ci-dessus avec le chlorure de 2-(triméthylsilyl)-éthoxyméthyltriphenylphosphonium pour obtenir un composé de formule (V)

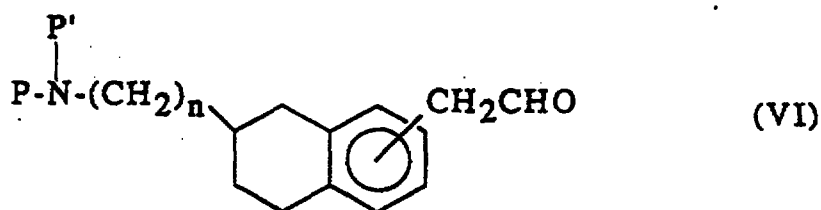
45



55

qui est ensuite traité par un fluorure de tétralkylammonium pour obtenir un aldéhyde de formule (VI)



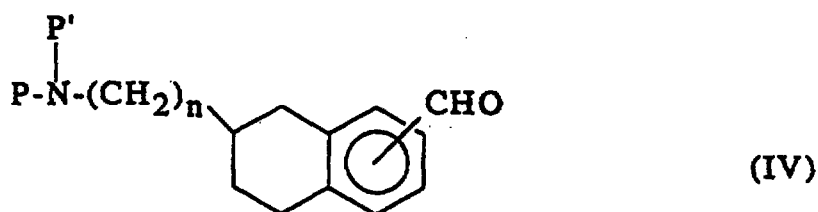


10 ledit aldéhyde de formule (VI) étant ensuite soumis à une oxydation suivie d'une estérification du groupe carboxylique libre, et d'une éventuelle élimination du groupe protecteur ;

- 15 - soit, pour obtenir les composés de formule (III) où A est un groupe (C₂-C₄) alcénylène, on fait réagir un aldéhyde de formule (IV) ou de formule (VI) ci-dessus avec les réactifs du type Wittig appropriés, qui contiennent déjà le substituant COOR' et on élimine éventuellement le groupe protecteur, les composés obtenus pouvant éventuellement être soumis à une réduction pour obtenir les composés de formule (III) où A est un groupe (C₂-C₄) alkylène.

- 20 7. Procédé selon la revendication 6 pour la préparation d'un composé de formule (III) où le groupe -A-COOR' est en position 6 ou 7 du noyau téralinique et A représente une liaison entre le groupe -COOR' et le noyau téralinique, un groupe alkylène à 2 ou 3 atomes de carbone ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone.

8. Procédé pour la préparation des isomères purs de l'aldéhyde de formule (IV)



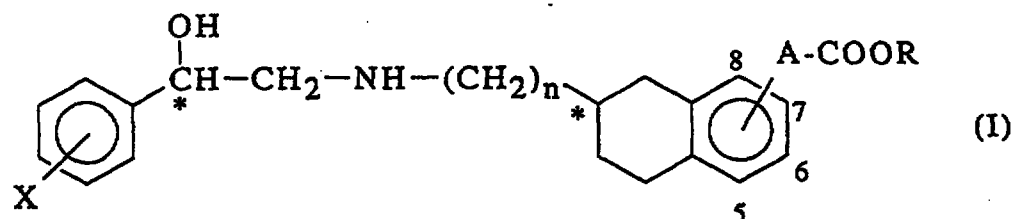
35 dans laquelle P est un groupe protecteur temporaire du groupe amino et P' est un atome d'hydrogène ou P et P' pris ensemble avec l'atome d'azote représentent un groupe protecteur du type phtalimido, caractérisé en ce qu'on fait réagir un isomère pur de la 2-amino- ou 2-aminométhyl-5 ou 6 ou 7 ou 8-hydroxytéraline correspondante, dont le groupe amino a été protégé, avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique, en ce qu'on convertit la 2-amino- ou 2-aminométhyl-5 ou 6 ou 7 ou 8-trifluorométhanesulfonyloxytéraline N-protégée ainsi obtenue en la 2-amino- ou 2-aminométhyl-5 ou 6 ou 7 ou 8-vinyltéraline N-protégée correspondante par traitement avec le [CH₃(CH₂)₃]₃SnCH=CH₂ en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et en ce qu'on oxyde le dérivé vinylique obtenu avec un periodate alcalin en présence de tétraoxyde d'osmium.

40

- 45 9. Procédé pour la préparation d'une composition pharmaceutique caractérisé en ce que l'on mélange, en tant que principe actif, un composé préparé selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 5, avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

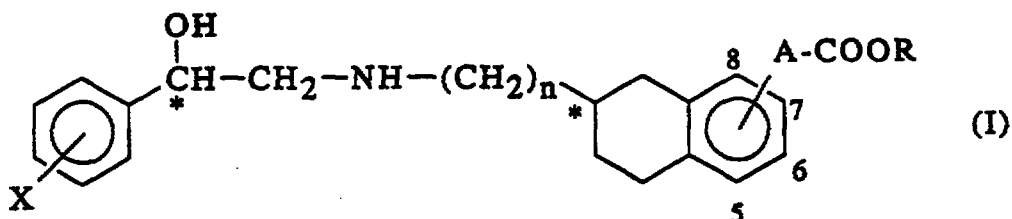
Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

- 50 1. Un composé de formule (I)



dans laquelle

- X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou un groupe trifluorométhyle,
- A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄)alkylène, ou un groupe (C₂-C₄)alcénylène,
- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, et n est 0 ou 1
- ou un de ses sels.
2. Un composé selon la revendication 1 où X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle en position 3 et le groupe -A-COOR est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique, ou un de ses sels.
3. Un composé selon la revendication 1 ou 2 où A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone, ou un de ses sels.
4. Un composé selon la revendication 1 où X est un atome d'halogène en position 3-, le groupe -A-COOR est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique, A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, ou un groupe alkylène à 1 ou 2 atomes de carbone, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle, ou un de ses sels.
5. Un procédé de préparation d'un composé de formule (I)



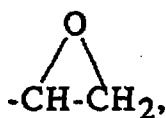
dans laquelle

- X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou un groupe trifluorométhyle,
- A représente une liaison entre le groupe -COOR et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄)alkylène, ou un groupe (C₂-C₄)alcénylène,
- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, et n est 0 ou 1
- ou d'un des ses sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)

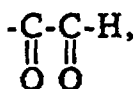


dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et le radical -W représente un des groupes suivants:

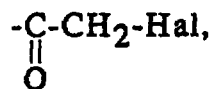




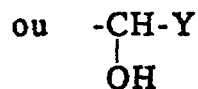
(a)



(b)

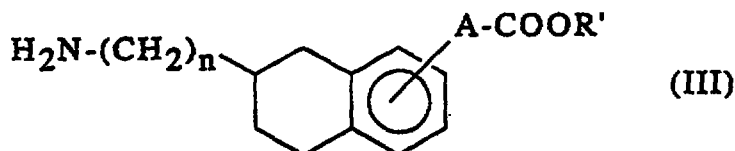


(c)



(d)

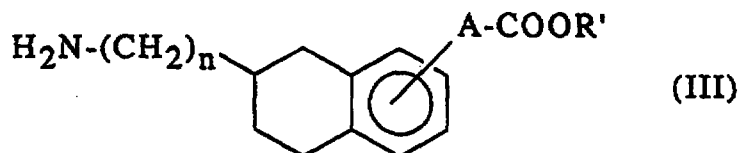
où Hal représente le chlore, le brome ou le iode et Y représente un groupe -COOH ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, avec un composé de formule (III)



dans laquelle A et n sont tels que définis ci-dessus et R' est un groupe (C₁-C₄)alkyle et, quand -W est autre que (a), on traite le produit ainsi obtenu avec un agent réducteur approprié et si on veut obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène, on hydrolyse le composé de formule (I) où R est R', ainsi obtenu et éventuellement on transforme le composé de formule (I) en un de ses sels selon des méthodes par elles-mêmes connues.

6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le radical -W représente un groupe (a).

7. Un composé de formule (III)



dans laquelle

A représente une liaison entre le groupe -COOR' et le noyau tétralinique, un groupe (C₁-C₄)alkylène, ou un groupe (C₂-C₄)alcénylène,

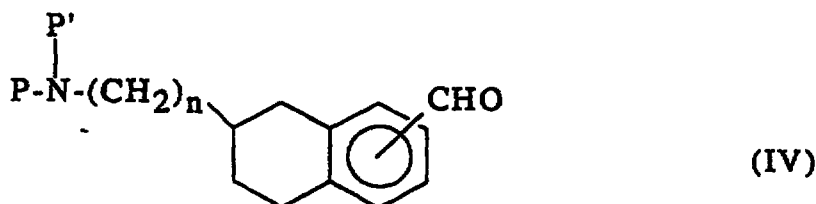
R' représente un groupe (C₁-C₄)alkyle et

n est 0 ou 1

sous réserve que lorsque n est 0 et le groupe -A-COOR' est en position 6 ou 7, A ne peut pas être un groupe méthylène, ainsi que ses sels et ses dérivés N-protégés.

8. Un composé selon la revendication 7 où le groupe -A-COOR' est en position 6 ou 7 du noyau tétralinique et A représente une liaison entre le groupe -COOR' et le noyau tétralinique, un groupe alkylène à 2 ou 3 atomes de carbone ou un groupe alcénylène à 2 atomes de carbone.

9. Les isomères purs de l'aldéhyde de formule (IV)



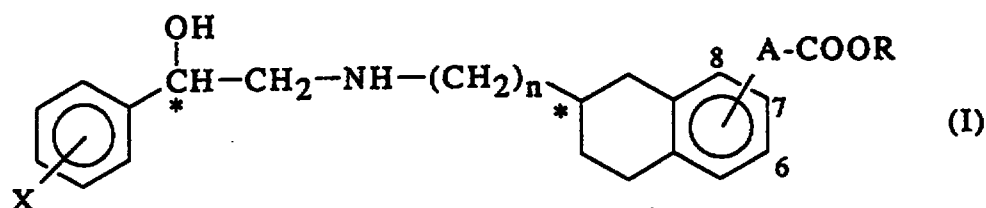
dans laquelle P est un groupe protecteur temporaire du groupe amino et P' est un atome d'hydrogène ou P et P' pris ensemble avec l'atome d'azote représentent un groupe protecteur du type phtalimido.

10. Procédé pour la préparation d'une composition pharmaceutique caractérisé en ce que l'on mélange, en tant que principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, PT, SE

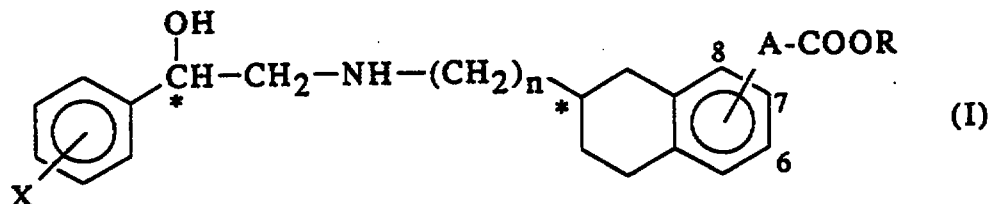
1. A compound of formula (I)



wherein

- X represents a hydrogen atom, a halogen, a (C₁-C₄)alkyl group, or a trifluoromethyl group,
 A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, a (C₁-C₄)alkylene or a (C₂-C₄)alkenylene group,
 R represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group, and
 n is 0 or 1
 or a salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein X represents a hydrogen atom or a 3-positioned halogen atom or trifluoromethyl group and the -A-COOR group is at position 6 or 7 of the tetraline ring, or a salt thereof.
3. A compound according to claim 1 or 2 wherein A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, an alkylene group of 1 or 2 carbon atoms, or an alkenylene group of 2 carbon atoms, or a salt thereof.
4. A compound according to claim 1 wherein X is a 3-positioned halogen atom, the -A-COOR group is at position 6 or 7 of the tetraline ring, A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, or an alkylene group of 1 or 2 carbon atoms and R represents hydrogen, methyl, or ethyl, or a salt thereof.
5. A process for the preparation of a compound of formula (I)

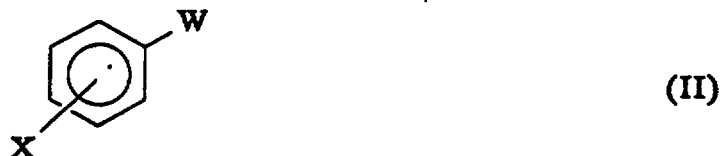


wherein

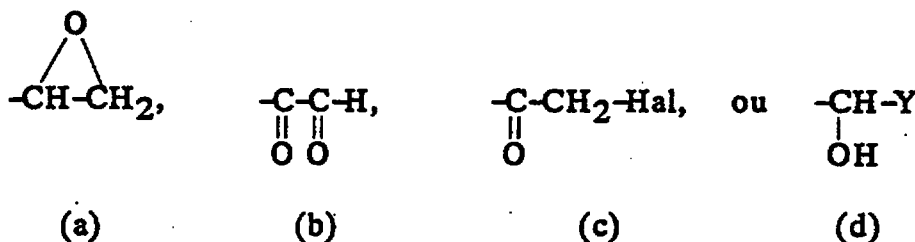
- X represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₄)alkyl or a trifluoromethyl group,
 A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, a (C₁-C₄)alkylene or a (C₂-C₄)alkenylene group,
 R represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group, and



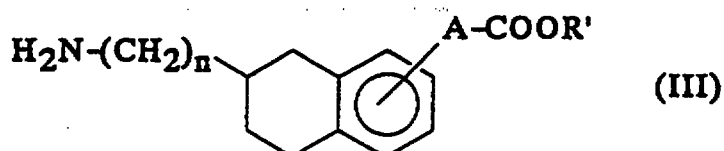
n is 0 or 1
or a salts thereof, characterised in that a compound of formula (II)



10 wherein X is as defined above and -W is one of the following groups:

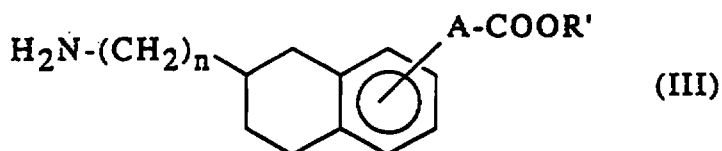


wherein Hal represents chlorine, bromine, or iodine and Y represents a -COOH group or a functional derivative thereof, is reacted with a compound of formula (III)



30 wherein A and n are as defined above and R' is a (C₁-C₄)alkyl group, and, when W is different from (a), the thus obtained product is treated with a suitably selected reducing agent, and, when a compound of formula (I) is desired wherein R is hydrogen, the thus obtained compound of formula (I) wherein R is R' is hydrolysed, and optionally the compound of formula (I) thus obtained is converted into a salt thereof by per se known methods.

- 35
6. A process according to claim 5 characterised in that W represents group (a).
 7. A pharmaceutical composition characterised in that it comprises as the active principle at least a compound of formula (I) wherein X, A, R, and n are as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
 8. A compound of formula (III)



50 wherein

- A represents a bond between the -COOR' group and the tetraline ring, a (C₁-C₄)alkylene or a (C₂-C₄)alkenylene group,
- 55 R' represents a (C₁-C₄)alkyl group and
- n is 0 or 1

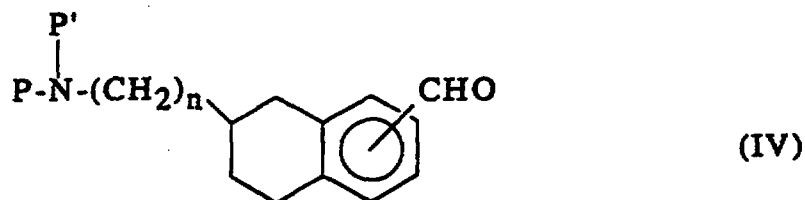
with the proviso that when n is 0, and the -A-COOR' group is at position 6 or 7, A cannot represent a methylene group,



or a salt or a N-protected derivative thereof.

9. A compound according to claim 8 wherein the $-A-COOR'$ group is at position 6 or 7 of the tetraline ring and A represents a bond between the $-COOR'$ group and the tetraline ring, an alkylene of 2 or 3 carbon atoms or an alkenylene of 2 carbon atoms.

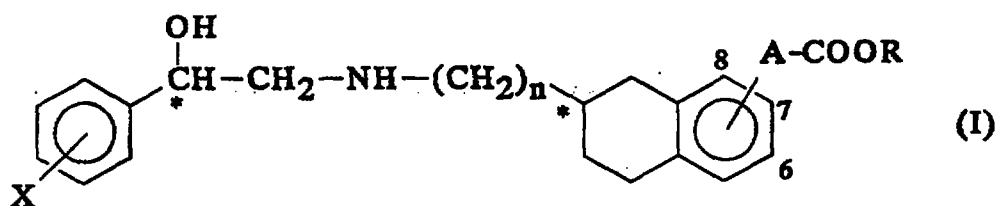
10. The pure isomers of the aldehyde of formula (IV)



wherein P is a temporary amino protecting group and P' is hydrogen or P and P' taken together with the nitrogen atom represent a phthalimido or phthalimido-like protecting group.

20 Claims for the following Contracting State : ES

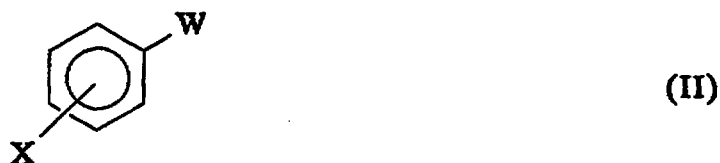
1. Process for the preparation of a compound of formula (I)



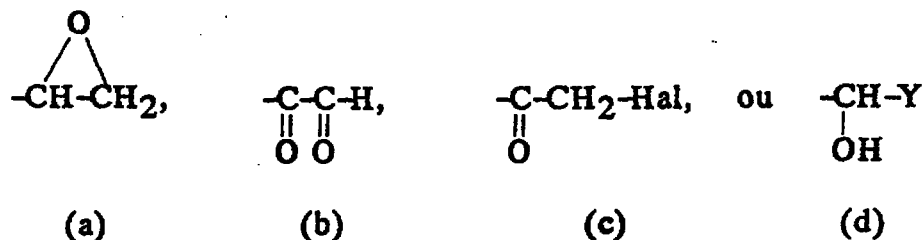
wherein

- X represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C_1-C_4) alkyl or a trifluoromethyl group,
 A represents a bond between the $-COOR$ group and the tetraline ring, a (C_1-C_4) alkylene or a (C_2-C_4) alkenylene group,
 R represents a (C_1-C_4) alkyl group, and
 n is 0 or 1

or at one of its salts, characterised in that a compound of formula (II)



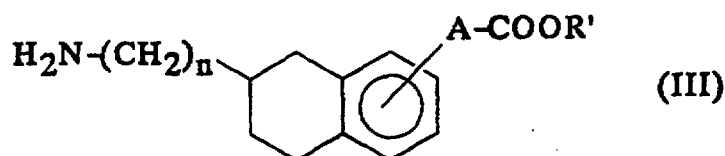
wherein X is as defined above and -W is one of the following groups :



wherein Hal represents chlorine, bromine, or iodine and Y represents a $-COOH$ group or a functional



derivative thereof, is reacted with a compound of formula (III)



10 wherein A and n are as defined above and R' is a (C₁-C₄)alkyl group, and, when -W is different from (a), the thus obtained product is treated with a suitably selected reducing agent, and, when a compound of formula (I) is desired wherein R is hydrogen, the thus obtained compound of formula (I) wherein R is R' is hydrolysed, and optionally the compound of formula (I) thus obtained is converted into a salt thereof by per se known methods.

15

2. Process according to claim 1, characterised in that -W represents a group (a).

3. Process according to claim 1, for preparing a compound of formula (I) wherein X represents a hydrogen or halogen atom or trifluoromethyl group at position 3 and the -A-COOR group is at position 6 or 7 of the tetraline ring, or a salt thereof, characterised in that a compound of formula (II), wherein X is as defined above and W is as defined in claim 1, is reacted with a compound of formula (III) in which A is as defined above, and
 20 n and R' are as defined in claim 1.

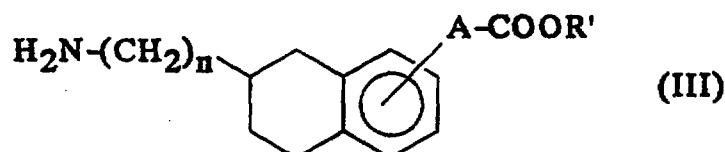
4. Process according to claim 1 wherein A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, an alkylene group of 1 or 2 carbon atoms, or an alkenylene group of 2 carbon atoms, or a salt thereof, characterised in that a compound of formula (II) in which X is as defined in claim 1, with a compound of formula (III) in which A is as defined above, and
 25 n and R' are as defined in claim 1.

30

5. Process according to claim 1, for preparing a compound of formula (I) wherein X is a halogen atom at position 3, the -A-COOR group is at position 6 or 7 of the tetraline ring, A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, or an alkylene group of 1 or 2 carbon atoms, and R represents a hydrogen atom or a methyl or ethyl group, or one of its salts, characterised in that a compound of formula (II) wherein X is as defined above, is reacted with a compound of formula (III) wherein
 35 A is as defined above, and
 n and R' are as defined in claim 1.

40

6. Process for preparing a compound of formula (III)



50

wherein

A represents a bond between the -COOR' group and the tetraline ring, a (C₁-C₄)alkylene or a
 50 (C₂-C₄)alkenylene group,

R' represents a (C₁-C₄)alkyl group and

n is 0 or 1

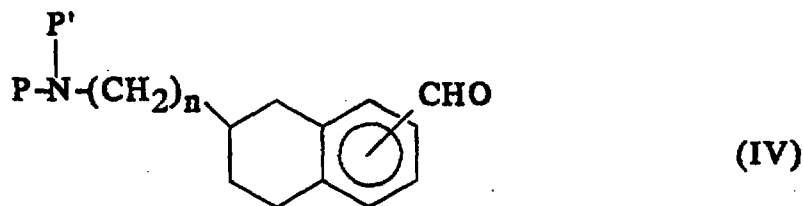
with the proviso that when n is 0, and the -A-COOR' group is at position 6 or 7, A cannot represent a methylene group,

55

or the salts or N-protected derivatives thereof, characterised in that

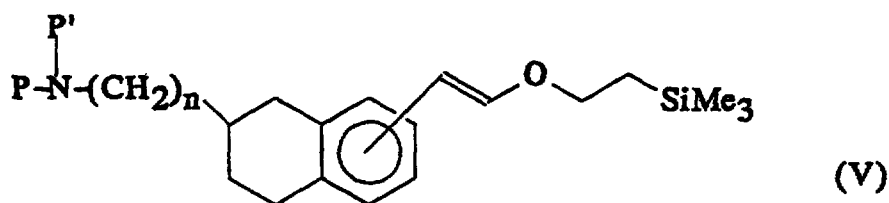
- to obtain the compounds of formula (III) wherein A represents a bond between the -COOR' group and the tetraline ring, an aldehyde of formula (IV)



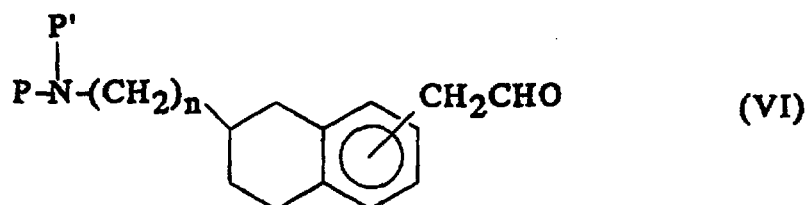


10 wherein P is a temporary protective group of the suitably chosen amino group and P' is a hydrogen atom, wherein P and P' together represent a phthalimido group, is submitted to an oxidation followed by an esterification of the free carboxylic group, and an optional elimination of the protecting group:

15 - to obtain the compounds of formula (III) wherein A is a methylene group, an aldehyde of formula (IV) above is reacted with 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyltriphenyl-phosphonium to obtain a compound of formula (V)



25 which is thereafter treated by a tetralkylammonium fluoride for obtaining an aldehyde of formula (VI)



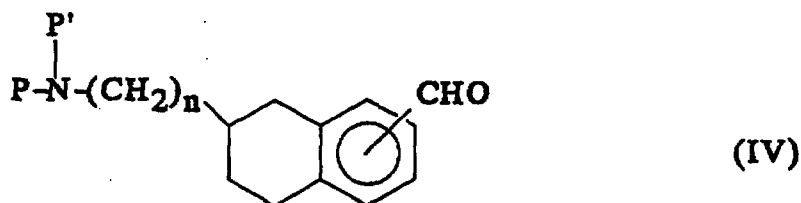
35 said aldehyde of formula (VI) being subjected to an oxidation followed by an esterification of the free carboxylic group, and of an optional elimination of the protecting group;

40 - or, to obtain the compounds of formula (III) wherein A is a (C₂-C₄) alkenylene, an aldehyde of formula (IV) or of formula (VI) above is reacted with the suitable Wittig type reagents, already containing the substituent COOR', and the protective group is optionally eliminated, the obtained compounds being able to be optionally submitted to a reduction in order to obtain the compounds of formula (III) wherein A is a (C₂-C₄) alkylene group.

- 45
7. Process according to claim 6 for preparing a compound of formula (III) wherein the -A-COOR' group is at position 6 or 7 of the tetraline ring and A is a bond between the -COOR' group and the tetraline ring, an alkylene group with 2 or 3 carbon atoms or an alkenylene group with 2 carbon atoms.
- 50



8. Process for preparing the pure isomers of the aldehyde of formula (IV)

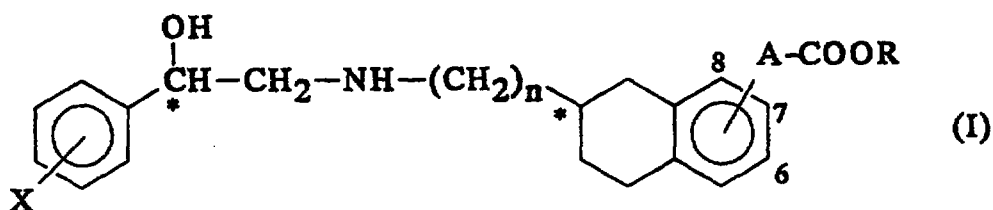


10 wherein P is a temporary protective group of the amino group and P' is a hydrogen atom or P and P' together with the nitrogen atom represent a phthalimido-like protecting group, characterised in that a pure isomer of the corresponding 2-amino or 2-aminomethyl-5 or 6 or 7 or 8-hydroxytetraline, of which the amino group has been protected, is reacted with trifluoromethanesulfonic anhydride, in that the N-protected 2-amino or 2-aminomethyl-5 or 6 or 7 or 8-trifluoromethanesulfonyloxytetraline thus obtained is converted into the corresponding N-protected 2-amino or 2-aminomethyl-5 or 6 or 7 or 8-vinyltetraline by treatment with the $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3\text{SnCH}=\text{CH}_2$ in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)-palladium and in that the obtained vinyl derivative is oxidized with an alkaline periodate in the presence of osmium tetroxide.

- 20 9. Method for the preparation of a pharmaceutical composition characterised in that a compound prepared according to the process of any one of claims 1 to 5, is mixed, as active ingredient, with a pharmaceutically acceptable vehicle.

25 **Claims for the following Contracting State : GR**

1. A compound of formula (I)



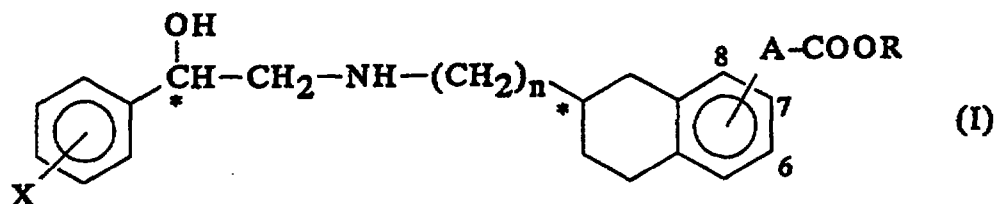
wherein

- 40 X represents a hydrogen atom, a halogen, a (C₁-C₄)alkyl group, or a trifluoromethyl group,
 A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, a (C₁-C₄)alkylene or a (C₂-C₄)alkenylene group,
 R represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group, and
 n is 0 or 1
 or a salt thereof.

- 45 2. A compound according to claim 1 wherein X represents a hydrogen atom or a 3-positioned halogen atom or trifluoromethyl group and the -A-COOR group is at position 6 or 7 of the tetraline ring, or a salt thereof.
- 50 3. A compound according to claim 1 or 2 wherein A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, an alkylene group of 1 or 2 carbon atoms, or an alkenylene group of 2 carbon atoms, or a salt thereof.
- 55 4. A compound according to claim 1 wherein X is a 3-positioned halogen atom, the -A-COOR group is at position 6 or 7 of the tetraline ring, A represents a bond between the -COOR group and the tetraline ring, or an alkylene group of 1 or 2 carbon atoms and R represents hydrogen, methyl, or ethyl, or a salt thereof.



5. A process for the preparation of a compound of formula (I)



wherein

X represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₄)alkyl or a trifluoromethyl group,

A represents a bond between the -COOR group and the tetralin ring, a (C₁-C₄)alkylene or a (C₂-C₄)alkenylene group,

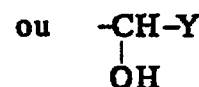
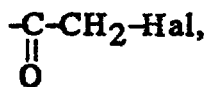
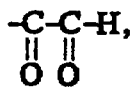
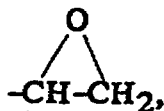
R represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group, and

n is 0 or 1

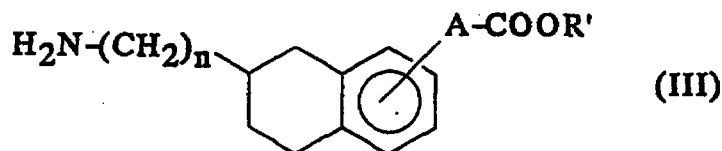
or a salts thereof, characterised in that a compound of formula (II)



wherein X is as defined above and -W is one of the following groups :



wherein Hal represents chlorine, bromine, or iodine and Y represents a -COOH group or a functional derivative thereof, is reacted with a compound of formula (III)

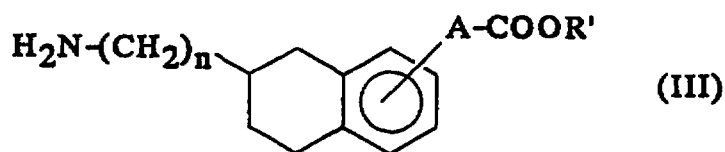


wherein A and n are as defined above and R' is a (C₁-C₄)alkyl group, and, when W is different from (a), the thus obtained product is treated with a suitably selected reducing agent, and, when a compound of formula (I) is desired wherein R is hydrogen, the thus obtained compound of formula (I) wherein R is R' is hydrolysed, and optionally the compound of formula (I) thus obtained is converted into a salt thereof by per se known methods.

6. A process according to claim 5 characterised in that W represents group (a).



7. A compound of formula (III)

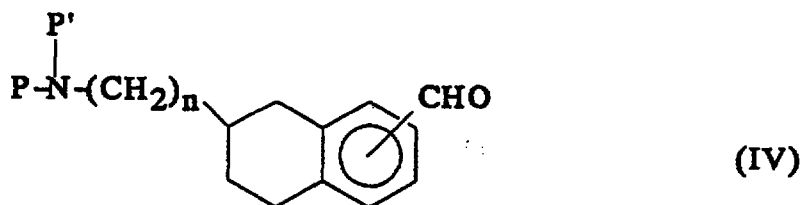


wherein

- 10 A represents a bond between the -COOR' group and the tetraline ring, a (C₁-C₄)alkylene or a (C₂-C₄)alkenylene group,
 R' represents a (C₁-C₄)alkyl group and
 n is 0 or 1
 15 with the proviso that when n is 0, and the -A-COOR' group is at position 6 or 7, A cannot represent a methylene group, or a salt or a N-protected derivative thereof.

8. A compound according to claim 7 wherein the -A-COOR' group is at position 6 or 7 of the tetraline ring and A represents a bond between the -COOR' group and the tetraline ring, an alkylene group with 2 or 3 carbon atoms or an alkenylene with 2 carbon atoms.

9. The pure isomers of the aldehyde of formula (IV)



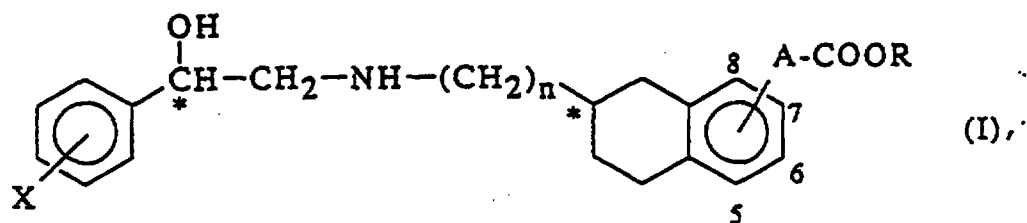
wherein P is a temporary amino protecting group and P' is hydrogen or P and P' taken together with the nitrogen atom represent a phthalimido or phthalimido-like protecting groups.

- 35 10. Process for preparing a pharmaceutical composition characterised in that a compound prepared according to the process of any one of claims 1 to 4, is mixed as active ingredient with a pharmaceutically acceptable vehicle.

Patentansprüche

- 40 Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, PT, SE

1. Verbindungen der Formel I,



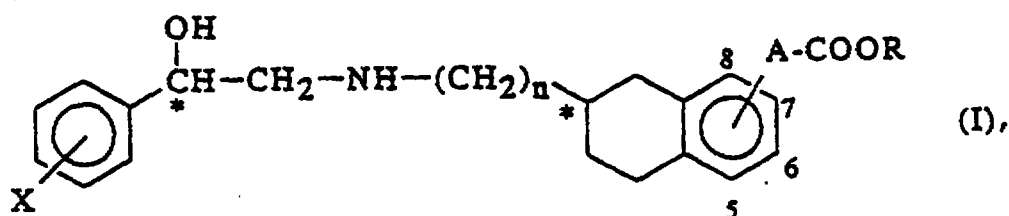
in der bedeuten:

- 55 X Wasserstoff, Halogen, C₁-4-Alkyl oder Trifluormethyl,
 A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern, C₁-4-Alkylen oder C₂-4-Alkenylen,
 R Wasserstoff oder C₁-4-Alkyl
 und



n 0 oder 1,
sowie ihre Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in deren Formel X Wasserstoff oder Halogen oder Trifluormethyl in 3-Stellung bedeutet und sich die Gruppe -A-COOR in 6- oder 7-Stellung des Tetralinkerns befindet, sowie ihre Salze.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in deren Formel A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern, C₁-2-Alkylen oder C₂-Alkenylen bedeutet, sowie ihre Salze.
4. Verbindungen nach Anspruch 1, in deren Formel X Halogen in 3-Stellung bedeutet, die Gruppe -A-COOR sich in 6- oder 7-Stellung des Tetralinkerns befindet, A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern oder C₁-2-Alkylen darstellt und R Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, sowie ihre Salze.
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,

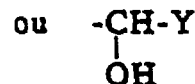
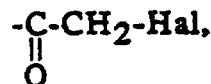
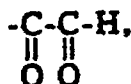
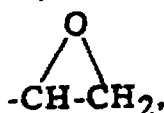


in der bedeuten:

- X Wasserstoff, Halogen, C₁-4-Alkyl oder Trifluormethyl,
 A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern, C₁-4-Alkylen oder C₂-4-Alkenylen,
 R Wasserstoff oder C₁-4-Alkyl
 und
 n 0 oder 1,
 sowie ihrer Salze,
 gekennzeichnet durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II,

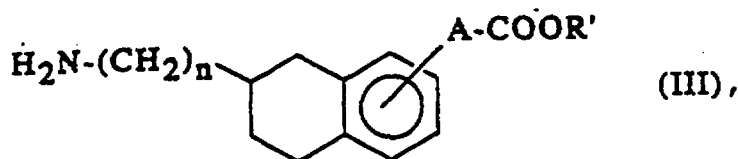


in der X wie oben definiert ist und die Gruppe -W eine der folgenden Gruppen darstellt:



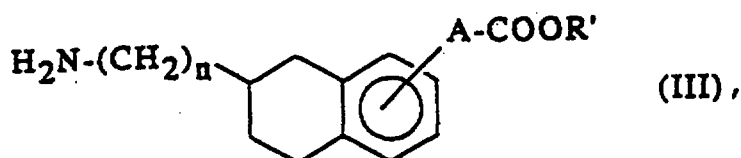
worin Hal Chlor, Brom oder Jod und Y eine Gruppe -COOH oder ein funktionelles Derivat davon bedeuten, mit einer Verbindung der Formel III,





10 in der A und n wie oben definiert sind und R' C₁₋₄-Alkyl darstellt,
und, wenn -W von (a) verschieden ist, Behandlung des so erhaltenen Produkts mit einem geeigneten
Reduktionsmittel und, wenn eine Verbindung der Formel I erhalten werden soll, in der R Wasserstoff
bedeutet, Hydrolyse der so erhaltenen Verbindung der Formel I, in der R gleich R' ist, sowie
erforderlichenfalls Umwandlung der Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Verfahren in eines
ihrer Salze.

- 15 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe -W eine Gruppe (a) darstellt.
7. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff mindestens eine
Verbindung der Formel I, in der X, A, R und n wie in Anspruch 1 definiert sind, oder mindestens eines
20 ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze enthalten.
8. Verbindungen der Formel III,



30 in der bedeuten:

A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR' und dem Tetralinkern, C₁₋₃-Alkylen oder C₂₋₄-
Alkenylen,

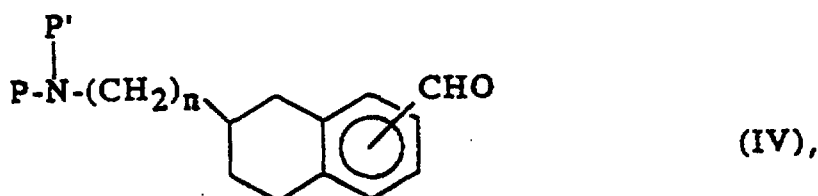
R' C₁₋₄-Alkyl

35 und

n 0 oder 1,

mit der Maßgabe, daß dann, wenn n gleich 0 ist und sich die Gruppe -A-COOR' in 6- oder 7-Stellung
befindet, A keine Methylengruppe bedeuten kann, sowie ihre Salze und N-geschützten Derivate.

- 40 9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei sich die Gruppe -A-COOR' in 6- oder 7-Stellung des Tetralin-
kerns befindet und A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR' und dem Tetralinkern, C₂₋₃-Alkylen
oder C₂-Alkenylen darstellt.
10. Isomere des Aldehyds der Formel IV,

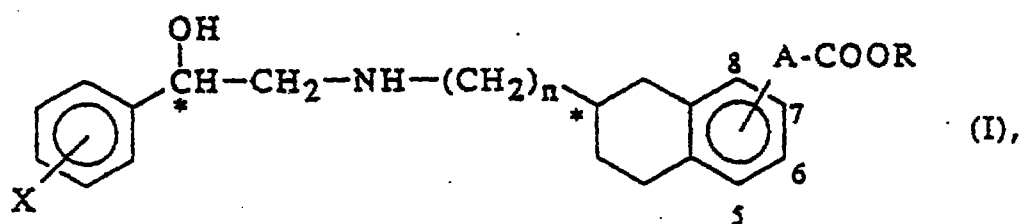


55 in der P eine vorübergehende Schutzgruppe der Aminogruppe und P' Wasserstoff bedeuten oder P
und P' zusammen mit dem Stickstoffatom eine Schutzgruppe vom Phthalimidotyp darstellen.



Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,



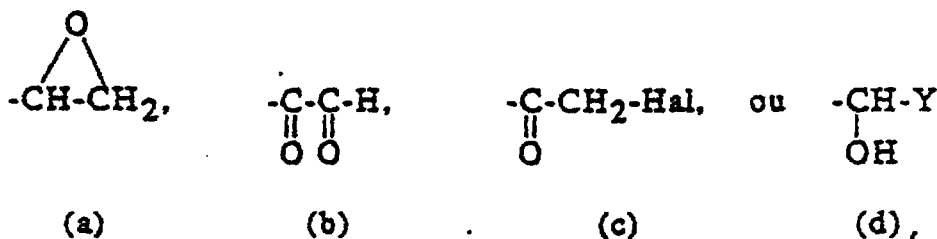
in der bedeuten:

- 15 X Wasserstoff, Halogen, C₁-4-Alkyl oder Trifluormethyl,
 A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern, C₁-4-Alkylen oder C₂-4-Alkenylen,
 R Wasserstoff oder C₁-4-Alkyl
 und
 20 n 0 oder 1,

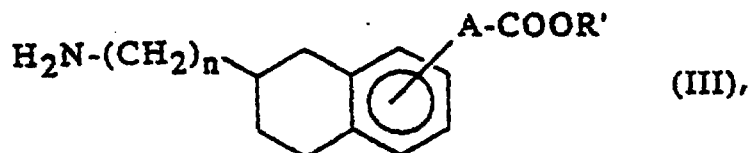
sowie ihrer Salze,
 gekennzeichnet durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II,



30 in der X wie oben definiert ist und die Gruppe -W eine der folgenden Gruppen darstellt:



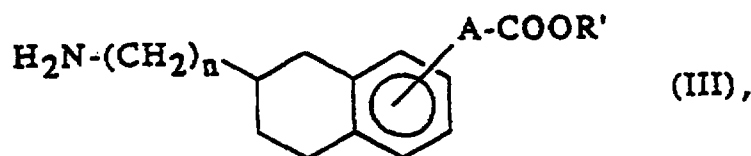
45 worin Hal Chlor, Brom oder Jod und Y eine Gruppe -COOH oder ein funktionelles Derivat davon bedeuten, mit einer Verbindung der Formel III,



55 in der A und n wie oben definiert sind und R' C₁-4-Alkyl darstellt,
 und, wenn -W von (a) verschieden ist, Behandlung des so erhaltenen Produkts mit einem geeigneten Reduktionsmittel und, wenn eine Verbindung der Formel I erhalten werden soll, in der R Wasserstoff bedeutet, Hydrolyse der so erhaltenen Verbindung der Formel I, in der R gleich R' ist, sowie erforderlichenfalls Umwandlung der Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Verfahren in eines ihrer Salze.



2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe -W eine Gruppe (a) darstellt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X Wasserstoff oder Halogen oder Trifluormethyl in 3-Stellung bedeutet und sich die Gruppe -A-COOR in 6- oder 7-Stellung des Tetralinkerns befindet, sowie ihrer Salze, gekennzeichnet durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II, in der X wie oben definiert ist und W wie in Anspruch 1 definiert ist, mit einer Verbindung der Formel III, in der A wie oben definiert ist und n und R' wie in Anspruch 1 definiert sind.
4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern, C₁₋₂-Alkylen oder C₂-Alkenylen bedeutet, sowie ihrer Salze, gekennzeichnet durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II, in der X wie in Anspruch 1 definiert ist, mit einer Verbindung der Formel III, in der A wie oben definiert ist, und n und R' wie in Anspruch 1 definiert sind.
5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X Halogen in 3-Stellung bedeutet, die Gruppe -A-COOR sich in 6- oder 7-Stellung des Tetralinkerns befindet und A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern oder C₁₋₂-Alkylen und R Wasserstoff oder Methyl oder Ethyl bedeuten, sowie ihrer Salze, gekennzeichnet durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II, in der X wie oben definiert ist, mit einer Verbindung der Formel III, in der A wie oben definiert ist und n und R' wie in Anspruch 1 definiert sind.
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III,



in der bedeuten:

A eine Bindung zwischen der Gruppe - COOR' und dem Tetralinkern, C₁₋₄-Alkylen oder C₂₋₄-Alkenylen,

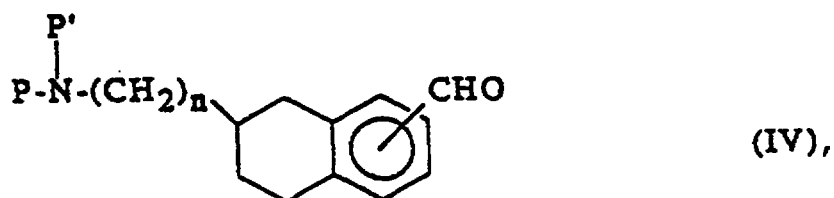
R' C₁₋₃-Alkyl und

n 0 oder 1,

mit der Maßgabe, daß dann, wenn n gleich 0 ist und sich die Gruppe -A-COOR' in 6- oder 7-Stellung befindet, A keine Methylengruppe bedeuten kann,

sowie ihrer Salze und N-geschützten Derivate, dadurch gekennzeichnet, daß

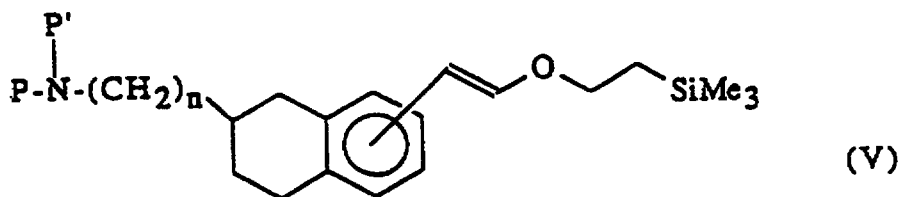
- zur Herstellung der Verbindungen der Formel III, in der A eine Bindung zwischen der Gruppe COOR' und dem Tetralinkern bedeutet, ein Aldehyd der Formel IV,



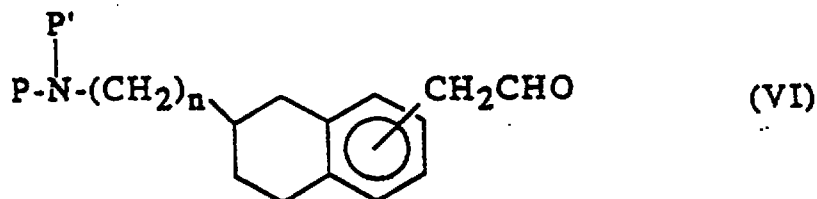
in der P eine geeignet gewählte temporäre Schutzgruppe für die Aminogruppe und P' Wasserstoff bedeuten oder P und P' zusammen eine Phthalimidogruppe darstellen, oxidiert wird, worauf die freie Carboxylgruppe verestert und ggf. eine vorhandene Schutzgruppe abgespalten wird;

- zur Herstellung der Verbindungen der Formel III, in der A eine Methylengruppe bedeutet, ein Aldehyd der obigen Formel IV mit 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid zu einer Verbindung der Formel V





10 umgesetzt wird, die anschließend mit einem Tetraalkylammoniumfluorid zu einem Aldehyd der Formel VI

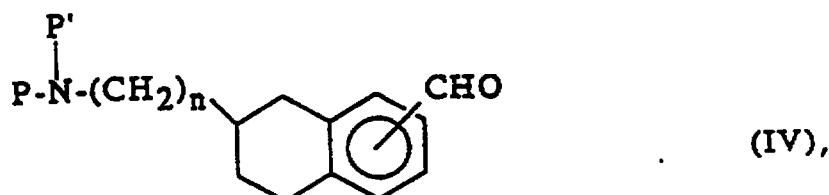


20 umgesetzt wird, der danach einer Oxidation unterzogen wird, worauf die freie Carbonsäuregruppe verestert und ggf. eine vorhandene Schutzgruppe abgespalten wird,

- 25 - oder zur Herstellung der Verbindungen der Formel III, in der A C₂₋₄-Alkenylen bedeutet, ein Aldehyd der obigen Formel IV oder der obigen Formel VI mit geeigneten Reaktanten vom Wittig-Typ, die bereits den Substituenten COOR' enthalten, umgesetzt wird, worauf ggf. die Schutzgruppe abgespalten wird, wobei die erhaltenen Verbindungen ggf. zur Herstellung der Verbindungen der Formel III, in der A C₂₋₄-Alkylen bedeutet, einer Reduktion unterzogen werden.

- 30 7. Verfahren nach Anspruch 6 zur Herstellung von Verbindungen der Formel III, in der sich die Gruppe -A-COOR' in 6- oder 7-Stellung des Tetralinkerns befindet und A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR' und dem Tetralinkern, C₂₋₃-Alkylen oder C₂-Alkenyl bedeutet.

8. Verfahren zur Herstellung der reinen Isomeren des Aldehyds der Formel IV,



45 in der P eine vorübergehende Schutzgruppe der Aminogruppe und P' Wasserstoff bedeuten oder P und P' zusammen mit dem Stickstoffatom eine Schutzgruppe vom Phthalimidotyp darstellen, gekennzeichnet durch Umsetzung eines reinen Isomers des entsprechenden 2-Amino- oder 2-Aminomethyl-5-hydroxytetralins, -6-hydroxytetralins, -7-hydroxytetralins oder -8-hydroxytetralins, deren Aminogruppe geschützt ist, mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid,

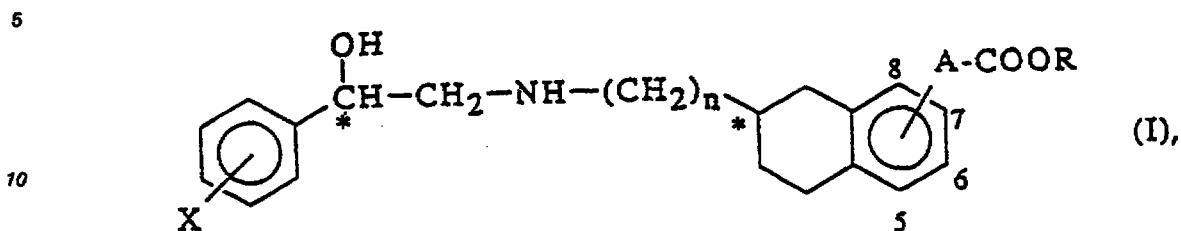
50 Umwandlung des so erhaltenen N-geschützten 2-Amino- oder 2-Aminomethyl-5-trifluormethansulfonyloxytetralins, -6-trifluormethansulfonyloxytetralins, -7-trifluormethansulfonyloxytetralins oder -8-trifluormethansulfonyloxytetralins in das entsprechende N-geschützte 2-Amino- oder 2-Aminomethyl-5-vinyln-tetralin, -6-vinyln-tetralin, -7-vinyln-tetralin oder -8-vinyln-tetralin durch Behandlung mit [CH₃(CH₂)₃SnCH=CH₂ in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium sowie Oxidation des erhaltenen Vinylderivats mit einem Alkaliperiodat in Gegenwart von Osmiumtetroxid.

- 55 9. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch Mischen einer nach dem Verfahren eines der Ansprüche 1 bis 5 hergestellten Verbindung als Wirkstoff mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel.



Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : GR

1. Verbindungen der Formel I,



in der bedeuten:

- 15
- X Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl oder Trifluormethyl,
- A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern, C₁₋₄-Alkylen oder C₂₋₄-Alkenylen,
- R Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl
- und
- 20 n 0 oder 1,
- sowie ihre Salze.

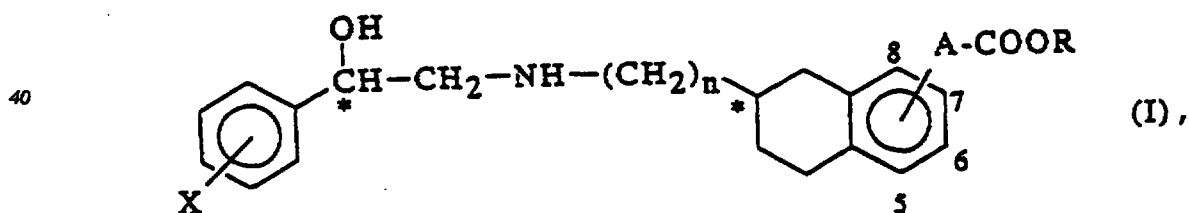
2. Verbindungen nach Anspruch 1, in deren Formel X Wasserstoff oder Halogen oder Trifluormethyl in 3-Stellung bedeutet und sich die Gruppe -A-COOR in 6- oder 7-Stellung des Tetralinkerns befindet, sowie ihre Salze.

25

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in deren Formel A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern, C₁₋₂-Alkylen oder C₂-Alkenylen bedeutet, sowie ihre Salze.

30 4. Verbindungen nach Anspruch 1, in deren Formel X Halogen in 3-Stellung bedeutet, die Gruppe -A-COOR sich in 6- oder 7-Stellung des Tetralinkerns befindet, A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern oder C₁₋₂-Alkylen darstellt und R Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, sowie ihre Salze.

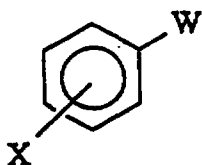
35 5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,



in der bedeuten:

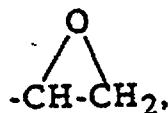
- 45
- X Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl oder Trifluormethyl,
- A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR und dem Tetralinkern, C₁₋₄-Alkylen oder C₂₋₄-Alkenylen,
- 50 R Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl
- und
- n 0 oder 1,
- sowie ihre Salze,
- gekennzeichnet durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II,
- 55



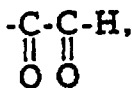


(II),

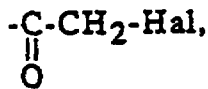
in der X wie oben definiert ist und die Gruppe -W eine der folgenden Gruppen darstellt:



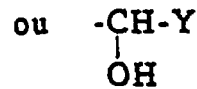
(a)



(b)

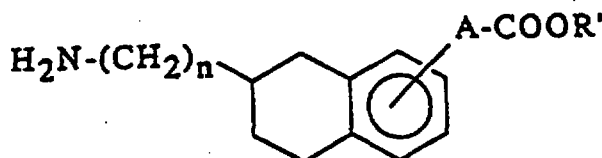


(c)



(d),

worin Hal Chlor, Brom oder Jod und Y eine Gruppe -COOH oder ein funktionelles Derivat davon bedeuten,
mit einer Verbindung der Formel III,

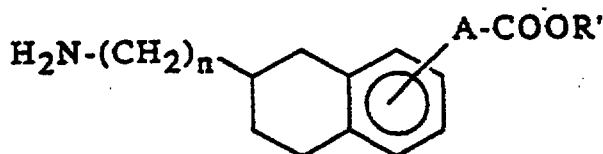


(III),

in der A und n wie oben definiert sind und R' C₁₋₄-Alkyl darstellt,
und, wenn -W von (a) verschieden ist, Behandlung des so erhaltenen Produkts mit einem geeigneten Reduktionsmittel und, wenn eine Verbindung der Formel I erhalten werden soll, in der R Wasserstoff bedeutet, Hydrolyse der so erhaltenen Verbindung der Formel I, in der R gleich R' ist, sowie erforderlichenfalls Umwandlung der Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Verfahren in eines ihrer Salze.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe -W eine Gruppe (a) darstellt.

7. Verbindungen der Formel III,



(III),

in der bedeuten:

A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR' und dem Tetralinkern, C₁₋₃-Alkylen oder C₂₋₄-Alkenylen,

R' C₁₋₄-Alkyl

und

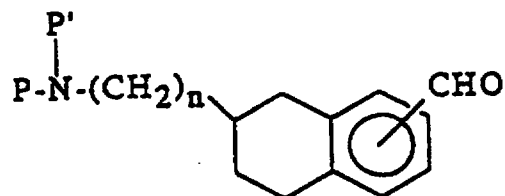
n 0 oder 1,

mit der Maßgabe, daß dann, wenn n gleich 0 ist und sich die Gruppe -A-COOR' in 6- oder 7-Stellung befindet, A keine Methylengruppe bedeuten kann, sowie ihre Salze und N-geschützten Derivate.



8. Verbindungen nach Anspruch 7, wobei sich die Gruppe -A-COOR' in 6- oder 7-Stellung des Tetralinkerns befindet und A eine Bindung zwischen der Gruppe -COOR' und dem Tetralinkern, C₂-3-Alkylen oder C₂-Alkenylen darstellt.

9. Reine Isomere des Aldehyds der Formel IV,



- 15 in der P eine vorübergehende Schutzgruppe der Aminogruppe und P' Wasserstoff bedeuten oder P und P' zusammen mit dem Stickstoffatom eine Schutzgruppe vom Phthalimidotyp darstellen.

10. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch Mischen einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Wirkstoff mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

