

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 31.10.89.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 03.05.91 Bulletin 91/18.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

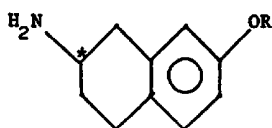
⑦2 Inventeur(s) : Guzzi Umberto, Boveri Sergio et Baroni Marco.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

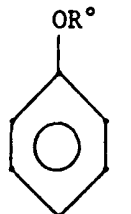
⑤4 Procédé pour la préparation énantiosélective de 2-aminotétralines.

⑤7 L'invention concerne un procédé pour la préparation énantiosélective de 2-aminotétralines de formule (I)

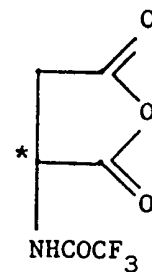


(I)

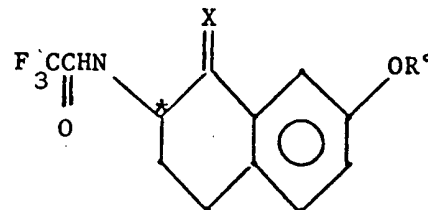
dans laquelle R représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et l'astérisque dénote que l'atome de carbone ainsi marqué a une configuration absolue déterminée, et de leurs sels d'addition d'acides, en partant d'un éther de phénol de formule



dans laquelle R° est un groupe alkyle inférieur et de l'anhydride de l'acide N-trifluoroacétyl-aspartique optiquement actif de formule



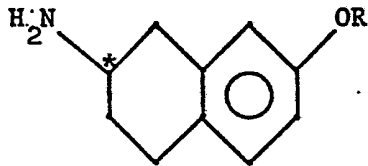
par les nouveaux intermédiaires de formule



dans laquelle R° et l'astérisque ont la signification donnée ci-dessus et X représente un atome d'oxygène ou deux atomes d'hydrogène.



La présente invention concerne un procédé pour la préparation énantiosélective de 2-aminotétralines de formule (I)



(I)

05

dans laquelle R représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et l'astérisque dénote que l'atome de carbone ainsi marqué a une configuration absolue déterminée qui peut être soit la configuration R soit la configuration S, et de leurs sels d'addition d'acides; et les nouveaux intermédiaires utilisables dans la synthèse de ces produits.

10

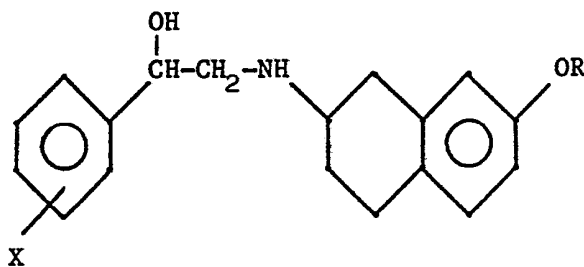
Dans la présente description et dans les revendications qui suivent, le terme "alkyle inférieur" désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure saturé contenant 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle ou sec-butyle, le radical méthyle étant particulièrement préféré.

15

Le terme "tétraline" se rapporte au 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, et le terme "tétralone" au dérivé correspondant dans lequel un des groupes  $-CH_2-$  a été remplacé par un groupe  $-CO-$ .

Les composés de formule (I) sont utiles comme intermédiaires dans la préparation des phényléthanolaminotétralines correspondantes de formule (II)

20



(II)

25

qui ont été décrites dans la demande de brevet européen EP-A-211721.

Selon ce document, les composés de formule (II) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables ont des propriétés pharmacologiques très intéressantes ayant montré une activité lipolytique particulièrement prononcée.

30

Selon la demande de brevet européen EP-A-211721, les produits de formule (II) sont préparés selon différents modes opératoires qui

35

comportent en général la réaction d'une 2-aminotétraline substituée avec un époxyde de styrène, un phénylglyoxal, ou une alpha-halocétophénone.

05 Toujours selon la demande de brevet européen ci-dessus, les produits de formule (II) peuvent être préparés sous forme de diastéréoisomères ou de stéréoisomères optiquement purs. Toutefois, l'obtention de stéréoisomères optiquement actifs comporte, en général, des cristallisations successives au niveau du produit final qui dimi-  
10 nuent les rendements et, surtout, entraînent des opérations assez laborieuses.

Dans la demande de brevet européen EP-A-303545 on affirme qu'en faisant réagir une 2-amino-7-hydroxytétraline avec un acide mandélique on obtient un amide sous forme d'un mélange de racémates qui sont  
15 entre eux en relation diastéréoisomérique et qui peuvent être séparés et réduits pour obtenir les phényléthanolaminotétralines sous forme de racémates sans qu'on interfère avec la stéréochimie des produits.

En partant d'une aminotétraline racémique et d'un acide mandélique optiquement actif ou, vice-versa, en partant d'une aminotétraline optiquement active et d'un acide mandélique racémique, on obtient un  
20 amide sous forme de diastéréoisomères séparables par chromatographie qui, après séparation, donnent, par réduction, les phényléthanolaminotétralines correspondantes optiquement pures.

Selon la demande de brevet européen EP-A-303545 les 2-amino-  
25 tétralines de formule (I, R = -H) optiquement actives sont préparées par résolution du racémate du 7-méthoxy-2-aminotétraline selon des méthodes classiques, notamment par salification avec un acide optiquement actif, de préférence l'acide (+) et (-) mandélique, suivie par la déméthylation du groupe  $-OCH_3$ .

30 Toutefois, les problèmes concernant la séparation d'un racémate par formation du sel diastéréoisomère correspondant sont évidents à toute personne expérimentée dans la chimie: les rendements sont faibles, surtout si l'on désire obtenir un produit ayant une pureté énantiomère très élevée, et les résultats ne sont pas reproducti-  
35 bles de sorte que chaque préparation doit être soumise à une analyse

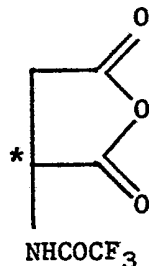
expressément mise au point pour le contrôle de la pureté énantiomère.

On a maintenant trouvé qu'il est possible de préparer les composés de formule (I) sous forme optiquement pure par un procédé de préparation stéréosélective en partant d'un éther de phénol de formule (III)



(III)

dans laquelle R° est un groupe alkyle inférieur, et de l'anhydride de l'acide N-trifluoroacétyl-aspartique optiquement actif de formule (IV)



(IV)

dans laquelle l'astérisque a la même signification donnée ci-dessus.

Des synthèses énantiosélectives des composés renfermant le groupement de la tétraline sont connues en littérature.

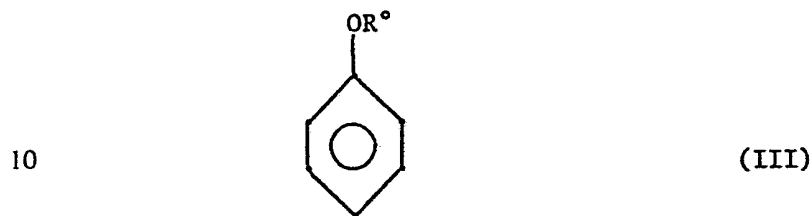
La demande de brevet européen EP-A-251547, par exemple, décrit la synthèse énantiosélective de la (+)trans-1a,2,3,4a,5,6-hexahydro-9-hydroxy-4-propyl-4H-napht-[1,2-b]-1,4-oxazine via l'ester méthylique de l'acide [1,2,3,4-tétrahydro-1-hydroxy-7-méthoxy-2-naphthalényle]-carbamique et J.E. Norlander et al., J. Org. Chem. 1985, 60, 3619-22, décrivent la préparation du 2-amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène.

Toutefois, les composés de départ utilisés dans les deux méthodes connues sont différents de ceux qu'on utilise selon le procédé de la présente invention (notamment dans les deux synthèses connues, le produit de départ est un phényle portant deux substituants) et, en plus, les conditions réactionnelles prévues dans cer-

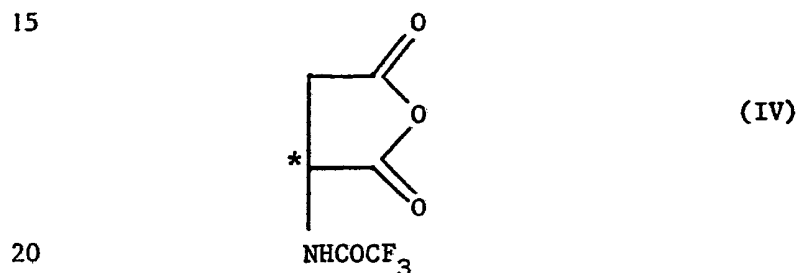
taines étapes desdites synthèses ne se prêtent pas à une utilisation industrielle de ces procédés ou ne peuvent pas être utilisées pour la préparation des composés de formule (I).

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I) ci-dessus, caractérisé en ce que

(a) on traite un éther de phénol de formule (III)

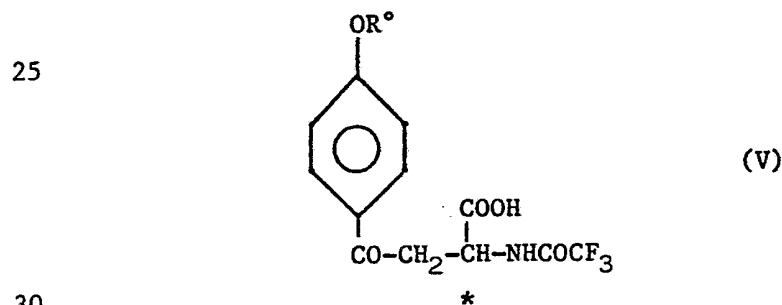


dans laquelle R° est un groupe alkyle inférieur, avec un anhydride N-trifluoroacétylaspartique optiquement actif de formule (IV)



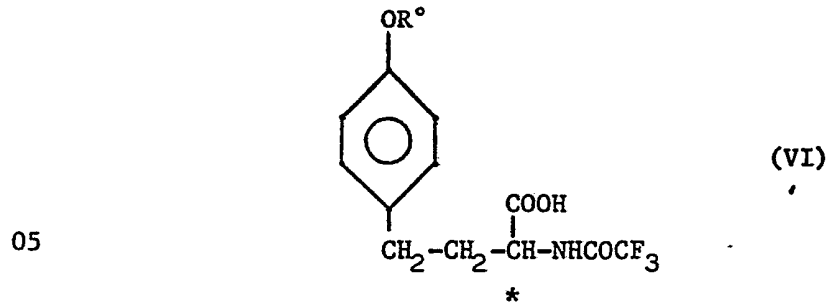
en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts,

(b) on réduit le groupement cétonique du composé ainsi obtenu de formule (V)



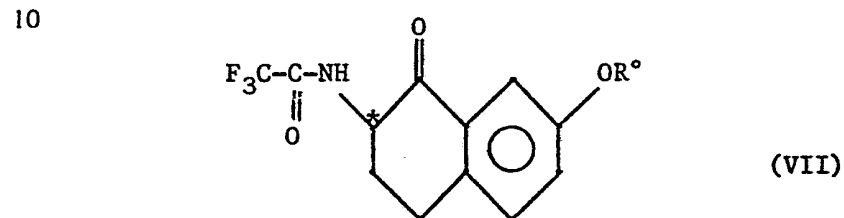
par hydrogénation catalytique sur un catalyseur au palladium dans un milieu acide,

(c) on cyclise le produit intermédiaire de formule (VI)



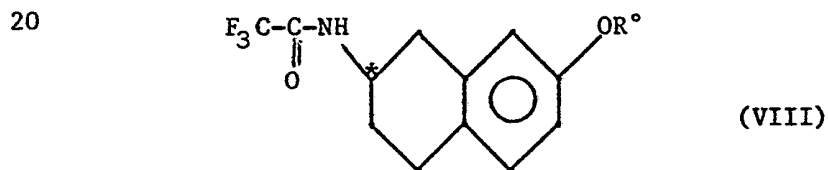
obtenu au point (b), en présence d'un agent de chloruration et d'un catalyseur de Friedel-Crafts,

(d) on soumet le produit cyclisé de formule (VII)



15 à une hydrogénation catalytique sur un catalyseur au palladium dans un milieu acide, et (d') on isole éventuellement des quantités mineures de composé de formule (I) où R est alkyle inférieur R°;

(e) on soumet le composé de formule (VIII)

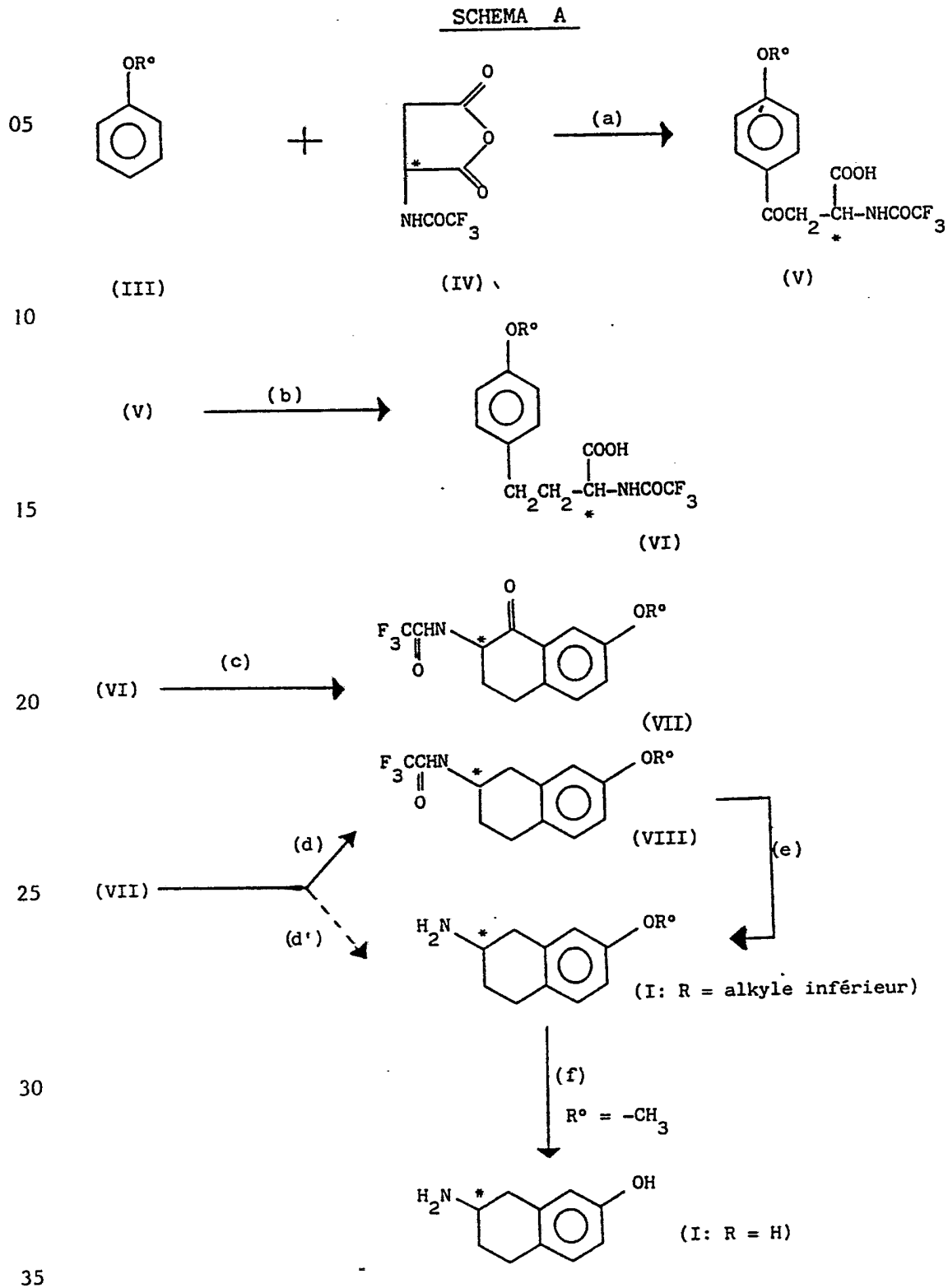


25 obtenu, en tant que composé principal, dans l'étape (d) à une déacylation, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur, et

(f) éventuellement, si l'on désire obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R est l'hydrogène, on soumet le composé de formule (I) dans laquelle R est un groupe méthyle, obtenu comme décrit ci-dessus, en partant d'un composé de formule (III) dans laquelle R° est méthyle, à une déméthylation.

30 les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être isolés sous forme de bases libres ou de sels d'addition d'acides ou y être transformés.

Le procédé de la présente invention est mieux illustré par le Schéma A suivant:



Les composés de départ de formule (III) et (IV) sont des produits connus.

En particulier, les composés de formule (III) sont des produits commerciaux alors que les deux énantiomères purs de formule (IV) peuvent être aisément et quantitativement obtenus par traitement de  
05 l'acide aspartique correspondant, L- ou D-, avec l'anhydride trifluoroacétique.

Les réactions prévues par le procédé de la présente invention ne comportent pas de modification au niveau de la stéréoconfiguration de l'atome de carbone marqué par l'astérisque.

10 En particulier, en partant de l'acide L-aspartique, on obtient l'isomère S des 2-aminotétralines de formule (I), tandis qu'en partant de l'acide D-aspartique on obtient l'isomère R.

En détail, la réaction de Friedel-Crafts prévue à l'étape (a) est conduite, en présence d'un acide de Lewis, dans un solvant organique  
15 nitré tel que le nitrométhane ou le nitrobenzène, éventuellement en mélange avec un ou plusieurs solvants normalement utilisés dans les acylations selon Friedel-Crafts tels que le 1,2-dichloroéthane, le chlorure de méthylène, le carbone disulfure, les éthers.

De préférence on utilise des mélanges de nitrométhane et de  
20 1,2-dichloroéthane ou des mélanges de nitrométhane et chlorure de méthylène.

Le composé de formule (III), ainsi que l'acide de Lewis, sont utilisés en quantités au moins équimoléculaires par rapport à l'anhydride de formule (IV), mais, de préférence, en excès.

25 Des résultats très satisfaisants ont été obtenus en utilisant  $\text{AlCl}_3$ , en tant qu'acide de Lewis, et en particulier en utilisant des quantités d' $\text{AlCl}_3$  et de l'éther de départ (III) presque doubles par rapport à la quantité de l'anhydride (IV).

La température de réaction est, en général, comprise entre  $-5^\circ\text{C}$   
30 et la température ambiante, de préférence entre  $0^\circ\text{C}$  et  $10^\circ\text{C}$ .

A la fin de la réaction, le produit ainsi obtenu est récupéré selon les modes opératoires connus, par traitement du mélange réactionnel à l'eau froide, séparation de la phase organique et extraction



par une solution aqueuse basique contenant, de préférence, un bicarbonate alcalin, tel que le bicarbonate de sodium.

Le produit (V) est récupéré par acidification de la solution aqueuse, extraction par un solvant organique aprotique qui ne soit pas miscible avec la solution aqueuse et évaporation du solvant organique.

Selon un aspect préféré de la présente invention, le produit (V) est directement soumis à la réduction du groupe  $>C=O$  en groupe  $>CH_2$  selon l'étape (b).

Cette réduction est avantageusement conduite par hydrogénation catalytique sur un catalyseur au palladium, de préférence palladium sur charbon ou amiante, dans un solvant alcoolique en présence de petites quantités d'un acide fort, tel que l'acide sulfurique, l'acide perchlorique ou l'acide p-toluènesulfonique.

On peut également conduire la réduction en utilisant l'acide acétique en tant que solvant de réaction. Dans ce cas, on peut éviter l'addition d'un autre acide.

L'hydrogénation catalytique peut être conduite avantageusement à la température ambiante, sous pression ordinaire ou sous pression d'hydrogène.

Le déroulement de la réaction peut être suivi en évaluant la quantité d'hydrogène adsorbée.

Lorsque la quantité théorique d'hydrogène a été adsorbée, la réaction est terminée, le catalyseur est séparé par filtration et le produit intermédiaire est isolé selon les techniques classiques.

A titre d'exemple, on peut neutraliser le mélange réactionnel en utilisant un agent basique classique, tel qu'un carbonate ou un bicarbonate alcalin, évaporer le solvant, dissoudre le résidu ainsi obtenu dans l'eau et précipiter le produit par acidification.

Le produit ainsi isolé, qui peut être ultérieurement purifié par cristallisation, est pratiquement pur et, notamment, il ne contient pas d'isomère ortho-substitué.

La réaction de cyclisation peut être effectuée, selon l'étape (c), en un seul temps en utilisant un agent de chloruration, qui transforme le groupe carboxylique en le chlorure d'acide correspon-

dant, et un acide de Lewis, qui catalyse la cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire sans que ce dernier doive être isolé.

Pour transformer le groupe  $-COOH$  en groupe  $-COCl$ , on peut utiliser les agents ou les systèmes de chloruration classiques, tels que les chlorures de phosphore, à savoir  $PCl_3$ ,  $PCl_5$  et  $POCl_3$ , ou bien le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle en présence du DMF.

Les acides de Lewis, tels que  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $TiCl_4$  et, de préférence,  $SnCl_4$ , ainsi que les solvants classiquement utilisés dans les acylations de Friedel-Crafts, tels que le 1,2 dichloroéthane, le chlorure de méthylène, le nitrométhane, le nitrobenzène et similaires, peuvent être utilisés pour effectuer cette cyclisation.

Dans ce cas aussi, on peut utiliser des quantités au moins équimolaires par rapport au composé (VI), mais, de préférence, en excès, d'agent de chloruration et d'acide de Lewis.

La réaction est conduite de préférence à une température comprise entre  $-5^\circ C$  et la température ambiante, ou, encore mieux, entre  $0^\circ C$  et  $10^\circ C$ .

On récupère le produit de formule (VII) selon les techniques classiques. Par exemple, on traite le mélange réactionnel avec de l'eau glacée, on sépare la phase organique, on évapore le solvant et, si on le désire, on purifie le produit (VII) par cristallisation.

Dans l'étape (d), on hydrogène le composé (VII) sur un catalyseur au palladium, notamment palladium sur un support inerte, par exemple sur charbon ou sur amiante, dans un milieu d'acide acétique contenant un acide fort, tel que l'acide sulfurique, l'acide perchlorique ou l'acide p-toluènesulfonique.

La réaction peut être convenablement conduite à la température ambiante et à la pression ordinaire ou, aussi bien, sous pression d'hydrogène.

A la fin de la réaction, on élimine le catalyseur par filtration, on neutralise l'acide fort par addition d'une base ou d'un tampon, de préférence l'acétate de sodium, et on évapore le solvant. On reprend le résidu ainsi obtenu par de l'eau et on le filtre.

Le produit restant sur le filtre est le composé de formule (VIII), qui est séparé et utilisé pour l'étape suivante soit direc-

tement soit après purification ultérieure, de préférence par lavage par exemple d'abord avec de l'eau, puis avec une solution d'un bicarbonate alcalin, par exemple de sodium, et enfin encore à l'eau et par séchage.

05 Le produit dissous dans les eaux mères à la fin de l'étape (d) est déjà le composé de formule (I), dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur R°.

10 Selon l'étape (d'), pour récupérer ce dernier produit, on rend basiques les eaux mères, on les extrait par un solvant organique et on précipite le produit de formule (I), où R est un groupe alkyle inférieur R°, de la phase organique le contenant, par addition d'un acide donnant lieu à un de ses sels d'addition.

Si on le désire, la base libre peut être libérée par neutralisation et, éventuellement, transformée en un autre sel selon les méthodes connues.

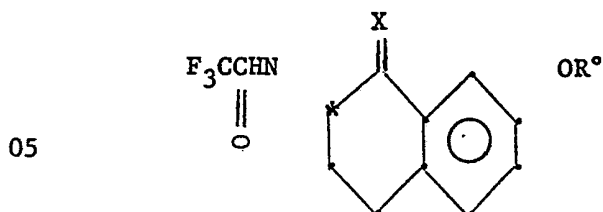
15 Le produit de formule (VIII) est ensuite déacylé, selon l'étape (e), soit en milieu fortement acide par un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique, soit en milieu alcalin, par exemple par un hydroxyde ou un carbonate alcalin, de sodium de préférence. Dans le premier cas, le produit de formule (I), où R est un groupe alkyle inférieur R°, ainsi obtenu, peut être isolé directement sous forme du sel d'addition par l'acide minéral utilisé pour la déacylation.

25 Les deux portions du composé de formule (I), où R est un groupe alkyle inférieur R°, obtenues à la fin des étapes (d') et (e), sont réunies et, si nécessaire ou conseillé, purifiées par cristallisation.

30 Enfin, le composé de formule (I), dans laquelle R représente l'hydrogène, est aisément obtenu en partant du composé de formule (I), dans laquelle R = R° = méthyle, ayant la même configuration absolue à l'atome du carbone asymétrique, par déméthylation selon les techniques connues, notamment par l'acide bromhydrique à 48%.

Le produit (VII) et le composé de formule (VIII), obtenu en tant que produit principal par hydrogénation catalytique du composé (VII) selon l'étape (d), sont des produits nouveaux et représentent les intermédiaires clé du procédé de la présente invention.

Ainsi, la présente invention concerne aussi, selon un autre de ses aspects, un composé de formule



10 dans laquelle R° et l'astérisque ont la même signification que celle donnée ci-dessus et X représente un atome d'oxygène (composé de formule (VII) ci-dessus) ou deux atomes d'hydrogène (composé de formule (VIII) ci-dessus).

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

#### PREPARATION I

15 Anhydride N-trifluoroacétyl-L-aspartique.

A de l'anhydride trifluoroacétique (100 ml) agitée doucement, on ajoute de l'acide L-aspartique (40 g, 0,3 mole). On chauffe à 40°C pendant 5 minutes jusqu'à clarté, puis on chauffe au reflux (température externe d'environ 60°C) pendant 25 minutes. Après refroidissement, on ajoute de l'éther de pétrole (400 ml environ). On agite énergiquement le précipité volumineux ainsi obtenu, on le filtre et on le lave à l'éther de pétrole (100 ml environ). On sèche le produit à l'étuve à ventilation forcée et on obtient ainsi l'anhydride N-trifluoroacétyl-L-aspartique (63,3 g, 100%); p.f. 134-135°C; /alpha/ = -38,8° (méthanol, c = 0,5 %).

20

25

#### EXEMPLE 1

a) Acide (L) 4-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-2-trifluoroacétamido-butanoïque ((V): R° = CH<sub>3</sub>-).

On ajoute de l'AlCl<sub>3</sub> anhydre (28 g, 0,21 mole) à un mélange de dichloroéthane (260 ml) et nitrométhane (48 ml) refroidi à 0-5°C, en maintenant la température réactionnelle au-dessous de 7-8°C. On agite le mélange à froid pendant 15 minutes et, ensuite, on ajoute de l'anhydride N-trifluoroacétyl-L-aspartique (22 g, 0,104 mole) et de l'anisole (22,2 g, 0,205 mole) sans dépasser 7-8°C.

30

35

On agite le mélange réactionnel à froid pendant 60 minutes et à la température ambiante pendant 2 jours et, après, on le verse dans un mélange d'eau (500 ml) et de glace (500 g) et on l'agite énergiquement. On extrait le produit par du chlorure de méthylène (3 x 200 ml) et on lave la phase organique à l'acide chlorhydrique 1N et ensuite à l'eau. On extrait le produit par une solution de bicarbonate de sodium 1N (3 x 350 ml), on filtre cette solution aqueuse sur papier et on la rend fortement acide par de l'acide chlorhydrique. On extrait le produit par du chlorure de méthylène (3 x 300 ml) et on lave les extraits combinés une fois à l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium, l'on évapore sous vide et on obtient un résidu (29 g, 87%) qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

b) Acide (L) 4-(4-méthoxyphényl)-2-trifluoroacétamidobutanoïque ((VI):  $R^o = -CH_3$ ).

On dissout le composé obtenu ci-dessus (29 g, 0,09 mole) dans de l'éthanol absolu (180 ml) en chauffant doucement, on ajoute une solution d'acide sulfurique concentré (1,4 ml) dans l'éthanol (20 ml) et enfin du palladium sur charbon à 10% (2,3 g). On soumet ce mélange réactionnel à hydrogénation à la pression et à la température ambiante. Après 90 minutes, on filtre et on ajoute à la solution du carbonate de sodium (14,3 g). On évapore le solvant sous vide et on reprend le résidu avec de l'eau (500 ml). On filtre la solution ainsi obtenue sur papier et on la rend acide par de l'acide chlorhydrique dilué. On filtre le produit précipité et on le sèche en obtenant l'acide (L) 4-(4-méthoxyphényl)-2-trifluoroacétamidobutanoïque (18 g, 65%); p.f. 108-115°C;  $[\alpha]_D^{25} = +7,8^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %).

Un échantillon reprecipité dans l'eau (bicarbonate/acide chlorhydrique) fond à 120°C;  $[\alpha]_D^{25} = +8,5^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %). L'analyse élémentaire et les spectres d'absorption IR et RMN sont en accord avec la structure attribuée.

c) (L) 7-méthoxy-2-trifluoroacétamido-1-tétralone ((VII):  $R^o = -CH_3$ ). On dissout le composé obtenu comme décrit dans l'étape précédente (34 g, 0,11 mole) dans du dichloroéthane (830 ml) et on refroidit

la solution ainsi obtenue à 0-5°C sous agitation. On ajoute, par portions, du  $\text{PCl}_5$  (28 g, 0,13 mole) en maintenant la température au-dessous de 7-8°C. On agite à froid pendant 2 heures et ensuite on ajoute du  $\text{SnCl}_4$  (34 ml, 0,29 mole). On maintient le mélange réactionnel à froid et sous agitation 15 minutes et, ensuite, 4 heures à la température ambiante, on le verse dans de la glace (1 kg) tout en agitant énergiquement et on sépare les deux phases. On extrait la phase aqueuse avec du dichloroéthane (250 ml environ), on réunit les deux extraits organiques et les lave deux fois à l'eau. Après séchage de la phase organique sur du sulfate de sodium, on évapore le solvant organique sous vide et on reprend le résidu par de l'éther isopropylique (60 ml). On le laisse quelques heures dans le réfrigérateur, on le filtre et le lave avec un peu d'éther isopropylique. On obtient ainsi le (L) 7-méthoxy-2-trifluoroacétamido-1-tétralone (25,5 g, 80%); p.f. 160-165°C;  $[\alpha]_D^{20} = -83,1^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %). Ce composé est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Un échantillon de ce produit est cristallisé dans l'isopropanol en utilisant un rapport produit/solvant de cristallisation d'environ 1/7; p.f. 163-166°C;  $[\alpha]_D^{20} = -87,4^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %).

d) (L) 7-méthoxy-2-trifluoroacétamidotétraline ((VIII):  $\text{R}^\circ = -\text{CH}_3$ ). On dissout le composé obtenu comme décrit dans l'étape précédente (25,5 g, 0,089 mole) dans de l'acide acétique (400 ml) en chauffant doucement et on ajoute une solution d'acide sulfurique concentré (12 ml) dans de l'acide acétique (50 ml) et du palladium sur charbon à 10% (2,6 g) dans de l'acide acétique (50 ml). On soumet le produit ci-dessus à une hydrogénation à la pression ambiante et à la température de 25°C. Après 90 minutes, on filtre, on ajoute une solution aqueuse d'acétate de sodium trihydraté (68 g dans 500 ml) et l'on évapore à sec. On reprend le résidu par de l'eau (500 ml), on l'égrène à fond et on le filtre. On sépare la solution à utiliser pour l'étape (d') ci-dessous et on lave le produit sur le filtre d'abord avec de l'eau, ensuite avec une solution saturée de bicarbonate de sodium

et enfin encore à l'eau et on le sèche dans une étuve à ventilation forcée. On obtient ainsi la (L) 7-méthoxy-2-trifluoroacétamidotétraline (14,6 g, 60%); p.f. 113-118°C;  $[\alpha]_D^{20} = -86^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %).

05 d') chlorhydrate de L(-) 2-amino-7-méthoxytétraline.  
((I): R = R' = -CH<sub>3</sub>).

On récupère le filtrat séparé comme décrit ci-dessus, on le rend fortement basique par une solution d'hydroxyde d'ammonium concentré et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml).  
10 Après séchage sur du sulfate de sodium, on évapore sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'isopropanol (20 ml) et on y ajoute une solution d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol. On sépare, par filtration, le chlorhydrate de la L(-) 2-amino-7-méthoxytétraline précipité (3,1 g, 15%); p.f. 200-203°C;  $[\alpha]_D^{20} = -65,2^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %).

15 e) Chlorhydrate de L(-) 2-amino-7-méthoxytétraline.

On dissout la L(-) 7-méthoxy-2-trifluoroacétamidotétraline (5,5 g, 0,02 mole), obtenue comme décrit dans l'étape (d) ci-dessus, dans de l'éthanol à 95% (65 ml) et on y ajoute une solution  
20 d'acide chlorhydrique concentré (32,5 ml) dans de l'éthanol à 95% (30 ml). On chauffe à reflux en agitant doucement pendant 3 heures et puis on évapore à sec. On reprend le résidu deux fois par de l'acétone et l'on évapore à sec. On reprend le résidu par de l'acétone (20 ml) et, après 30 minutes environ, on filtre. On obtient ainsi le chlorhydrate de la L(-) 2-amino-7-méthoxytétraline (3,2 g). On le cristallise avec de l'éthanol absolu (32 ml) et, après une nuit, on filtre. On obtient ainsi 2,15 g de produit (50%); p.f. 203-205°C;  $[\alpha]_D^{20} = -66,1^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %).

25 f) S(-) 2-amino-7-hydroxytétraline.

30 On réunit les deux lots de chlorhydrate de L(-) 2-amino-7-méthoxytétraline obtenus dans les étapes (d') et (e) ci-dessus (en total 5,1 g, 0,0239 mole), on suspend le tout dans de l'acide bromhydrique à 48% (63 ml) et on chauffe le mélange à une température externe d'environ 130-140°C, pendant 3 heures sous  
35 agitation douce. On évapore à sec la solution obtenue, on reprend

le résidu par de l'éthanol et on évapore à sec deux fois. On reprend le résidu par de l'eau (18-20 ml) et on rend la solution fortement basique par une solution concentrée d'hydroxyde de sodium. Après une nuit dans le réfrigérateur, on sépare par filtration le produit précipité et on le lave avec une petite  
05 quantité d'eau. On le sèche à l'étuve à ventilation forcée et ensuite on le chauffe très lentement jusqu'à 100°C pour éliminer l'eau de cristallisation. On obtient ainsi la S(-) 2-amino-7-hydroxytétraline sous forme de produit anhydre (3,35 g, 85%); p.f. 143-145°C;  $[\alpha]_D^{20} = -87,7^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %).

10 La S(-) 2-amino-7-hydroxytétraline sous forme anhydre, qui est un produit nouveau, représente un autre objet de la présente invention.

En partant d'un chlorhydrate de L(-) 2-amino-7-méthoxytétraline ayant un  $[\alpha]_D^{20}$  de  $-67^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %), on obtient la  
15 L(-) 2-amino-7-hydroxytétraline, sous forme de produit anhydre, ayant un  $[\alpha]_D^{20} = -92^\circ$  (méthanol, c = 0,5 %).

20

25

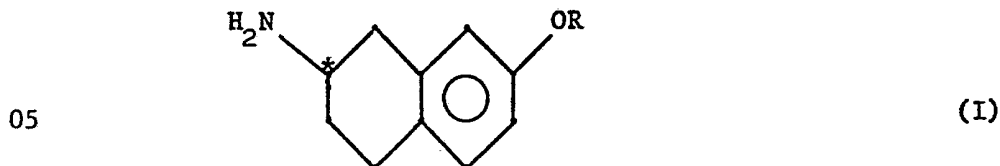
30

35



## REVENDEICATIONS

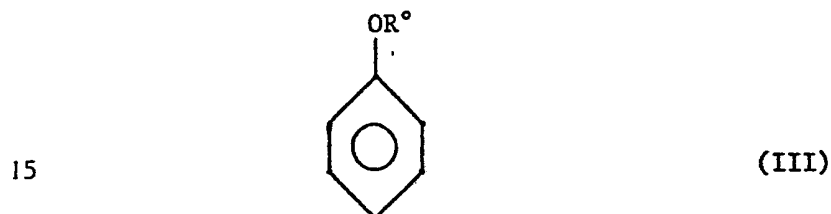
1. Procédé pour la préparation énantiosélective d'une 2-amino-tétraline de formule (I)



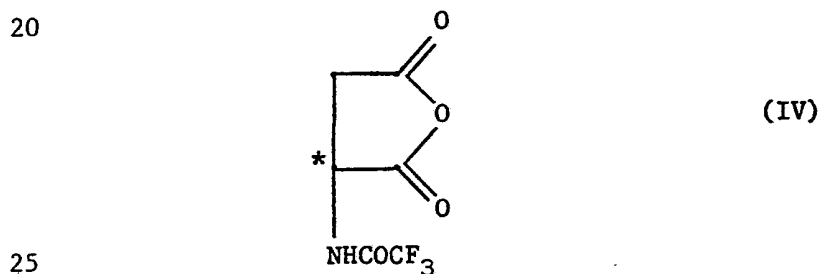
dans laquelle R représente l'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone et l'astérisque dénote que l'atome du carbone ainsi marqué a une configuration absolue déterminée, ou d'un de ses sels d'addition d'acides caractérisé en ce que

10

(a) on traite un éther de phénol de formule (III)



dans laquelle R° est un groupe alkyle inférieur, avec un anhydride N-trifluoroacétylaspartique optiquement actif de formule (IV)

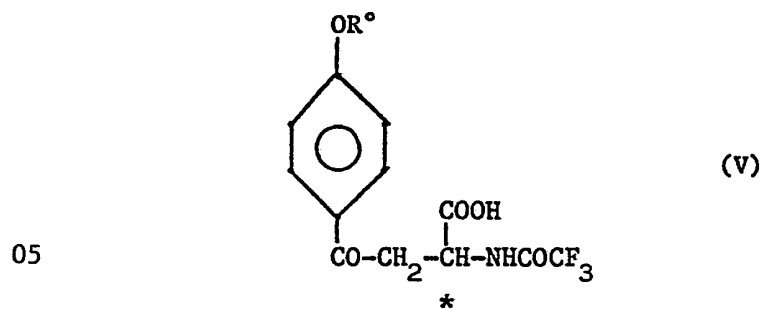


en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts,

- (b) on réduit le groupement cétonique du composé ainsi obtenu de formule (V)

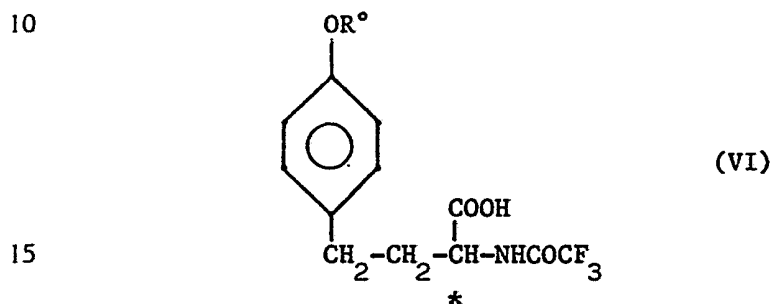
30

35



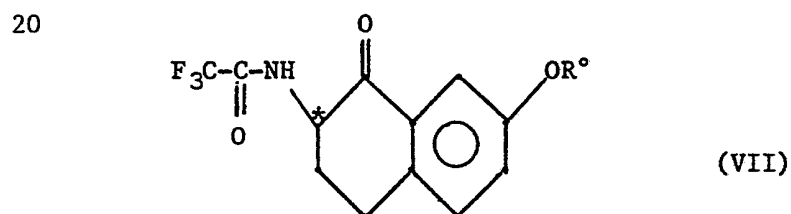
par hydrogénation catalytique sur un catalyseur au palladium dans un milieu acide,

(c) on cyclise le produit intermédiaire de formule (VI)



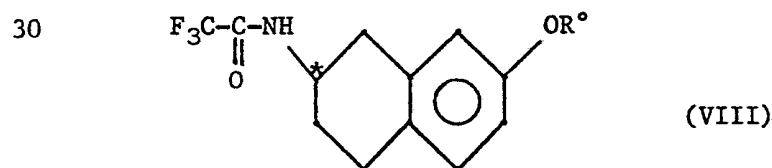
ainsi obtenu, en présence d'un agent de chloruration et d'un catalyseur de Friedel-Crafts,

(d) on soumet le produit cyclisé de formule (VII)



25 à une hydrogénation catalytique sur un catalyseur au palladium dans un milieu acide, et (d') on isole éventuellement des quantités mineures de composé de formule (I) où R est alkyle inférieur R°,

(e) on soumet le composé de formule (VIII)



obtenu, en tant que composé principal, dans l'étape (d) à une déacylation, pour obtenir : un composé de formule (I) dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur, et

05 (f) éventuellement, si l'on désire obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R est l'hydrogène, on soumet le composé de formule (I) dans laquelle R est un groupe méthyle, obtenu comme décrit ci-dessus, en partant d'un composé de formule (III) dans laquelle R° est méthyle, à une déméthylation; les composés de formule (I) ainsi obtenus pouvant être isolés  
10 sous forme de bases libres ou de sels d'addition d'acides ou y être transformés.

2. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation énantio-sélective d'une 2-aminotétraline de formule (I) dans laquelle R est l'hydrogène ou un groupe méthyle, caractérisé en ce qu'on  
15 part d'un composé de formule (III) dans laquelle R° est méthyle.

3. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation d'une 2-aminotétraline de formule (I) dans laquelle R est l'hydrogène ou un groupe méthyle et la configuration absolue de l'atome du carbone asymétrique est la configuration (S), caractérisé en ce  
20 qu'on part d'un composé de formule (III) dans laquelle R° est méthyle et de l'anhydride N-trifluoroacétyl-L-aspartique.

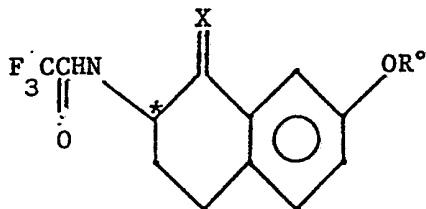
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction de Friedel-Crafts prévue à l'étape (a) dans un solvant organique nitré, éventuellement en mélange avec un ou plusieurs autres solvants communément utilisés dans les acylations  
25 du Friedel-Crafts, en présence de  $AlCl_3$  en tant que catalyseur du Friedel-Crafts.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction de Friedel-Crafts prévue à l'étape (a) dans un mélange de nitrométhane et de 1,2-dichloroéthane.  
30

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on conduit l'hydrogénation catalytique prévue à l'étape (b) dans un solvant alcoolique en présence d'un acide fort choisi parmi l'acide sulfurique, l'acide perchlorique et l'acide p-toluènesulfonique, ou dans l'acide acétique.  
35

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on conduit l'hydrogénation catalytique prévue à l'étape (d) dans l'acide acétique en présence d'un acide fort choisi parmi l'acide sulfurique, l'acide perchlorique ou l'acide p-toluènesulfonique.

05 8. Composé de formule



10 dans laquelle R° est un groupe alkyle inférieur, X représente un atome d'oxygène ou deux atomes d'hydrogène et l'astérisque dénote que l'atome de carbone ainsi marqué a une configuration absolue déterminée.

15 9. Composé selon la revendication 8, qui est la (S) 7-méthoxy-2-trifluoroacétamidotétraline.

10. Composé selon la revendication 8, qui est la (S) 7-méthoxy-2-trifluoroacétamido-1-oxotétraline.

11. S(-) 2-amino-7-hydroxytétraline anhydre.

20

25

30

35

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FR 8914304  
FA 433972

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 22, 1982, pages 281-289, The American Society for Pharmacology; M.P. SEILER et al.: "Further characterization of structural requirements for agonists at the striatal dopamine D-1 receptor" * Page 283, colonne 1, lignes 1-13 * ---	11
Y	EP-A-0 251 547 (MERCK & CO.) * En entier * ---	1-11
D,Y	EP-A-0 303 545 (MIDY S.p.A.) * Préparations II,III * ---	1-11
D,Y	THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 50, no. 19, 20 september 1985, pages 3619-3622, The American Chemical Society; J.E. NORDLANDER et al.: "A short enantiospecific synthesis of 2-amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro naphthalene (ADTN)" * En entier * ---	1-11
D,A	EP-A-0 211 721 (SANOFI) * Exemples; revendications * -----	1-11
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 C 209/00 C 07 C 211/00 C 07 C 233/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10-07-1990		HELPS I.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)