

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 547 584

(21) N° d'enregistrement national :

84 07481

(51) Int Cl³ : C 07 F 9/28; A 61 K 31/66.

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 15 mai 1984.

(30) **Priorité : HU, 17 mai 1983, n° 1715/83.**

71) Demandeur(s) : CHINOIN GYOGYSZER- ES VEGYESZETI
TERMEKEK GYARA RT. — HU.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOP « Brevets » n° 51 du 21 décembre 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparues :

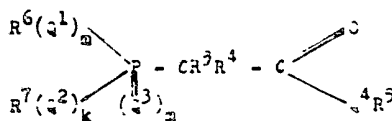
72 Inventeur(s) : Csaba Jaszberenyi, Rezso Bogнар, Ilona Petrikovits, Ferenc Joo, Erika Trocsanyi, Vilmos Simondesz, Magda Huhn, Julia Rempert née Radoczi, Gabor Kovacs, Gabor Kulcsar, Lukrécia Benesch et Katalin Mar-marosai née Kellner.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Regimbeau, Corre, Martin, Schrimpf, Warcoin, Ahner.

54) Dérivés d'acide acétique contenant du phosphore, leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

(57) La présente invention concerne des composés de formule générale I :



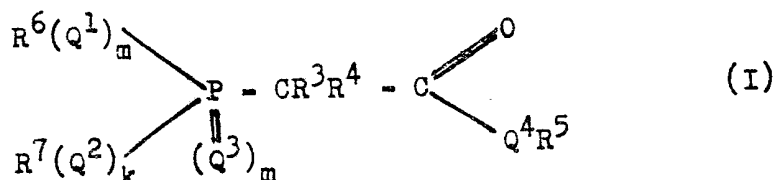
où R³ et R⁴ sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un halogène, un alcoyle, un aryle éventuellement substitué, un hydroxy, un amino, un carbonylamino substitué, un acylamino, un mono- ou un dialcylamino, un carboxyle, un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique estérifié ou un groupe hétéroaromatique, ou R³ et R⁴ représentent ensemble un oxo, un hydroxyimino, un O-alcoylimino ou un alcoylhydroxyimino substitué, R⁵ représente un phényle, un phényle substitué, comme le trichlorophényle, le pentachlorophényle, le pentafluorophényle, le 1-méthyl-tétrazol-5-yle, le 2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle, le 1,3,4-thiadiazol-2-yle, le 1,2,3-triazol-4-yle, le tétrazol-5-yle substitué en 1, le pyrrolidine-2,5-dion-1-yle, le saccharyle, le 1-phényl-3-méthyl-pyrazol-4-in-5-yle, le 8-quinolyne ou le 8-quinolyne substitué, ou Q⁴R⁵ peut éventuellement représenter un halogène et R⁵ peut en outre

représenter une amidine éventuellement substituée en N,N' où l'atome de carbone du groupe amidine est attaché à l'atome Q⁴, et R⁵ peut en outre représenter un alcoycarbonyle, un aryloxcarbonyle ou un aralcoyloxcarbonyle, R⁶ et R⁷ sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un alcoyle en C₁ à C₆ à chaîne droite ou ramifiée qui peut éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes nitro, atomes d'halogène, groupes alcoycarbonyle ou dialcoylamino et R⁶ et R⁷ représentent en outre un cycloalcoyle en C₃ à C₆, un phényle ou un groupe phényle éventuellement substitué par R¹ ou R² où R¹ et R² sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un halogène, un alcoyle, un hydroxy, un nitro, un acide sulfonique, un acide carboxylique ou un groupe NR⁹R¹⁰, où R⁹ et R¹⁰ sont semblables ou différents et peuvent représenter un alcoyle en C₁ à C₆ ou un cycloalcoyle en C₃ à C₇, ou R⁹ et R¹⁰ ensemble avec l'atome d'azote peuvent former un noyau hétérocyclique en C₃ à C₇ qui peut éventuellement contenir d'autres hétéroatomes où R⁶ et R⁷ peuvent éventuellement être liés à un groupe d'atomes non substitué ou substitué, formant ainsi un ou plusieurs noyaux, Q¹ et Q² sont semblables ou différents et peuvent représenter

(suite de l'abrégé au verso)

O, S ou Se ou un groupe $-\text{CH}_2$, Q^3 peut représenter O, S, Se, $=\text{NH}$, $=\text{NR}^{11}$ ou $=\text{N}-\text{N}=\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$, Q^4 représente O ou S, R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent un alcoyle en C_1 à C_6 , un cycloalcoyle en C_3 à C_7 , un phényle ou un phényle substitué, un naphthyle ou un naphthyle substitué ou un substituant cyclique contenant un ou plusieurs hétéroatomes qui peut être substitué ou non substitué ou éventuellement hétéroaromatique, k représente 0 ou 1, m vaut 0 ou 1 et n vaut 0 ou 1.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acide acétique contenant du phosphore de formule I



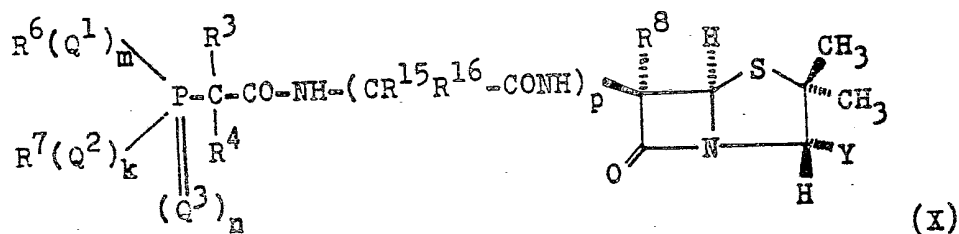
et un procédé pour leur préparation.

- 5 Dans la formule générale les substituants sont définis comme suit:
- R^3 et R^4 sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un halogène, un alcoyle, un aryle éventuellement substitué, un hydroxy, un
- 10 amino, un carbonylamino substitué, un acylamino, un mono- ou dialcoylamino, un carboxyle, un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique estérifié ou un groupe hétéroaromatique, ou R^3 et R^4 représentent ensemble un oxo, un hydroxyimino, un O-alcoylimino
- 15 ou un alcoylhydroxyimino substitué,
- R^5 représente un phényle, un phényle substitué, comme le trichlorophényle, le pentachlorophényle, le pentafluorophényle, le 1-méthyl-tétrazol-5-yle, le 2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle, le 1,3,4-
- 20 thiadiazol-2-yle, le 1,2,3-triazol-4-yle, le tétrazol-5-yle substitué en 1, le pyrrolidine-2,5-dione-1-yle, le saccharyle, le 1-phényl-3-méthyl-pyrazol-4-in-5-yle, le 8-quinolyle ou le 8-quinolyle substitué, ou Q^4R^5 peut éventuellement représenter un
- 25 halogène et R^5 peut en outre représenter une amidine éventuellement substitués en N,N' où l'atome de

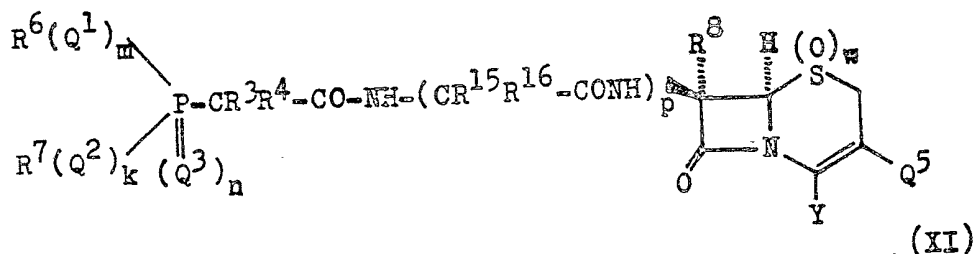
carbone du groupe amidine est attaché à l'atome Q^4 ,
 et R^5 peut en outre représenter un alcoxy-carbonyle,
 un aryloxy-carbonyle ou un aralcoyloxy-carbonyle,
 R^6 et R^7 sont semblables ou différents et peuvent re-
 5 présenter un hydrogène, un alcoyle en C_1 à C_6 à
 chaîne droite ou ramifiée qui peut être éventuellement
 substitué par un ou plusieurs groupes nitro, atomes
 d'halogène, groupes alcoxy-carbonyle ou dialcoylamino
 et R^6 et R^7 représentent en outre un cycloalcoyle
 10 en C_3 à C_6 , un phényle ou un groupe phényle éven-
 tuellement substitué par R^1 ou R^2 où R^1 et R^2 sont
 semblables ou différents et peuvent représenter un
 hydrogène, un halogène, un alcoyle, un hydroxy, un
 nitro, un acide sulfonique, un acide carboxylique
 15 ou un groupe NR^9R^{10} , où
 R^9 et R^{10} sont semblables ou différents et peuvent re-
 présenter un alcoyle en C_1 à C_6 ou un cycloalcoyle
 en C_3 à C_7 , ou R^9 et R^{10} ensemble avec l'atome
 d'azote peuvent former un noyau hétérocyclique en
 20 C_3 à C_7 qui peut éventuellement contenir d'autres
 hétéroatomes, ou
 R^6 et R^7 peuvent éventuellement être liés à un groupe
 d'atomes non substitué ou substitué formant ainsi
 un ou plusieurs noyaux,
 25 Q^1 et Q^2 sont semblables ou différents et peuvent
 représenter O, S ou Se ou un groupe $=CH_2$,
 Q^3 peut représenter O, S, Se, $=NH$, $=NR^{11}$ ou $=N-N=CR^{12}R^{13}$,
 Q^4 représente O ou S,
 R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent un alcoyle en C_1 à C_6 ,
 30 un cycloalcoyle en C_3 à C_7 , un phényle ou un phényle
 substitué, un naphtyle ou un naphtyle substitué ou
 un substituant cyclique contenant un ou plusieurs
 hétéroatomes qui peut être substitué ou non subsy-
 titué ou éventuellement hétéroaromatique,

k vaut 0 ou 1,
m vaut 0 ou 1, et
n vaut 0 ou 1.

- 5 Les composés de formule générale I peuvent être utilisés comme agents acylants pour la préparation des nouveaux dérivés d'acide pénicillanique semi-synthétiques biologiquement actifs de formule générale X



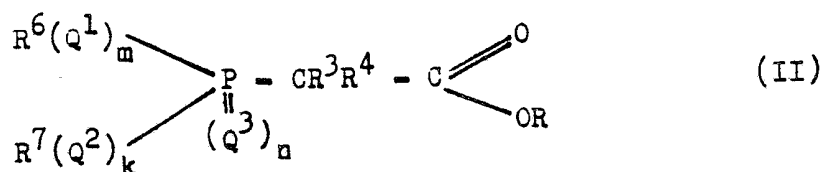
- 10 décrits dans la demande de brevet hongrois n° 1713/83 et des dérivés d'acide céphalosporanique semi-synthétiques de formule générale XI



décrits dans la demande de brevet hongrois n° 1714/83.

- 15 Dans les formules générales X et XI, R^3 , R^4 , R^6 , R^9 , R^{10} , Q^1 , Q^2 , Q^3 , k, m et n sont tels que définis ci-dessus et R^{15} et R^{16} sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un alcoyle en C_1 à C_6 , un cycloalcoyle en C_3 à C_7 ou un phényle éventuellement substitué, ou

- R^{15} et R^{16} peuvent former un noyau hétérocyclique avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés,
 R^8 représente un hydrogène ou un méthoxy,
 Q^5 représente un hydrogène, un halogène, un méthyle,
 5 un acétoxyméthyle, un acyloxyméthyle, un méthoxy, un pyridinium-méthyle ou un Het-S-méthyle, où Het représente un groupe hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6 chaînons ou un groupe hétéroaryle bi- ou tri-cyclique contenant un ou plusieurs atomes d'azote
 10 et/ou autre hétéroatome,
 Y représente un carboxyle, un acétoxy, un méthoxy-carbonyle, un méthoxy-méthoxycarbonyle, un pivaloyloxy-méthoxycarbonyle, un tétrazol-5-yle éventuellement substitué et
 15 w vaut 0, 1 ou 2, et
 $p = 0$ ou 1
 Certains représentants des composés de formule générale I sont en tant que tels d'intéressants agents antibactériens, antiviraux, antifongiques et herbicides.
 20 On peut préparer les composés de formule générale I
 a) en faisant réagir un composé de formule générale II



- où R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , n, m et k sont tels que donnés ci-dessus et R représente un hydrogène,
 25 un atome métallique, un alcoyle en C_1 à C_6 ou un cycloalcoyle en C_3 à C_6 - avec un composé de formule générale



où

Q^4 représente O ou S,

R^5 représente un phényle, un phényle substitué, comme
le trichlorophényle, le pentachlorophényle, le penta-
fluorophényle, le 1-méthyl-tétrazol-5-yle, le 2-
méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle, le 1,3,4-thiadiazol-
2-yle, le 1,2,3-triazol-4-yle, le tétrazol-5-yle
substitué en 1, le pyrrolidine-2,5-dion-1-yle, le
saccharyle, le 1-phényl-3-méthyl-pyrazol-4-in-5-yle,
un groupe 8-quinolyle ou 8-quinòyle substitué ou
une amidine éventuellement substituée en N,N^1 ,
où l'atome de carbone du groupe amidine est attaché
à l'atome Q^4 - ou

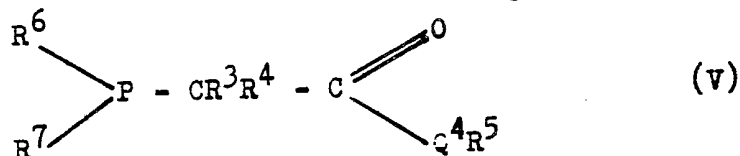
b) en faisant réagir le composé de formule générale (II)
- où les substituants sont tels que donnés ci-dessus--
avec un agent halogénant afin de préparer des composés
de formule générale (I) contenant un halogène à la place
de Q^4R^5 , ou

c) en faisant réagir un composé de formule générale (II)
- où les substituants sont tels que donnés ci-dessus -
avec un composé de formule générale (IV)



où X représente un halogène et R^{14} représente un alcoxy-
carbonyle, un aryloxycarbonyle ou un aralcoyloxycabbonyle,-
afin de préparer un composé de formule générale (I)
contenant un alcoxycarbonyle, un aryloxycarbonyle ou
un aralcoyloxycarbonyle à la place de R^5 , ou

d) en oxydant un composé de formule générale (V)



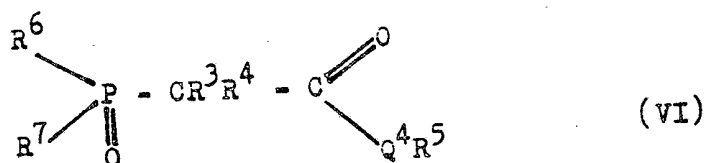
où R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus - afin de préparer un composé de formule générale (I) - où k et n valent 0, m vaut 1, Q^3 représente un oxygène et R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels

5 que donnés ci-dessus - ou

e) en faisant réagir un composé de formule générale (V) avec du soufre afin de préparer un composé de formule générale (I) - où k et m valent 0, n vaut 1, Q^3 est un soufre et R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels

10 que définis ci-dessus, ou

f) en faisant réagir un composé de formule générale (VI)



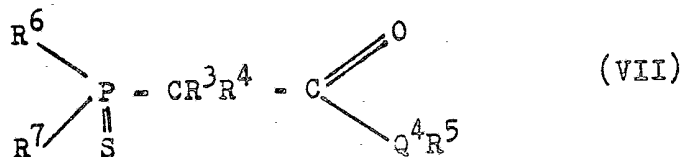
où R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que définis ci-dessus avec P_4S_{10} afin de préparer un composé de formule générale (I) où k et m valent 0, n vaut 1, Q^3 est un soufre et R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que définis ci-dessus, ou

15

g) en réduisant un composé de formule générale (VI) - où R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que définis ci-dessus - de façon sélective avec du phénylsilane, afin de préparer un composé de formule générale (I) - où k , m et n valent zéro, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus, ou

20

h) en désulfurant un composé de formule générale (VII)

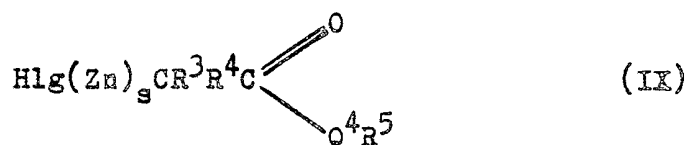


où R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus, afin de préparer un composé de formule générale (I) - où k , m et n valent zéro, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus, ou

5 i) en faisant réagir un composé de formule générale (VIII)



où R^6 et R^7 sont tels que donnés ci-dessus et M représente un hydrogène ou un atome métallique - avec un composé de formule générale (IX)



10 où Hlg représente un halogène, s vaut 0 ou 1 et R^3 , R^4 , R^5 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus, afin de préparer un composé de formule générale (I) où m , k et n valent zéro, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus.

15 La réaction des composés de formules générales (II) et (III) selon la variante a) est de préférence conduite dans un solvant inerte qui ne change pas dans les conditions de la réaction ou sous l'effet de composants ou dans un solvant binaire, ternaire ou éventuellement un autre mélange de tels solvants. Comme
20 solvants on préfère les hydrocarbures, comme le benzène, le toluène, l'hexane, les hydrocarbures chlorés, comme le chloroforme, le dichlorométhane, ou les éthers, comme le diéthyléther, le diisopropyléther, ou les
25 cétones, comme l'acétone, ou les acétates, comme l'acétate d'éthyle, ou les amides, comme le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la tétraméthylurée, le triamide de

l'acide hexaméthylphosphorique ou le tétrahydrofuranne. Si comme produit de départ on utilise un acide libre, la réaction est de préférence conduite en présence d'un agent déshydratant. Comme agent déshydratant on préfère un carbodiimide symétrique ou asymétrique comme le dicyclohexyl-carbodiimide, le diisopropyl-carbodiimide. La réaction des composés de formules II et III est de préférence conduite à la température ambiante.

10 Dans le cours de la variante b) du procédé on préfère comme agent halogénant le pentachlorure de phosphore, le trichlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore ou le chlorure de thionyle. La réaction est conduite dans des conditions réactionnelles classiques.

15 On fait réagir les composés de formule générale (II) avec des esters d'acide chloroformique de formule générale (IV) selon la variante c) du procédé à une température inférieure à 0°C en présence d'un solvant inerte. Comme solvants on peut utiliser les mêmes solvants que ceux qui sont donnés dans la variante a) du procédé.

25 L'oxydation des acides phosphino-carboxyliques et de leurs esters de formule générale (V) est conduite avec de l'eau oxygénée par des procédés connus d'après la littérature [Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Him. 290-295 (1962)]. On peut préparer les dérivés de sulfure de formule générale (I) par réaction de la phosphine correspondante et de soufre [Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Him. 290-295 (1962)] ou en faisant réagir les oxydes correspondants de formule générale (VI) avec P_4S_{10} [J. Chem. Research (S) 232-233 (1978); (M) 3042-3063 (1978)].

30 On peut conduire la préparation des dérivés de phosphine de formule générale (I) selon les variantes g), h) et i) du procédé par des procédés

connus: [J. Chem. Research (S), 232-233, (1978); (M) 3041-3063 (1978)], ou [Chem. Ber. 93 803 (1960); C.A. 74 18890 (1971)].

5 D'autres détails de l'invention sont donnés dans les exemples suivants qui servent simplement de précision et non de limitation.

Exemple 1Acide diphényl-phosphino-acétique (produit de départ)

[K. Issleib; G. Thomas: Chem. Ber. 93 803 (1969)].

On dissout deux équivalents de sodium dans
5 l'ammoniaque ($70-80\text{ cm}^3/0,1\text{ Mole de PPh}_3$) et on ajoute
un équivalent de triphénylphosphine. La couleur du
mélange passe du bleu foncé au brun foncé. On ajoute
très lentement un équivalent de chlorure d'ammonium.
Il se forme un précipité blanc et on obtient une
10 bouillie orange. On mélange un équivalent d'ester
éthylque de l'acide chloracétique avec le même volume
d'éther et on l'ajoute lentement goutte à goutte. La
fin de la réaction est indiquée par la couleur jaune
pâle du mélange. On fait évaporer l'ammoniac tout
15 en diluant la bouillie avec de l'éther ($40-50\text{ cm}^3/0,1\text{ Mo-}$
le de PPh_3), on agite le mélange pour dissoudre le
produit du chlorure de sodium. On sépare le sel par
filtration, de préférence dans une atmosphère d'azote.

On peut conduire également l'hydrolyse de
20 l'ester éthylque de l'acide diphénylphosphino-acétique
dans l'eau et un solvant organique:
a) Dans la solution dans l'éther de l'ester ($80-90\text{ cm}^3$
d'éther ou d'éther de pétrole/ $0,1\text{ Mole d'ester}$) on
verse une solution éthanolique concentré chaude d'une
25 quantité équivalente d'hydroxyde de sodium. Après
refroidissement le sel de sodium de l'acide précipite,
on filtre les cristaux et on les lave avec du chloro-
forme. Rendement: 60%. P_f $117-120^\circ\text{C}$.
b) On enlève le solvant par distillation de la solution
30 étherée de l'ester, et au sirop obtenu on ajoute une
solution aqueuse d'une quantité équivalente d'hydroxyde
de potassium ou de sodium et on chauffe dans une atmo-
sphère d'azote pendant un court instant. On traite le
mélange avec du charbon de bois et on filtre. On acidifie

le filtrat tout en agitant jusqu'à ce que la formation de précipité cesse. On filtre l'acide précipité et on le lave à l'eau froide. Rendement : 90%. P_f 120-121°C.
 5 Rf: 0,55 (benzène-acétate d'éthyle-acide acétique = 7:3:1).

Spectre IR (KBr): 1695 cm^{-1} (v CO acide)

Spectre RMN (CDCl_3): δ ppm: 3,04 (s, 2H)

7,24-7,50 (m, 1 OH)

10 10,68 (s, 1H)

Analyse pour la formule $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{P}$ (244,215)

Calculé: C % = 68,90

Trouvé: C % = 68,80, 69,06;

H % = 5,36

H % = 5,43, 5,49.

Exemple 2

15 Diphényl-carboxyméthyl-phosphine-oxyde (produit de départ)

On dissout 1,22 g (5 mmoles) d'acide diphényl-phosphino-acétique dans 15 ml d'acide acétique glacial, on chauffe la solution à 50-55°C et on ajoute goutte à goutte tout en agitant 0,53 g (33%) d' H_2O_2 dissous dans 2 ml d'acide acétique glacial. On maintient la température tout en refroidissant à environ 55°C. Après avoir encore agité pendant 30 minutes on verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'eau glacée et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après séchage on fait évaporer la couche d'acétate d'éthyle et on triture le sirop obtenu avec de l'éther absolu ou du n-hexane et on cristallise. Rendement: 0,98 g (74,35%), P_f 138-140°C.

25 Rf: 0,13 (benzène-acétate d'éthyle-acide acétique glacial: 7:3:1).

30

Spectre IR: 1730 cm^{-1} .

Analyse pour la formule $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{P}$ (260,21)

Spectre RMN : ($\text{BMSO}-d_6$, 100 MHz) ppm : 3,92 (s, 1H);

4,04 (s, 1H); 7,8-8,3 (m, 1 OH) (s).

Exemple 3Diphényl-carboxyméthyl-phosphine-sulfure (produit de départ)

- On chauffe au reflux 3,66 g (15 mmole) d'acide
- 5 diphényl-phosphino-acétique et 0,53 g de poudre de soufre dans 30 ml de benzène pendant 1 h et on fait évaporer le mélange réactionnel sous vide. Si le produit est chromatographiquement homogène, on peut l'utiliser pour la formation d'un ester; autrement on peut le
- 10 cristalliser à partir de l'acétone.
Rendement: 3,2 g (76,55%)
Rf: 0,4 (benzène-acétate d'éthyle-acide acétique glacial = 7:3:1).
Pf: 183-185°C.
- 15 Spectre IR (KBr): 1705 cm^{-1} /v CO acide)
Analyse pour la formule $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{PS}$ (276,21)
Calculé: C% = 60,87 Trouvé: C % = 60,61, 60,92
 H% = 4,70 H % = 4,61 4,87
Spectre RMN: (DMSO- d_6 , 100 MHz)
- 20 (δ) ppm: 4,18 (s, 1H)
 4,32 (s, 1H)
 7,8-8,4 (m, 1 OH)

Exemple 4

25 Préparation du pentachlorophénylester de l'acide diphényl-phosphino-acétique

- On dissout 2,44 g (10 mmole) d'acide diphényl-phosphino-acétique et 2,66 g (10 mmole) de pentachlorophénol dans 30 ml de dichlorométhane et tout en agitant on ajoute à la température ambiante une solution de
- 30 2,06 g (10 mmole) de dicyclohexyl-carbodiimide dans 20 ml de dichlorométhane. Après avoir agité pendant 2 h on sépare l'urée précipitée du mélange réactionnel par filtration et on fait évaporer le mélange. On absorbe

le résidu huileux de type sirop dans environ 20 ml d'acétone et on précipite le produit cristallin blanc après refroidissement dans un réfrigérateur.

Rendement: presque quantitatif.

5 P_f : 110-114°C.

Spectre IR: 1765 cm^{-1} (ν CO ester)

Spectre RMN: (CDCl_3 100 MHz, ppm) 3,40 (s, 2H)

(s) 7,20-7,38 (m, 1 OH)

Analyse pour la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_5\text{O}_2\text{P}$ (492,55).

10 Calculé: C % = 48,76 Trouvé: C % = 48,66, 49,06;

H % = 2,45 H % = 2,85, 2,87;

Cl % = 35,99 Cl % = 35,72 35,86.

Exemple 5

Préparation du pentachlorophénylester de l'acide

15 (diphényl-phosphinexyde)-yl-acétique

On dissout 10 mmoles de diphényl-carboxyméthyl-phosphinoxyde et 2,66 g (10 mmoles) de pentachlorophénol dans 35 ml de dichlorométhane et on ajoute une solution de 2,06 g de dicyclohexyl-carbodiimide dans 20 10 ml de dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 3 à 4 h après quoi on filtre l'urée précipitée et on fait évaporer le filtrat. On triture le produit avec de l'éther de pétrole. Rendement: 4,3 g (86%).

25 P_f : 126-130°C.

Rf: 0,65 (benzène-acétate d'éthyle = 1:1).

Spectre IR (KBr): 1780 (ν CO ester).

Analyse pour la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_5\text{O}_3\text{P}$ (508,55)

Calculé: C % = 47,19 Trouvé: C % = 47,79, 47,48;

30 H % = 2,35 H % = 2,57, 2,52.

Spectre RMN: ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz)

ppm: 3,78 (s, 1H)

3,92 (s, 1H)

7,76-8,2 (m, 1 OH).

Exemple 6Préparation du pentachlorophénylester de l'acide
(diphényl-phosphine-sulfure)-yl-acétique

On dissout 10 mMoles de diphényl-carboxy-
 5 méthyl-phosphine-sulfure et 10 mMoles de pentachloro-
 phénol dans 40 ml de dichlorométhane et on ajoute une
 solution de 2,06 g de dicyclohexyl-carbodiimide dans
 20 ml de dichlorométhane. On agite le mélange pendant
 5 h à la température ambiante, on filtre et on fait
 10 évaporer le filtrat et on le cristallise avec un
 mélange d'acétone et d'éther de pétrole. Rendement:
 3,2 g (61%).

P_f : 168-171°C.

Rf : 0,7 (benzène-acétate d'éthyle = 1:1).

15 Spectre IR (KBr): 1775 cm^{-1} (ν CO ester).

Analyse pour la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_5\text{O}_2\text{PS}$ (524,55)

Calculé: C % = 45,79 Trouvé: C % = 47,06, 47,03;

H % = 2,30

H % = 2,40, 2,37.

Spectre RMN: (DMSO- d_6 , 100 MHz)

20 ppm: 4,20 (s, 1 H)

4,36 (s, 1 H)

7,8-8,45 (m, 1 OH).

Exemple 7Préparation du N-hydroxy-phthalimide-ester de l'acide
(diphényl-phosphinoxyde)-yl-acétique

On dissout 10 mMoles de diphényl-carboxyméthyl-
 phosphinoxyde et 10 mMoles de N-hydroxy-phthalimide
 dans 35 ml de dichlorométhane et on ajoute 10 mMoles
 de dicyclohexylcarbodiimide, dissous dans 15 ml de
 30 dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel à la
 température ambiante pendant 3 à 4 h après quoi on
 filtre l'urée précipitée, on fait évaporer le filtrat
 et on le cristallise à partir de l'acétone.

Rendement: 48%.

P_f : 149-152°C.

Rf: 0,35 (benzène-acétate d'éthyle = 1:1).

Spectre IR (KBr): 1735 cm^{-1} (ν CO ester)

- 5 Analyse pour la formule: $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{NP}$ (405,24)
 Calculé: C % = 65,14 Trouvé: C % = 64,92, 64,86 ;
 H % = 3,94 H % = 3,68, 3,72;;
 N % = 3,45 N % = 3,48, 3,49.

Exemple 8

- 10 Préparation du 8-oxy-quinoléinester de l'acide diphenyl-phosphino-acétique

- On dissout 1,22 g d'acide diphenyl-phosphino-acétique dans 25 ml de dichlorométhane et on ajoute à la température ambiante une solution de 0,78 g de 8-oxy-quinoléine dans 10 ml de dichlorométhane, et au mélange réactionnel jaune obtenu on ajoute 1,03 g de dicyclohexyl-carbodiimide dissous dans 10 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel blanchit et en quelques minutes des cristaux se précipitent. Après avoir agité à la température ambiante pendant 2 h on sépare par filtration l'urée précipitée, on fait évaporer le filtrat et on le cristallise avec de l'émmer de pétrole.
 Rendement: 0,8 g (46,92%).

P_f : 140-143°C.

- 25 Rf: 0,65 (benzène-acétate d'éthyle = 1:1).

Spectre IR (KBr): 1705 cm^{-1}

Analyse pour la formule : $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NP}$ (372,15)

Calculé: N % = 3,76 Trouvé: N % = 3,90, 3,95.

Exemple 9Préparation de N-hydroxy-succinimidester de l'acide diphényl-phosphino-acétique

On dissout 10 mMoles d'acide diphényl-phosphino-acétique et 10 mMoles de N-hydroxy-succinimide dans 40 ml de dichlorométhane et on ajoute 10 mMoles de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml de dichlorométhane et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 3 à 4 h. On filtre l'urée précipitée, on fait évaporer le filtrat et on le triture avec de l'éther de pétrole, après quoi on obtient le produit sous forme de cristaux blancs. On recristallise le produit à partir du mélange d'acétone et d'éther de pétrole.

Rendement: 64%.

P_f : 106-108°C.

R_f : 0,73 (benzène-acétate d'éthyle = 1:1).

Spectre IR (KBr): 1750 cm^{-1}

1785 cm^{-1}

1810 cm^{-1}

Analyse pour la formule $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{P}$ (341,28)

Calculé: C % = 63,34

Trouvé: C % = 63,96, 64,50;

H % = 4,72

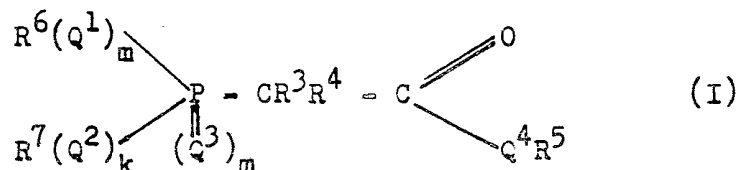
H % = 4,92 5,09;

N % = 4,10

N % = 4,20 4,23.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I)



où

R^3 et R^4 sont semblables ou différents et peuvent

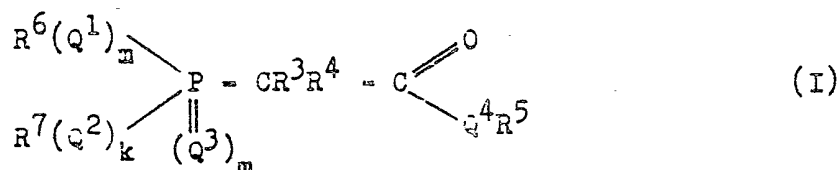
5 représenter un hydrogène, un halogène, un alcoyle, un aryle éventuellement substitué, un hydroxy, un amino, un carbonylamino substitué, un acylamino, un mono- ou un dialcoylamino, un carboxyle, un groupe
 10 acide carboxylique ou acide sulfonique estérifié ou un groupe hétéroaromatique, ou R^3 et R^4 représentent ensemble un oxo, un hydroxyimino, un O-alcoyl-
 imino ou un alcoylhydroxyimino substitué,

R^5 représente un phényle, un phényle substitué, comme
 15 le trichlorophényle, le pentachlorophényle, le pentafluorophényle, le 1-méthyl-tétrazol-5-yle, le 2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle, le 1,3,4-thiadiazol-2-yle, le 1,2,3-triazol-4-yle, le tétrazol-5-yle substitué en 1, le pyrrolidine-2,5-dion-1-yle, le
 20 saccharyle, le 1-phényl-3-méthyl-pyrazol-4-in-5-yle, le 8-quinolyle ou le 8-quinolyle substitué, ou Q^4R^5 peut éventuellement représenter un halogène et R^5 peut en outre représenter une amidine éven-

25 tuellement substituée en N,N' où l'atome de carbone du groupe amidine est attaché à l'atome Q^4 , et R^5 peut en outre représenter un alcoxycarbonyle, un aryloxy-carbonyle ou un aralcoyloxy-carbonyle,
 R^6 et R^7 sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un alcoyle en C_1 à C_6 à chaîne

- droite ou ramifiée qui peut éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes nitro, atomes d'halogène, groupes alcoxycarbonyle ou dialcoylamino et R^6 et R^7 représentent en outre un cycloalcoyle en
- 5 C_3 à C_6 , un phényle ou un groupe phényle éventuellement substitué par R^1 ou R^2 où R^1 et R^2 sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un halogène, un alcoyle, un hydroxy, un nitro, un acide sulfonique, un acide carboxylique ou
- 10 un groupe NR^9R^{10} , où R^9 et R^{10} sont semblables ou différents et peuvent représenter un alcoyle en C_1 à C_6 ou un cycloalcoyle en C_3 à C_7 ou R^9 et R^{10} ensemble avec l'atome d'azote peuvent former un noyau hétérocyclique en C_3 à C_7
- 15 qui peut éventuellement contenir d'autres hétéroatomes ou R^6 et R^7 peuvent éventuellement être liés à un groupe d'atomes non substitué ou substitué, formant ainsi un ou plusieurs noyaux,
- 20 Q^1 et Q^2 sont semblables ou différents et peuvent représenter O, S ou Se ou un groupe $=CH_2$, Q^3 peut représenter O, S, Se, $=NH$, $=NR^{11}$ ou $=N-N=CR^{12}R^{13}$, Q^4 représente O ou S, R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent un alcoyle en C_1 à C_6 ,
- 25 un cycloalcoyle en C_3 à C_7 , un phényle ou un phényle substitué, un naphtyle ou un naphtyle substitué ou un substituant cyclique contenant un ou plusieurs hétéroatomes qui peut être substitué ou non substitué ou éventuellement hétéroaromatique,
- 30 k représente 0 ou 1,
m vaut 0 ou 1 et
n vaut 0 ou 1.

2. Procédé de préparation de dérivés d'acide acétique
contenant du phosphore de formule générale (I)

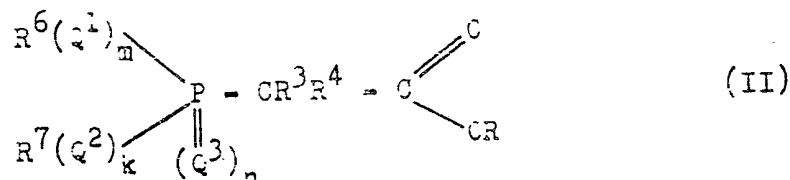


où
 5 R^3 et R^4 sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un halogène, un alcoyle, un aryle éventuellement substitué, un hydroxy, un amino, un carbonylamino substitué, un acylamino, un mono- ou un dialcoylamino, un carboxyle, un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique estérifié ou un
 10 groupe hétéroaromatique, ou R^3 et R^4 représentent ensemble un oxo, un hydroxyimino, un O-alcoylimino ou un alcoylhydroxyimino substitué,
 R^5 représente un phényle, un phényle substitué, comme
 15 le trichlorophényle, le pentachlorophényle, le pentafluorophényle, le 1-méthyl-tétrazol-5-yle, le 2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle, le 1,3,4-thiadiazol-2-yle, le 1,2,3-triazol-4-yle, le tétrazol-5-yle substitué en 1, le pyrrolidine-2,5-dion-1-yle, le saccharyle, le 1-phényl-3-méthyl-pyrazol-4-in-5-
 20 yle, le 8-quinolyle ou le 8-quinolyle substitué, ou Q^4R^5 peut éventuellement représenter un halogène et R^5 peut en outre représenter une amidine éventuellement substituée en N,N' où l'atome de carbone du groupe amidine est attaché à l'atome Q^4 , et R^5 peut
 25 en outre représenter un alcoxycarbone, un aryloxy-carbone ou un aralcoyloxycarbone,

- R^6 et R^7 sont semblables ou différents et peuvent représenter un hydrogène, un alcoyle en C_1 à C_6 à chaîne droite ou ramifiée qui peut être éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes nitro,
- 5 atomes d'halogène, groupes alcoxycarbonyle ou dialcoylamino, et R^6 et R^7 représentent en outre un cycloalcoyle en C_3 à C_6 , un phényle ou un groupe phényle éventuellement substitué par R^1 ou R^2 où R^1 et R^2 sont semblables ou différents et peuvent
- 10 représenter un hydrogène, un halogène, un alcoyle, un hydroxy, un nitro, un acide sulfonique, un acide carboxylique ou un groupe NR^9R^{10} , où
- R^9 et R^{10} sont semblables ou différents et peuvent représenter un alcoyle en C_1 à C_6 ou un cycloalcoyle en
- 15 C_3 à C_7 , ou R^9 et R^{10} ensemble avec l'atome d'azote peuvent former un noyau hétérocyclique en C_3 à C_7 qui peut éventuellement contenir d'autres hétéro-atomes ou
- R^6 et R^7 peuvent éventuellement être liés à un groupe
- 20 d'atomes substitué ou non substitué, formant ainsi un ou plusieurs noyaux,
- Q^1 et Q^2 sont semblables ou différents et peuvent représenter O, S ou Se ou un groupe $=CH_2$,
- Q^3 peut représenter O, S, Se, $=NH$, $=NR^{11}$ ou $=N=N=CR^{12}R^{13}$,
- 25 Q^4 représente O ou S,
- R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent un alcoyle en C_1 à C_6 , un cycloalcoyle en C_3 à C_7 , un phényle ou un phényle substitué, un naphtyle ou un naphtyle substitué ou un substituant cyclique contenant un ou
- 30 plusieurs hétéroatomes qui peut être substitué ou non substitué ou éventuellement hétéroaromatique,
- k vaut 0 ou 1,
- m vaut 0 ou 1 et
- n vaut 0 ou 1,

dans lequel

a) on fait réagir un composé de formule générale (II)



où R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , n , m et k sont
tels que donnés ci-dessus et R représente un hydro-
gène, un atome métallique, un alcoyle en C_1 à C_6 ou
un cycloalcoyle en C_3 à C_6 - avec un composé de
formule générale (III)



où
10 Q^4 représente O ou S,
 R^5 représente un phényle, un phényle substitué comme
le trichlorophényle, le pentachlorophényle, le
pentafluorophényle, le 1-méthyl-tétrazol-5-yle,
le 2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle, le 1,3,4-
15 thiadiazol-2-yle, le 1,2,3-triazol-4-yle, le
tétrazol-5-yle substitué en 1, le pyrrolidine-2,5-
dion-1-yle, le saccharyle, le 1-phényl-3-méthyl-
pyrazol-4-in-5-yle, le 8-quinolyle ou un groupe
8-quinolyle substitué ou une amidine éventuellement
20 substituée en N, N^1 - où l'atome de carbone du groupe
amidine est attaché à l'atome Q^4

ou

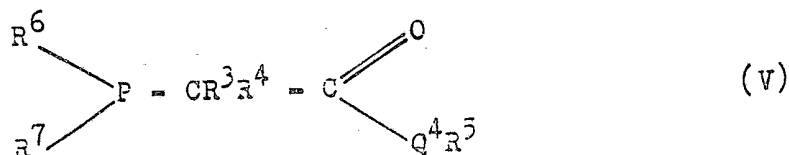
b) on fait réagir le composé de formule générale (II)
- où les substituants sont tels que donnés ci-dessus -
25 avec un agent halogénant afin de préparer un composé
de formule générale (I) contenant un halogène à la

place de Q^4R^5 ou

c) on fait réagir un composé de formule générale (II)
- où les substituants sont tels que donnés ci-dessus -
avec le composé de formule générale (IV)



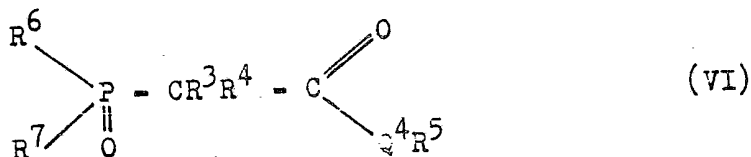
où X représente un halogène et R^{14} représente un
alcoxycarbonyle, un aryloxy-carbonyle ou un aralcoyloxy-
carbonyle - afin de préparer un composé de formule
générale (I) qui contient un alcoxycarbonyle, un aryloxy-
carbonyle ou un aralcoyloxy-carbonyle à la place de R^5 , ou
10 d) on oxyde un composé de formule générale (V)



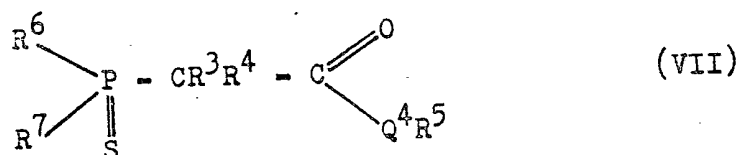
où R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés
ci-dessus - pour préparer un composé de formule
générale (I) - où k et n valent 0, m vaut 1, Q^3 repré-
15 sente un oxygène et R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont
tels que donnés ci-dessus, ou

e) on fait réagir un composé de formule générale (V)
avec du soufre pour préparer un composé de formule gé-
nérale (I) - où k et m valent 0, n vaut 1, Q^3 est un
20 soufre et R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que
définis ci-dessus, ou

f) on fait réagir un composé de formule générale (VI)



- où R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que définis ci-dessus - avec P_4S_{10} afin de préparer un composé de formule générale (I) où k et m valent 0, n vaut 1, Q^3 est un soufre et R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont
- 5 tels que définis ci-dessus - ou
- g) on réduit un composé de formule générale (VI)
- où R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que définis ci-dessus - de façon sélective avec du phénylsilane, afin de préparer un composé de formule générale (I)
- 10 - où k , m et n valent zéro, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus, ou
- h) on désulfure un composé de formule générale (VII)



- où R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus, afin de préparer un composé de formule générale (I) - où k , m et n valent zéro, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et Q^4 sont tels que donnés ci-dessus, ou
- 15 i) on fait réagir un composé de formule générale (VIII)



- où R^6 et R^7 sont tels que donnés ci-dessus et M représente un hydrogène ou un atome métallique - avec un composé de formule générale (IX)
- 20

