



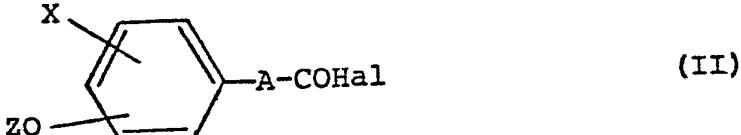
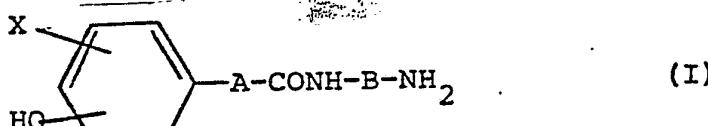
## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>3</sup> : <b>C07C102/00, 103/82 // C07C117/00</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 83/04411</b> (43) Date de publication internationale: <b>22 décembre 1983 (22.12.83)</b>
--	--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR83/00113 (22) Date de dépôt international: 8 juin 1983 (08.06.83) (31) Numéro de la demande prioritaire: 82/09932 (32) Date de priorité: 8 juin 1982 (08.06.82) (33) Pays de priorité: FR	(74) Mandataire: CORRE, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR). (81) Etats désignés: JP, US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(71) Déposants ( <i>JP seulement</i> ): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 15, quai Anatole France, F-75007 Paris, (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE (INRA) [FR/FR]; 149, rue de Grenelle, F-75007 Paris, (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): KUNESCH, Gerhard [FR/FR]; 7, allée Clément Manet, F-91400 Orsay (FR). CHUILON née MONNIER, Sylvaine, Mauricette, Aline [FR/FR]; 14, promenade Mona Lisa, F-78000 Versailles (FR). MARTIN, Claude [FR/FR]; MARTIN née TANGUY, Josette [FR/FR]; Sa-vouges, F-21910 Saulon la Chapelle (FR).	

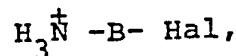
(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF PHENOLAMIDES

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE PHENOLAMIDES



(57) Abstract

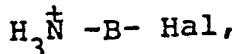
Preparation of phenolamides having the formula (I) wherein A and B are alkylene or alenylene radicals and X is a substituent optionally selected among halogens, the radicals-NH<sub>2</sub>, -R<sub>1</sub> and -OR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> being a hydrogen atom or a lower alkyl group, by the reaction of the compound having the formula (II) wherein A and X have the same meaning as indicated hereabove, Hal is an halogen and Z is a protector group with



reaction of the product obtained with MeN<sub>3</sub>, reaction of the product obtained with a base releasing the protector group, and catalytic hydrogenation of the resulting product. The compounds have an antiviral activity and a hormonal biological activity.

(57) Abrégé

Préparation de phénolamides de formule (I) dans laquelle A et B sont des radicaux alcoylènes ou alcényles et X est un substituant éventuel choisi parmi les halogènes, les radicaux -NH<sub>2</sub>, -T<sub>1</sub> et -OR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> étant l'hydrogène ou un groupe alcoyl inférieur, par réaction du composé de formule (II) où A et X ont la signification indiquée ci-dessus, Hal représente un halogène et Z un groupe protecteur avec



réaction du produit obtenu avec MeN<sub>3</sub>, réaction du produit obtenu avec une base libérant le groupe protecteur, et hydrogénéation catalytique du produit obtenu. Les composés présentent une activité antivirale et une activité biologique de type hormonal.

***UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION***

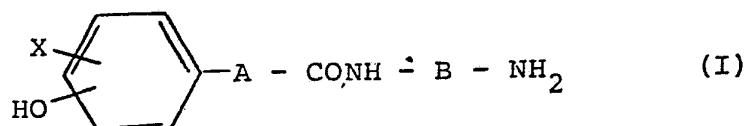
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	LI	Liechtenstein
AU	Australie	LK	Sri Lanka
BE	Belgique	LU	Luxembourg
BR	Brésil	MC	Monaco
CF	République Centrafricaine	MG	Madagascar
CG	Congo	MR	Mauritanie
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suède
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SU	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique
KP	République populaire démocratique de Corée		

PROCEDE DE PREPARATION DE PHENOLAMIDES

La présente invention concerne un procédé de préparation de phénolamides et les composés ainsi obtenus.

Les phénolamides préparés conformément au procédé de l'invention répondent à la formule

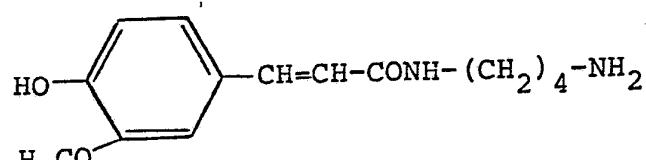


10 dans laquelle A et B sont des radicaux alcoylène ou alcénylène et X est un substituant éventuel, choisi parmi les halogènes et les radicaux  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{R}_1$  et  $-\text{OR}_1$ ,  $\text{R}_1$  étant l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur.

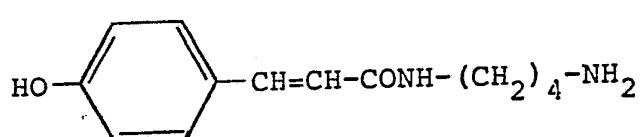
15 Parmi les phénolamides préparés par le procédé de l'invention on peut citer plus particulièrement les composés de formule I où A représente  $-\text{CH}=\text{CH}-$  et B  $-(\text{CH}_2)_4-$ .

20 Dans cette classe de composés, on peut citer encore plus particulièrement :

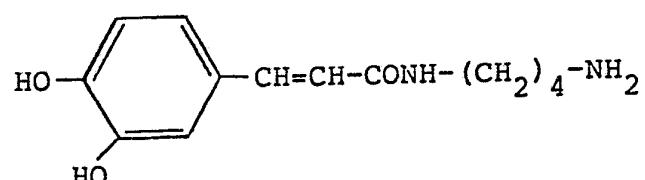
la férulylputrescine de formule



la p-coumarylputrescine de formule



30 la caffeylputrescine de formule



35

-2-

5 Ces composés ont été mis en évidence autour de la zone nécrotique d'hypersensibilité du Nicotiana tabacum variété Xanthi n.c au virus de la Mosaïque du Tabac, c'est-à-dire dans les cellules qui présentent un puissant pouvoir inhibiteur de multiplication virale.

10 Par la suite, il a été observé que divers phénolamides s'accumulaient dans les organes reproducteurs, ovaires et anthères.

15 La synthèse des phénolamides est très faible dans les plantes juvéniles et végétatives ; elle s'accélère brusquement peu de temps avant le passage à l'état reproducteur et prend une allure exponentielle lorsque le méristème passe de l'état végétatif à l'état reproducteur.

20 15 La relation qui existe entre la synthèse accélérée des phénolamides et le passage à l'état reproducteur a été confirmée de la façon suivante :

25 20 1) il est possible d'inhiber le passage à l'état reproducteur de nombreux végétaux : il suffit de les soumettre en permanence à une température élevée ; il n'y a jamais dans ce cas d'accélération exponentielle de la synthèse de phénolamides.

30 25 2) certaines hybridations, ou certaines mutations, conduisent à l'obtention d'individus incapables de passer à l'état reproducteur ; il n'y a jamais non plus dans ce cas d'accélération de la synthèse de phénolamides.

35 30 3) les anthères des plantes mâle-stériles (particulièrement recherchées en Amélioration des Plantes) sont dépourvues des phénolamides caractéristiques des anthères fertiles (Tabac, Féverole, Maïs, etc...).

35 En plus de leur activité antivirale, les phénolamides présentent des activités biologiques de type hormonal qui les apparentent à une nouvelle classe de facteurs de croissance.



-3-

C'est ainsi que l'on a pu démontrer que les phénolamides déclenchent dans certains cas un signal qui aboutit à une multiplication et une différenciation cellulaires.

5 Il en résulte que ces composés trouvent une application dans le domaine de la multiplication végétative in vitro et dans le domaine du génie génétique chez les végétaux supérieurs.

10 Devant les difficultés d'isolement des phénolamides naturels à partir de sources naturelles, il est apparu souhaitable, compte tenu des propriétés de cette classe de composés, de pouvoir les préparer en quantités suffisantes par des voies de synthèse chimique.

15 Les procédés classiques de formation d'amides conduisent toujours à l'obtention de mélange de diamides et de diamines contenant des quantités négligeables de monoamides, ce qui fait qu'ils ne peuvent être utilisés dans la pratique pour la synthèse 20 des phénolamides précités.

25 Une publication récente décrit la synthèse de certains phénolamides par protection temporaire d'un des deux groupements  $\text{NH}_2$  d'une diamine à l'aide de 18 - couronne - 6. Cette synthèse permet de préparer les composés considérés avec des rendements acceptables, mais une telle synthèse ne peut être utilisée en pratique compte tenu du prix élevé du réactif utilisé.

30 Le procédé qui fait l'objet de l'invention permet de préparer des phénolamides en quantités suffisantes et à des prix acceptables.

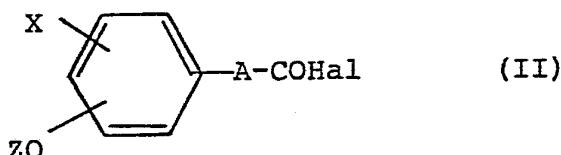


-4-

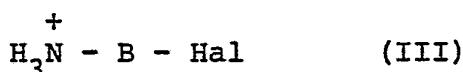
En outre il permet de récupérer directement le produit du milieu réactionnel, sans purification supplémentaire, ce qui constitue un avantage important du fait qu'il s'agit de produits particulièrement polaires.

Les composés répondant à la formule I ci-dessus sont préparés selon l'invention par les étapes consistant à :

a) faire réagir l'halogénure d'acide de formule

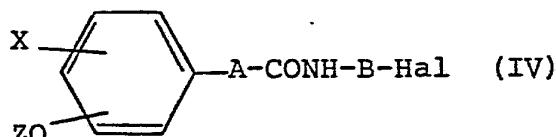


15 où A et X ont la signification indiquée ci-dessus, Hal représente un halogène et Z un groupe protecteur, avec un dérivé de formule



25 où B a la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un halogène, en présence d'une amine tertiaire ;

b) faire réagir le composé de formule



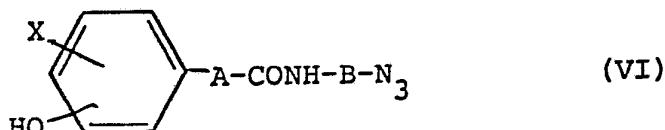
ainsi obtenu où A, B, X, Z et Hal ont la signification indiquée ci-dessus, avec un azothydrate de formule



où Me représente un métal alcalin ou alcalino-terreux ;

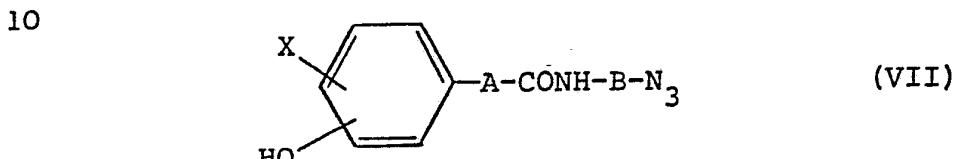
-5-

c) faire réagir le composé de formule



ainsi obtenu où A, B, X et Z ont les significations indiquées ci-dessus, avec une base libérant le groupe protecteur Z ; et

d) soumettre le composé de formule



15

ainsi obtenu, où A, B et X ont les significations données ci-dessus, à une hydrogénéation catalytique.

20

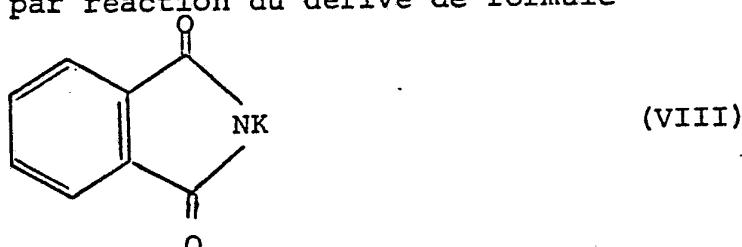
L'halogénure d'acide de formule II sera avantageusement un chlorure d'acide obtenu, par exemple, par chloruration de l'acide correspondant avec le chlorure de thionyle. La protection de la fonction OH (ou des fonctions OH si X représente aussi un groupe OH) pourra être obtenue à l'aide de tout groupe protecteur Z approprié, par exemple par un groupe mésyle.

25

Dans ce cas on pourra effectuer la protection par réaction avec le chlorure de mésyle ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ). Cette protection sera effectuée avantageusement avant la formation de l'halogénure d'acide.

30

Le dérivé  $\text{H}_3\text{N}^+-\text{B-Hal}$  de formule III peut être préparé par réaction du dérivé de formule



35

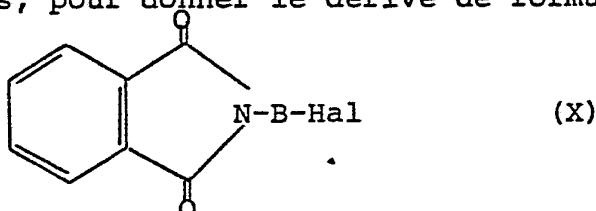
-6-

avec le dérivé de formule

Hal - B - Hal (IX)

où B et Hal ont la signification indiquée ci-dessus, pour donner le dérivé de formule

5



que l'on fait réagir avec l'acide de formule

10 H-Hal.

Dans le schéma de réactions ci-dessus, l'halogène utilisé sera avantageusement le brome.

L'amine tertiaire utilisée dans l'étape (a) sera avantageusement constituée par la triéthylamine.

15 Le composé de formule V utilisée dans la réaction de l'étape (b) sera avantageusement constituée par l'azothydrate de sodium  $\text{NaN}_3$ .

20 Pour libérer le groupe protecteur Z, la base utilisée à l'étape (c) pourra être, par exemple, la potasse alcoolique.

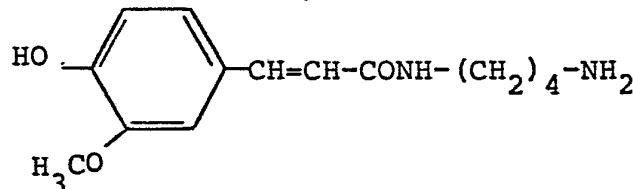
L'hydrogénéation de l'étape (d) est effectuée en présence d'un catalyseur approprié, par exemple du catalyseur de Lindlar (Pd/C).

25 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention résulteront des exemples donnés uniquement à titre illustratif de la synthèse de phénolamides conformément au procédé de l'invention.

#### EXAMPLE 1

30 Préparation de la férulylputrescine

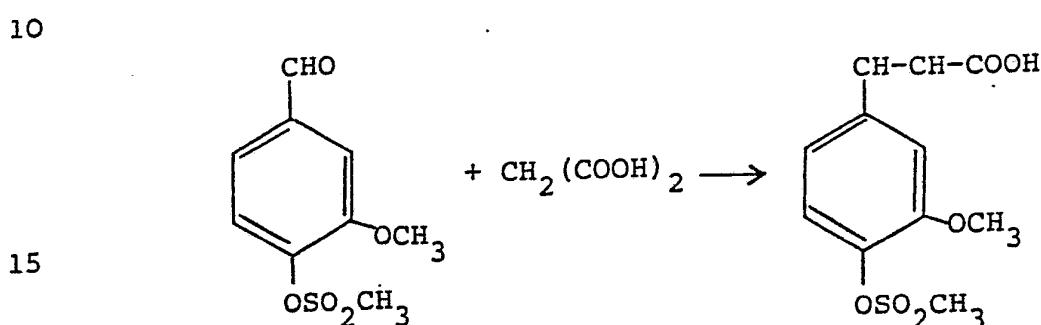
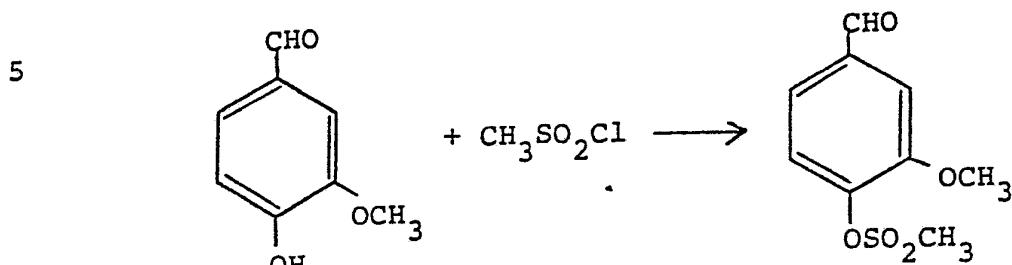
35



-7-

1.1 - Préparation du chlorure de l'acide férulique mésylé

On prépare l'acide férulique mésylé conformément au schéma réactionnel suivant :



5,44 g (0,02 mole) de l'acide férulique mésylé ( $C_{11}H_{12}O_6S$ ) ci-dessus sont placés dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant muni d'une garde remplie de gel de silice. On ajoute 30 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé et on chauffe à ébullition dans un bain d'huile maintenu à 100°C pendant 2 h. On laisse refroidir à température ambiante et on évapore l'excès de réactif sous le vide de la 25 trompe à eau. Le chlorure d'acide brut ainsi obtenu peut être utilisé sans autre purification. Le rendement est quantitatif.

30

1.2. - Préparation du N-(Mésyl-4-féruloyl)-1-amino-4-bromobutane.

On dissout le chlorure d'acide férulique mésylé dans 60 ml de chloroforme anhydre et on refroidit à 5°C à l'aide d'un bain de glace. On y ajoute goutte

-8-

à goutte 5 ml de triéthylamine par une ampoule à brome munie d'une garde, suivie d'une solution de 5,4 g de bromhydrate de 1-amino-4-bromobutane dans 40 ml de chloroforme anhydre pendant 10 minutes. On contrôle 5 la fin de la réaction par chromatographie sur couche mince (solvant : acétate d'éthyle/chlorure de méthylène 50/50).

Le mélange réactionnel est transvasé dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée 10 successivement à l'acide (HCl N), au bicarbonate de sodium saturé et enfin à l'eau distillée jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous le vide de la trompe à eau.

On obtient 8 g de produit brut suffisamment 15 pur pour la réaction suivante.

Un échantillon a été purifié par chromatographie sur silicagel (acétate d'éthyle/chlorure de méthylène = 50/50).

20  $C_{15}H_{20}O_5N S Br$  ; F = 128-130°C

Analyse

<u>Calculé</u> : C	44,23	<u>Trouvé</u> : 44,34
H	5,09	4,96
25 N	3,58	3,45

Spectre de masse :  $M^+$  à m/e 405 + 407  
pic de masse à m/e = 193

30 IR (KBr) :  $\gamma_{C=O} 1660 \text{ cm}^{-1}$

RMN ( $CDCl_3$ , 60 MHz) : 3,90 ( $-\text{OCH}_3$ ), 3,18 ( $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

1.3 - Préparation du N-(mésyl-4-férrulyl)-1-amino-4-azido-butane.

35 11,06 g du bromure précédent sont chauffés à

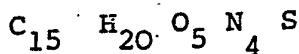


-9-

reflux dans 200 ml d'éthanol à 95 % dans un ballon de 500 ml surmonté d'un réfrigérant. (Température du bain d'huile : 100°C). Après dissolution totale, on ajoute 3,64 g d'azothydrate de sodium dans une seule fois. On additionne ensuite de l'eau goutte à goutte jusqu'à dissolution totale de ce dernier (environ 2 ml). La transformation totale est vérifiée par CCM. Durée de la réaction : 2 h. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide, repris dans le chlorure de méthylène et lavé à l'eau distillée deux fois (2 x 50 ml). Ensuite on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore. Rendement : 8,1 g = 73 %).

10 Le produit ainsi obtenu peut être utilisé sans purification.

15 Un échantillon a été purifié sur colonne de Silicagel pour les analyses.



Analyse :

20	<u>Calculé :</u>	C 48,9	<u>Trouvé :</u> 48,77
		H 5,5	5,64
		N 15,2	15,08

Spectre de masse :  $M^+ = 368$ , pic de base à  $m/e = 192$

25 IR(KBr) :  $\nu_{\text{N}_3} = 2100 \text{ cm}^{-1}$

RMN (CDCl<sub>3</sub>) =  $\delta = 3,19$  (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 3,92 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

1.4 - Préparation du N-Féruloyl-1-amino-4-azidobutane

30 1,6 g du produit mésylé précédent sont placés dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant. On purge l'atmosphère avec un courant d'argon et on maintient ensuite sous une légère pression d'argon. On ajoute à température ambiante 50 ml de potasse alcoolique 2N en une seule fois et on agite le mélange



-10-

réactionnel à l'aide d'une agitation magnétique.

Après 15 h on évapore le solvant sous vide, on acidifie et on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation, on obtient 1,04 g d'une huile jaune pâle qui peut être purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silicie (solvant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle = 50/50). Rendement : 82 %.

10  $C_{14} H_{18} O_3 N_4$

<u>Analyse calculée :</u>	C 57,92	<u>Trouvée</u> 57,65
	H 6,25	6,42
	N 19,3	19,05

15 IR (CHCl<sub>3</sub>) :  $\nu = 2100 \text{ cm}^{-1}$

RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (OCH<sub>3</sub>) = 3,68/ ppm.

Spectre de masse : M<sup>+</sup> à m/e = 290  
pic de base à m/e = 177.

20 1.5 - Préparation de la férulylputrescine.

25 2 g de N-Féruloyl-1-amino-4-azidobutane dissous dans 100 ml d'éthanol sont placés dans un appareil d'hydrogénéation classique. On ajoute 100 mg de catalyseur de Lindlar (Pd/C). On purge l'appareil avec un courant d'hydrogène à deux reprises, puis on hydrogène en maintenant une agitation vigoureuse pendant 2 h. Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu cristallise lorsqu'on ajoute quelques gouttes d'alcool. Rendement : 1,78g (97 %).

30 Le produit peut être recristallisé d'un mélange éthanol/eau.

-11-



<u>Analyse calculée</u>	C 63,61	<u>Trouvée</u> : 63,42
	H 7,63	7,70
	N 10,6	10,44

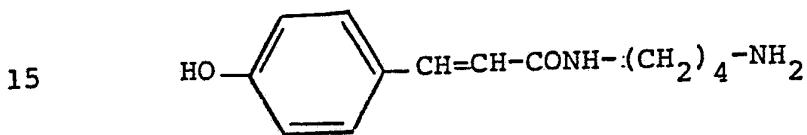
5 Spectre de masse:  $M^+$  à m/e = 264  
pic de base à m/e = 177

IR (KBr):  $\nu_{CO} = 1640 \text{ cm}^{-1}$

10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) =  $\delta (OCH_3) = 3,89 \text{ ppm.}$

### EXEMPLE 2

Préparation de la coumarylputrescine.



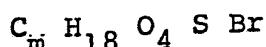
20 On prépare ce composé de façon analogue au composé de l'exemple I.

#### 2.1 - Préparation du chlorure de l'acide coumarique mésylé.

On prépare ce dérivé de façon analogue au chlorure de l'acide férulique mésylé (Exemple 1, paragraphe 1.1).

Le rendement est quantitatif.

#### 2.2 - Préparation du N-(Mésyl-4-coumaryl)-1-amino-4-bromo-butane.



<u>Analyse calculée</u>	C 44,68	<u>Trouvée</u> : 44,87
	H 4,82	4,90
	N 3,72	3,88

-12-

Spectre de masse  $M^+$  à m/e = 375 et 377  
pic de base à m/e = 225

IR (KBr)  $\nu$  =  $1650 \text{ cm}^{-1}$   
 $c = 0$

5 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta (\text{OSO}_2\text{CH}_3)$  3,16 ppm

Rendement à partir de 4,8 g d'acide (0,02 mole)  
6,9g = 91 % brut

10 2.3 - Préparation du N-(mésyl-4-coumaryl 1-amino-4-azido-butane.

$\text{C}_{14} \text{ H}_{18} \text{ O}_4 \text{ N}_4 \text{ S}$

$M^+ = 338$

pic de base à m/e = 225

analyse calculée trouvée

15 C 49,69 49,80  
H 5,36 5,53  
N 16,56 16,40

IR(KBr) :  $\nu$   $\text{N}_3$  =  $2100 \text{ cm}^{-1}$

20  $\nu_{\text{CO}}$  =  $1650 \text{ cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta (\text{OSO}_2\text{CH}_3)$  3,15 ppm

Rendement : 82 % (6,9g → 5,1g)

2.4 - Préparation du N-coumaryl-1-amino-4-azidobutane -

$\text{C}_{13} \text{ H}_{16} \text{ O}_2 \text{ N}_4$  (260)

25 Analyse calculée trouvée

C 59,98	59,80
H 6,20	6,18
N 21,53	21,45



-13-

Spectre de masse :  $M^+$  à m/e = 260  
 pic de base à m/e = 147

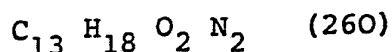
IR(KBr)  $\nu_{N_3} = 2100 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{CO} = 1660 \text{ cm}^{-1}$

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>)

Rendement : 64 % après chromatographie (5,1g → 2,51g)

2. 5 - Préparation de la Coumarylputrescine :



Spectre de masse :  $M^+$  à m/e = 260  
 10 pic de base à m/e = 147

IR(KBr) =  $\nu_{CO} = 1665 \text{ cm}^{-1}$

Analyse calculée :

trouvée :

	C 66,64	66,49
	H 7,74	7,79
15	N 11,96	11,32

Rendement : 95 % (brut)

On peut, de façon correspondante aux exemples ci-dessus préparer la caffeylputrescine (en protégeant les deux fonctions OH) et d'autres composés de formule I.

Les phénolamides préparés par le procédé de l'invention ont des activités comparables à celles de la caféylputrescine et de la férulylputrescine en matière de multiplication virale et de différenciation cellulaire.

5 C'est ainsi que les phénolamides de l'invention présentent une activité virostatique en inhibant la multiplication des virus en cultures *in vitro* afin de régénérer des clones sains à partir d'individus entièrement contaminés. Cette activité virostatique est applicable spécialement 10 dans le domaine végétal, bien qu'elle puisse se manifester également à l'égard des virus animaux.

15 Les phénolamides de l'invention manifestent également une activité gaméticide dans le domaine végétal, en inhibant le développement des gamettes mâles (grains de pollen). Cette activité gaméticide peut ainsi être mise à profit en production de semences pour la réalisation de  $F_1$  (hybrides).

20 Les phénolamides de l'invention présentent en outre une activité herbicide en empêchant le développement normal des cellules végétales.

25 Il faut en outre signaler que les phénolamides de l'invention manifestent une activité "facteur de croissance". Ils sont ainsi utilisables en culture *in vitro* pour l'obtention de nouvelles variétés de plantes cultivées et pour leur multiplication rapide *in vitro* (plantes horticoles, arbres fruitiers, essences forestières, etc.). Par ailleurs, 30 ces phénolamides manifestent une activité régulatrice (excitatrice ou inhibitrice) de la division cellulaire. Ils trouvent donc une application antimitotique générale dans le domaine animal ou végétal, ce qui permet d'envisager une application dans la lutte contre le cancer.

35 Ces composés peuvent également avoir, dans les conditions naturelles, une action sur le développement des plantes cultivées ou non, en modifiant leur développement végétatif, leur fructification, leur tubérisation,



leur entrée ou sortie de dormance.

Certains composés peuvent également contrôler les fermentations, la sporulation des champignons phytopathogènes, les cultures de bactéries, d'algues et de tous microorganismes à usage industriel.

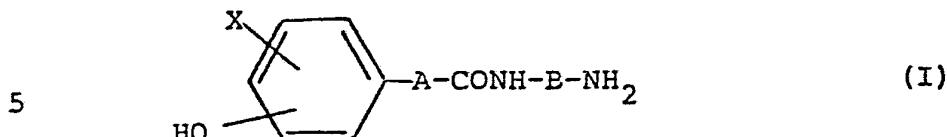
5



-16-

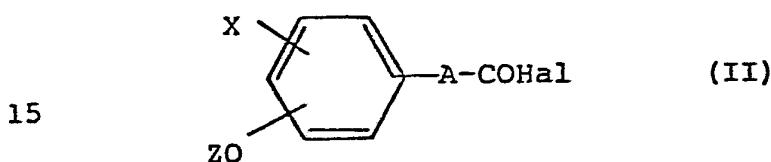
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de phénolamide de formule

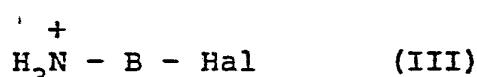


10 dans laquelle A et B sont des radicaux alcoylène ou alcénylène et X est un substituant éventuel choisi parmi les halogènes, les radicaux  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{R}_1$  et  $-\text{OR}_1$ ,  $\text{R}_1$  étant l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

15 a) faire réagir l'halogénure d'acide de formule

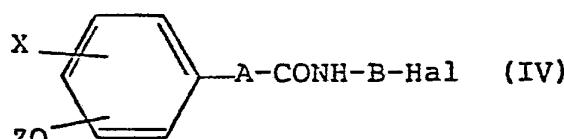


20 où A et X ont la signification indiquée ci-dessus, Hal représente un halogène et Z un groupe protecteur, avec un dérivé de formule



25 où B a la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un halogène, en présence d'une amine tertiaire ;

25 b) faire réagir le composé de formule



30 ainsi obtenu où A, B, X, Z et Hal ont la signification indiquée ci-dessus, avec un azothhydrate de formule

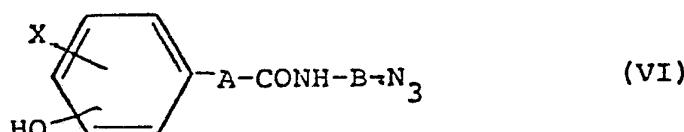
-17-



où Me représente un métal alcalin ou alcalino-terreux ;

c) faire réagir le composé de formule

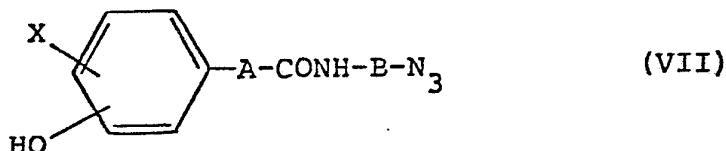
5



ainsi obtenu où A, B, X et Z ont les significations indiquées ci-dessus, avec une base libérant le groupe protecteur Z ; et

d) soumettre le composé de formule

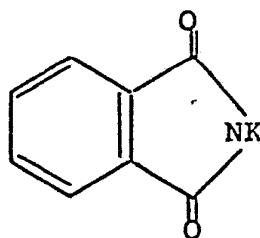
15



ainsi obtenu, où A, B et X ont les significations données ci-dessus, à une hydrogénéation catalytique.

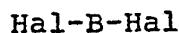
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le groupe protecteur Z est le groupe mésyle -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé de formule III est préparé par réaction du dérivé de formule



(VIII)

avec le dérivé de formule



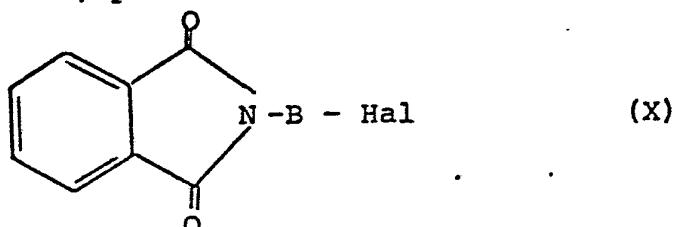
(IX)



-18-

où B et Hal ont la signification indiquée dans la revendication 1, pour donner le dérivé de formule

5



10

où B et Hal ont la signification indiquée ci-dessus, que l'on fait réagir avec l'acide de formule H-Hal.

10

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que Hal est Br.

15

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'amine tertiaire utilisée dans l'étape (a) est la triéthylamine.

15

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule V est l'azothydrate de sodium.

20

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base libérant le groupe protecteur Z, utilisée à l'étape (c), est la potasse alcoolique.

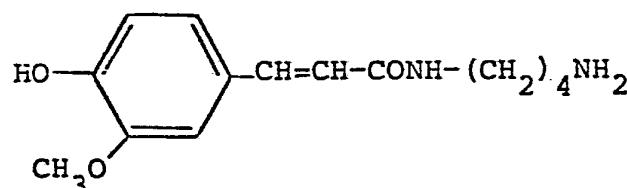
25

8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrogénéation de l'étape (d) est effectuée en présence de catalyseur de Lindlar.

25

9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on prépare le phénolamide de formule

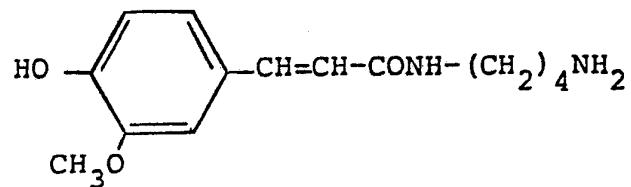
30



10. Procédé selon l'une des revendications

1 à 8, caractérisé en ce que l'on prépare le phénolamide de formule

-19-



11. Les phénolamidés obtenus par la mise en œuvre du procédé selon l'une des revendications 1 à 10.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR83/00113

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

IPC<sup>3</sup>: C07C 102/00; C07C 103/82//C07C 117/00

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>

Classification System	Classification Symbols
IPC <sup>3</sup>	C07C 102 /00; C07C 103/00; C07C 117/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>14</sup>

Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
A	DE, A, 2429779 (LABORATORIOS ROBERT), 23 January 1975, see claims ---	1
A	DE, A, 2331262 (SOC. D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE DE FRANCE), 17 January 1974 -----	1

\* Special categories of cited documents: <sup>15</sup>

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>  
21 August 1983 (21.08.83)

Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup>  
15 September 1983 (15.09.83)

International Searching Authority <sup>1</sup>

European Patent Office

Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/FR 83/00113 (SA 5299)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/09/83

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2429779	23/01/75	FR-A- 2241299	21/03/75
DE-A- 2331262	17/01/74	BE-A- 801037	18/12/73
		LU-A- 67829	10/07/74
		GB-A- 1395132	21/05/75
		CH-A- 570971	31/12/75
		FR-A, B 2281353	05/03/76
		AU-A- 5721373	09/01/75
		CA-A- 992559	06/07/76
		AU-B- 468922	29/01/76
		AT-A- 536973	15/10/78
		AT-B- 350045	10/05/79

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 83/00113

## I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>3</sup>

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB. <sup>3</sup> : C 07 C 102/00; C 07 C 103/82// C 07 C 117/00

## II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée <sup>4</sup>

Système de classification	Symboles de classification
CIB. <sup>3</sup> :	C 07 C 102/00; C 07 C 103/00; C 07 C 117/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>5</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS <sup>14</sup>

Catégorie <sup>6</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>17</sup>	N° des revendications visées <sup>18</sup>
A	DE, A, 2429779 (LABORATORIOS ROBERT) 23 janvier 1975, voir les revendications --	1
A	DE, A, 2331262 (SOC. D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE DE FRANCE) 17 janvier 1974 -----	1

### \* Catégories spéciales de documents cités: <sup>15</sup>

- «A» document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- «E» document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- «L» document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- «O» document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- «P» document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- «T» document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- «X» document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- «Y» document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- «&» document qui fait partie de la même famille de brevets

## IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <sup>1</sup>

21 août 1983

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <sup>1</sup>

15 SEP. 1983

Administration chargée de la recherche internationale <sup>1</sup>

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé <sup>20</sup>

G. L. M. Knudsenberg

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 83/00113 (SA 5299)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 09/09/83

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
DE-A- 2429779	23/01/75	FR-A- 2241299	21/03/75
DE-A- 2331262	17/01/74	BE-A- 801037 LU-A- 67829 GB-A- 1395132 CH-A- 570971 FR-A, B 2281353 AU-A- 5721373 CA-A- 992559 AU-B- 468922 AT-A- 536973 AT-B- 350045	18/12/73 10/07/74 21/05/75 31/12/75 05/03/76 09/01/75 06/07/76 29/01/76 15/10/78 10/05/79