

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 26939

⑮ Procédé de production de composés biaryliques.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 25/18, 2/86, 17/26, 57/30, 59/64.

⑰ Date de dépôt..... 18 décembre 1980.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée : *EUA*, 19 décembre 1979, n° 105.062.

㉒ Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 26-6-1981.

㉓ Déposant : Société dite : THE UPJOHN COMPANY, résidant aux *EUA*.

㉔ Invention de : Thomas Anthony Hylton.

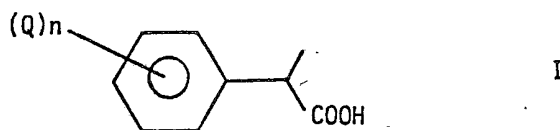
㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Rinuy et Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne un procédé de production d'un grand nombre d'acides 2-arylpropioniques bien connus pour les propriétés thérapeutiques intéressantes, par exemple l'activité anti-inflammatoire, dont ils sont doués.

L'invention propose en conséquence un procédé de production d'un composé choisi dans le groupe de ceux qui répondent à la formule :

10



15

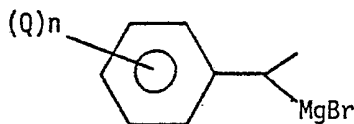
dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 4 et les symboles Q , qui sont égaux ou différents, sont choisis dans la classe comprenant des groupes aralkyle, cycloalkyle, cyclalkyle à substituant alkyle, cycloalcényle, aryle, alkoxy, aralkoxy, cycloalkoxy, aryloxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylthio, arylthio, aryl(dialkoxy)méthyle, aryl-(alkylènedioxy)méthyle, N-alkyl-N-arylamino, trifluorométhyle, du fluor, du chlore, des groupes dialkylamino, pyridyle, pipéridyle, furyle, substitués et non substitués, N-alkyl-morpholino, N-alkylthiamorpholino, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, pyrrolyle, thiényle, deux groupes Q qui forment, pris ensemble, un noyau hétérocyclique ou un groupe Q choisi de manière à former avec un reste :



35

un groupe 9H-carbazol-3-yle ou naphtyle substitué, procédé qui comprend une étape 1) de préparation d'un composé de formule :

5

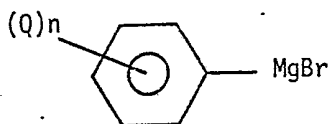


II

10

par réaction d'un composé de formule :

15



III

20

avec l'éthylène en présence d'un catalyseur ; et une étape 2) de carboxylation du composé II préparé dans l'étape 1) pour obtenir le composé I.

En ce qui concerne la substitution par des groupes Q mentionnée ci-dessus, les groupes nommés comprennent par exemple les groupes suivants : des groupes aralkyle, par exemple benzyle ; des groupes cycloalkyle, par exemple de 3 à 7 atomes de carbone, notamment un groupe cyclohexyle ; des groupes cycloalkyle à substituant alkyle, par exemple dont le substituant alkyle est un radical méthyle, éthyle, propyle, butyle (notamment isobutyle), pentyle, hexyle ramifié et heptyle ; des groupes cycloalcényle, par exemple cyclohexényle ; des groupes aryle, par exemple phényle et phényle substitué avec, par exemple, 1 ou 2 radicaux alkyle, alkoxy ou alkylthio, par exemple méthylthio, du fluor ou du chlore ; des groupes alkoxy, par exemple méthoxy, isopropoxy ; des groupes aralkoxy, par exemple benzyloxy ; des groupes cycloalkoxy, par exemple cyclohexyloxy ; des groupes

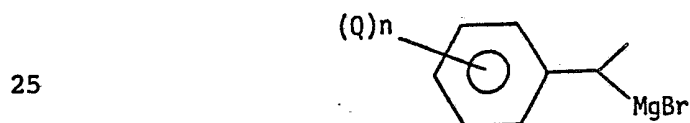
aryloxy, par exemple phénoxy et phénoxy substitué par exemple avec 1 ou 2 atomes de fluor ou de chlore ; des groupes alkylthio, par exemple méthylthio, éthylthio, propylthio et n-butylthio ; des groupes arylthio, par exemple phénylthio ;
 5 des groupes aryl(dialkyloxy)méthyle ou aryl(alkylènedioxy)-méthyle ; des groupes N-alkyl-N-arylamino dont le reste aryle est par exemple un reste phényle ou phényle substitué avec, par exemple, un ou plusieurs atomes de fluor ou de chlore ;
 10 deux groupes Q qui forment ensemble un noyau hétérocyclique, par exemple benzofuryle, indolyle ou un groupe Q choisi de manière qu'il forme en association avec le reste :



15

un groupe 9H-carbazol-3-yle, ou naphtyle, par exemple le groupe 6-méthoxynapht-2-yle.

Il y a lieu de remarquer que l'étape 1) ci-dessus
 20 pour la préparation d'un composé de formule :

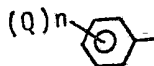


II

30 dans laquelle \underline{n} et Q ont les définitions données ci-dessus, est elle-même nouvelle.

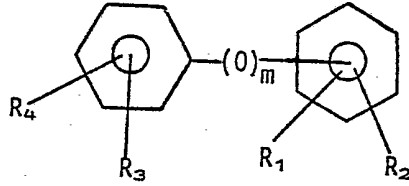
Des composés I appréciés comprennent ceux dans lesquels le groupe :

35



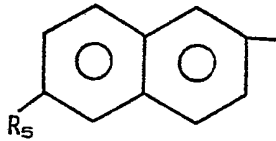
est un groupe de formule :

5



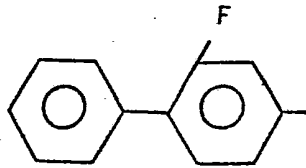
ou

10



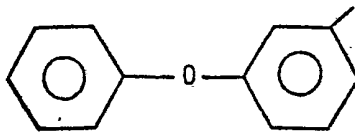
15 dans laquelle m est égal à 0 ou 1 et les symboles R_1 à R_5 peuvent être égaux ou différents et sont choisis entre l'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle, un groupe phényle, un groupe alkoxy, du fluor et du chlore. Lorsque m est égal à 20 2-fluoro-4-biphénylyle qui répond à la formule :

25



30 et lorsque m est égal à 1, le groupe que l'on apprécie particulièrement est le groupe 3-phénoxyphényle de formule :

35

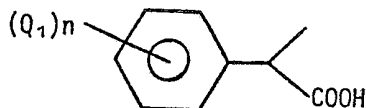


Des composés appréciés de la formule I ci-dessus comprennent aussi les composés dans lesquels le substituant R_5 est un substituant méthoxy ou fluoro.

Comme indiqué ci-dessus, l'étape 1) est elle-même une réaction qui, pour autant que l'on sache, n'a jamais été utilisée antérieurement. L. Farady et collaborateurs font connaître dans "J. Organomet. Chem.," 17, 107-116 (1969) la réaction du bromure de phényl-, méthyl- ou éthylphényl-, mésityl- ou naphthylmagnésium avec l'éthylène en présence de chlorure de nickel anhydre pour obtenir un bromure d' α -phényl-, méthyl- ou éthylphényl-, mésityl- ou naphthyl-éthylmagnésium correspondant. Toutefois, le procédé de production du composé I ou II par insertion d'un groupe éthylène dans les bromures d'arylmagnésium à groupe aryle substitué de formule III de l'invention ci-dessus n'apparaît pas dans cette publication.

Un autre aspect de l'invention réside dans un procédé de production d'un composé de formule :

20

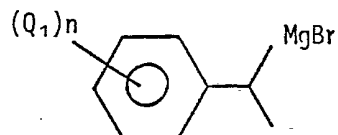


25

dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 4 et les symboles Q_1 sont identiques ou différents et représentent un substituant choisi entre l'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle, alkyle, cycloalkyle substitué ou cycloalcényle substitué, procédé qui comprend une étape A de préparation d'un composé de formule :

35

5

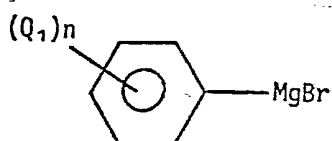


II''

10

par réaction d'un composé de formule :

15



III''

20

avec l'éthylène en présence d'un catalyseur dans un solvant choisi entre le tétrahydrofurane, le tétrahydropyranne ou le 2-méthyltétrahydrofurane et de préférence un co-solvant hydrocarboné et une étape B) de carboxylation du composé II'' préparé dans l'étape A) pour obtenir le composé I''.

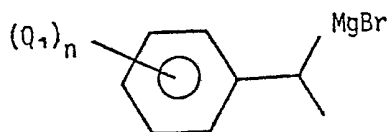
25

La substitution par des groupes Q_1 indiquée ci-dessus comprend des exemples de groupes de même nom que ceux qui ont été indiqués pour Q ci-dessus.

30

Il y a lieu de remarquer que l'étape A) ci-dessus pour la production du composé de formule :

35



II''

implique un perfectionnement inconnu antérieurement à la présente invention, par l'utilisation de solvants particuliers du type d'éthers ou leurs mélanges et de préférence un co-solvant hydrocarboné pour obtenir des rendements exceptionnellement élevés, et cette étape réactionnelle est elle-même nouvelle.

Des exemples de composés I" et II" comprennent ceux dans lesquels le substituant ou l'un des substituants Q_1 est en position 4 et est un groupe alkyle, par exemple isobutyle ; un groupe cycloalkyle, par exemple cyclohexyle ; ou un groupe cyclohexényle. Les composés particulièrement appréciés comprennent ceux dans lesquels Q_1 est un groupe isobutyle en position 4.

La publication de L. Farady et collaborateurs mentionnée ci-dessus décrit l'addition d'éthylène à un bromure de phényl-magnésium ou d'alkylphénylmagnésium en présence de chlorure de nickel anhydre ; toutefois, on vient de découvrir le fait inattendu qu'un rendement très amélioré est obtenu par le procédé de la présente invention lorsqu'on utilise des solvants particuliers du type d'éthers, seuls ou de préférence en association avec un co-solvant hydrocarboné, et le procédé de l'invention se distingue donc de l'enseignement de Farady et collaborateurs.

La carboxylation de réactifs de Grignard comme illustré dans l'étape 2) et dans l'étape B des procédés ci-dessus par carbonatation pour former des acides carboxyliques est un procédé bien connu dans l'art antérieur. Un procédé connu d'intérêt particulier en ce qui concerne l'art antérieur relatif à la présente invention est le procédé décrit par Finkbeiner et collaborateurs dans J. Org. Chem., 27, 3395 (1962), dans lequel du styrène est amené à réagir avec du bromure de propylmagnésium en présence de tétrachlorure de titane pour former du bromure d' α -phénéthylmagnésium que l'on fait réagir avec CO_2 pour obtenir l'acide hydratropique. L. Farady et collaborateurs commentent dans J. of Organometallic Chemistry, 28, 159 (1971) une réaction similaire avec le chlorure de nickel ($NiCl_2$). Toutefois, la réaction particulière de l'éthylène avec un réactif arylique

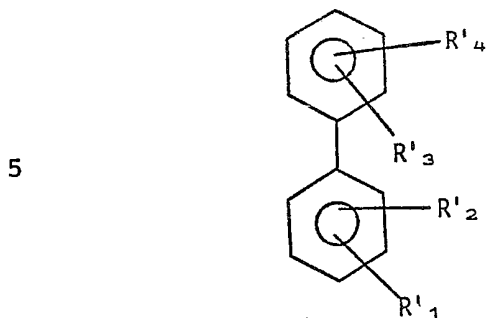
de Grignard III" dans le solvant du type d'un éther ou de préférence avec un co-solvant hydrocarboné de l'invention n'apparaît pas dans cette publication.

5 Sauf spécification contraire, dans les préparations nouvelles décrites ci-après dans le présent mémoire en ce qui concerne des composés aryliques à partir desquels des bromures d'arylmagnésium peuvent être obtenus par des procédés connus, les bromures d'arylmagnésium répondant aux formules III et III" sont disponibles dans le commerce 10 ou peuvent être préparés par divers procédés décrits dans la littérature. Toutefois, les préparations indiquées dans la présente demande pour les composés aryliques précurseurs convenables à partir desquels des bromures d'arylmagnésium III et III" peuvent être obtenus ne sont pas limitatives et 15 on peut donc aussi utiliser tout mode connu de préparation. Par exemple, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 2 452 154 décrit la bromation de composés organiques particulièrement utiles pour la préparation de composés de départ de formule III" de l'invention. L'utilisation d'un mélange de 20 brome ou de chlore dans cette bromation est particulièrement avantageuse.

Lorsque l'acide de formule I ou I" est un acide dont le groupement aryle renferme un groupe fonctionnel qui est lui-même réactif envers le composé de Grignard, il est 25 habituellement nécessaire que ce groupe fonctionnel soit protégé avant que le composé de Grignard ne soit formé. Des groupes protecteurs que l'on peut utiliser sont bien connus dans la pratique. Le groupe protecteur peut être éliminé ultérieurement, par exemple par acidification.

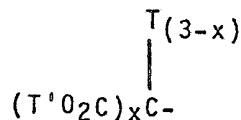
30 Il y a lieu de remarquer que lors de la réaction d'un bromure d'arylmagnésium III ou III" avec l'éthylène en présence d'un catalyseur conforme à l'invention, des acides 2-arylpropioniques sont obtenus dans cette réaction par une synthèse plus économique.

35 En outre, la présente invention propose deux procédés perfectionnés de couplage pour la préparation de composés bi-aryliques de formule :

IV₁

dans laquelle R'₁ et R'₂ sont égaux ou différents et sont choisis entre l'hydrogène, un halogène, un groupe alkoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alkoxy-carbonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe nitro, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle ayant 4 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe cyano et un groupe de formule :

20



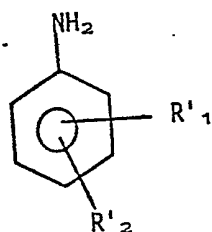
25

dans laquelle X est un nombre entier égal à 1 ou 2 et T est de l'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ; T' est choisi entre un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien deux groupes T' forment ensemble un diester cyclique ; et R'₃ et R'₄ sont égaux ou différents et sont choisis entre l'hydrogène, un groupe hydroxyle, un halogène, un groupe nitro, alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy-carbonyle dont le radical alkoxy comprend 1 à 6 atomes de carbone, aryloxy-carbonyle, phényle, cyano et cycloalkyle ayant 4 à 7 atomes de carbone, procédé qui consiste à coupler un composé de formule :

30

35

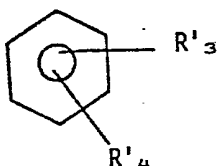
5

V₁

10

avec un composé de formule :

15

VI₁

20

formules dans lesquelles R'₁ à R'₄ ont les définitions données ci-dessus. Entre ces deux réactions perfectionnées de couplage, celle que l'on préfère consiste à faire réagir le composé V₁ avec un nitrite métallique en présence du composé VI₁ et d'un acide dans un milieu aqueux ou non aqueux. On apprécie particulièrement l'addition simultanée du composé V₁ et de l'acide à un mélange de nitrite métallique et du composé VI₁.

Dans le second procédé de couplage de l'invention, un mode perfectionné de préparation du biaryle IV₁ ci-dessus est réalisé dans un procédé qui consiste à coupler le composé V₁ avec le composé VI₁ par addition séparée et simultanée du composé V₁ et d'un nitrite d'alkyle au composé VI₁.

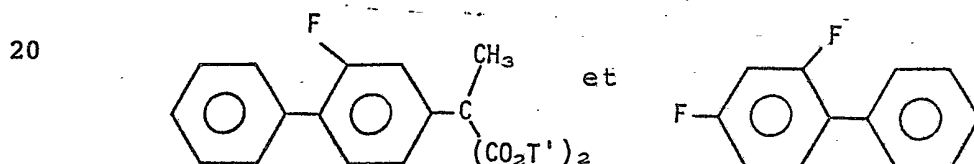
35

Des diesters cycliques comprennent des 2,2-dialkyl-1,3-dioxanne-4,6-diones dont le radical alkyle est limité à 1 à 4 atomes de carbone, la 2,2-diméthyl-1,3-dioxanne-4,6-dione étant préférée.

Les composés relatifs au procédé de couplage décrit ci-dessus ne sont nullement limités à la présence de deux substituants seulement par noyau phényle dans le produit biarylique.

5 Le nitrite alkylique est un composé d'alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle et hexyle et leurs formes isomères.

Des composés avantageux et particulièrement appréciés préparés dans les procédés de couplage comprennent ceux qui sont utilisés pour préparer des composés I et II portant les groupements indiqués à ce propos ci-dessus, tels que les bromures à partir desquels les bromures d'arylmagnésium III peuvent être préparés, par exemple le bromure de 2-fluoro-4-biphénylyle. D'autres composés particulièrement appréciés préparés dans ces composés sont des biaryles qui répondent aux formules :



25

dans lesquelles les groupes T' ont la même définition que ci-dessus.

Les procédés de couplage décrits ci-dessus améliorent de façon inattendue la réaction connue de Gomberg ou de Gomberg-Bachmann décrite par March dans *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, pages 550-551, 1968 (Mcraw-Hill, Inc.). Toutefois, March indique que "les rendements ne sont pas élevés (éventuellement moins de 40 %) à cause des nombreuses réactions secondaires que subissent des sels de diazonium" qui y sont décrits comme composés intermédiaires. Cadogan fait connaître dans "J. Chem. Soc., page 4257 (1962) l'utilisation

30

35

du nitrite de pentyle comme agent de diazotation avec élévation des rendements en les biaryles mentionnés. D'autres références bibliographiques plus récentes, par exemple la demande de brevet hollandais N° 6 500 865 du 26 juillet 5 1975 ; C.A. 64, 5005e (1966) et le brevet des États-Unis d'Amérique N° 3 992 459 font connaître diverses réactions de couplage, basées sur les citations de Gomberg ou de Gomberg-Bachmann ; toutefois, aucune ne suggère les perfectionnements des procédés de la présente invention dans 10 lesquels les rendements en composés biaryliques sont élevés de façon inattendue.

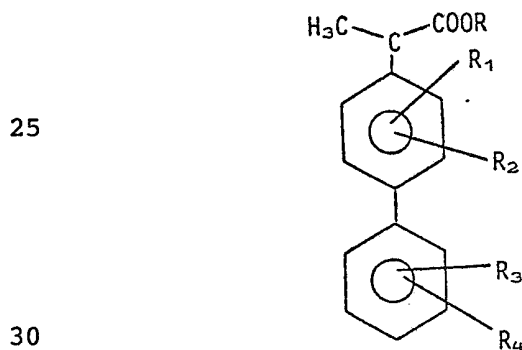
Bien que là encore, les suppositions avancées dans le présent mémoire en ce qui concerne les mécanismes par lesquels ces deux procédés de la présente invention donnent 15 des rendements améliorés ne sont nullement déterminantes, on pense que la formation de sels intermédiaires de diazonium est limitée et que, par conséquent, les réactions secondaires réduisant les rendements dans les procédés de l'art antérieur sont évitées. Cette déduction s'appuie sur la découverte du 20 fait que les procédés de l'invention offrent comme autre avantage qu'aucune précaution n'est nécessaire pour éviter la décomposition explosive des sels de diazonium lors de la préparation et de la manipulation de grandes quantités de mélanges réactionnels. Par conséquent, les procédés de 25 couplage de l'invention offrent des avantages inattendus par rapport aux enseignements de l'art antérieur.

Parmi les acides arylpropioniques qui font l'objet de la présente invention, on mentionne un agent anti-inflammatoire non stéroïdique important appelé flurbiprofène 30 ou acide 2-(2-fluoro-4-biphénylyl)propionique. Pour utiliser les procédés de la présente invention en vue de la préparation de flurbiprofène, la présence de 4-bromo-2-fluoraniline comme matière de départ est nécessaire ; en conséquence, l'invention propose également un procédé 35 perfectionné de préparation de la 4-bromo-2-fluoraniline, qui consiste à faire réagir la 2-fluoroaniline avec un agent de bromation, notamment la dibromantine (1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne) dans un solvant consistant en diméthyl-

formamide ou en diméthylacétamide. La dibromantine dans le diméthylformamide donne de façon inattendue des rendements pratiquement quantitatifs, avec une sélectivité exceptionnellement grande au niveau de la position 4.

5 Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 987 057 montre que la bromation de la 2-fluoraniline est un procédé connu de l'homme de l'art, en citant par exemple J.B. Wommack et collaborateurs, J. Het. Chem., 6, 243 (1969). La première
10 mention de l'utilité de la 4-bromo-2-fluoraniline comme matière de départ apparaît dans K. Kuroda et collaborateurs, Nippon Kagaku Kaishi, 1876 (1973) ; Chem. Abstr., 78, 43571q (1973). Toutefois, ces références ne font aucun cas de la préparation perfectionnée que propose maintenant la présente invention.

15 Compte tenu des préparations nouvelles ci-dessus, un procédé total non suggéré jusqu'à présent par l'art antérieur pour la préparation d'acides arylpropioniques est considéré comme entrant dans le cadre de l'invention. Cela veut dire que la présente invention propose
20 un procédé de préparation d'un composé de formule :



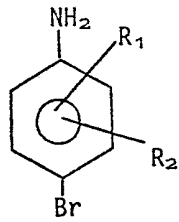
I'

procédé qui consiste :

1) à coupler un composé de formule :

35

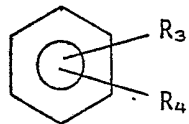
5

V₁'

10

avec un composé de formule :

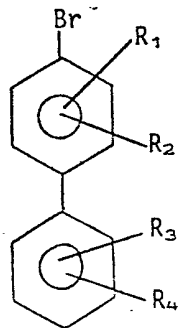
15

VI₁'

20

pour obtenir un composé de formule :

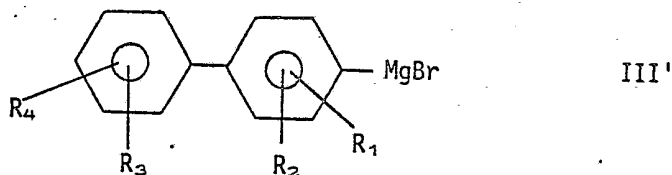
25

IV₁'

30

2) à préparer un composé de formule :

5

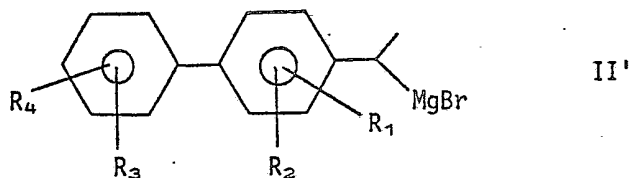


10

à partir du composé obtenu dans l'étape 1) ;

3) à préparer un composé de formule :

15



20

par réaction du composé III' de l'étape 2) avec de l'éthylène en présence d'un catalyseur ; et

25

4) à carboxyler le composé II' pour préparer le composé I',

30

formules dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont tous les définitions données ci-dessus. Par conséquent, la présente invention couvre également des préparations ou des préparations perfectionnées de composés utilisés dans les procédés nouveaux de l'invention pour l'obtention de bromures d'arylmagnésium correspondant aux composés particuliers de Grignard obtenus par la réaction nouvelle avec l'éthylène comme décrit dans le présent mémoire et à partir desquels on obtient des acides arylpropioniques appréciés.

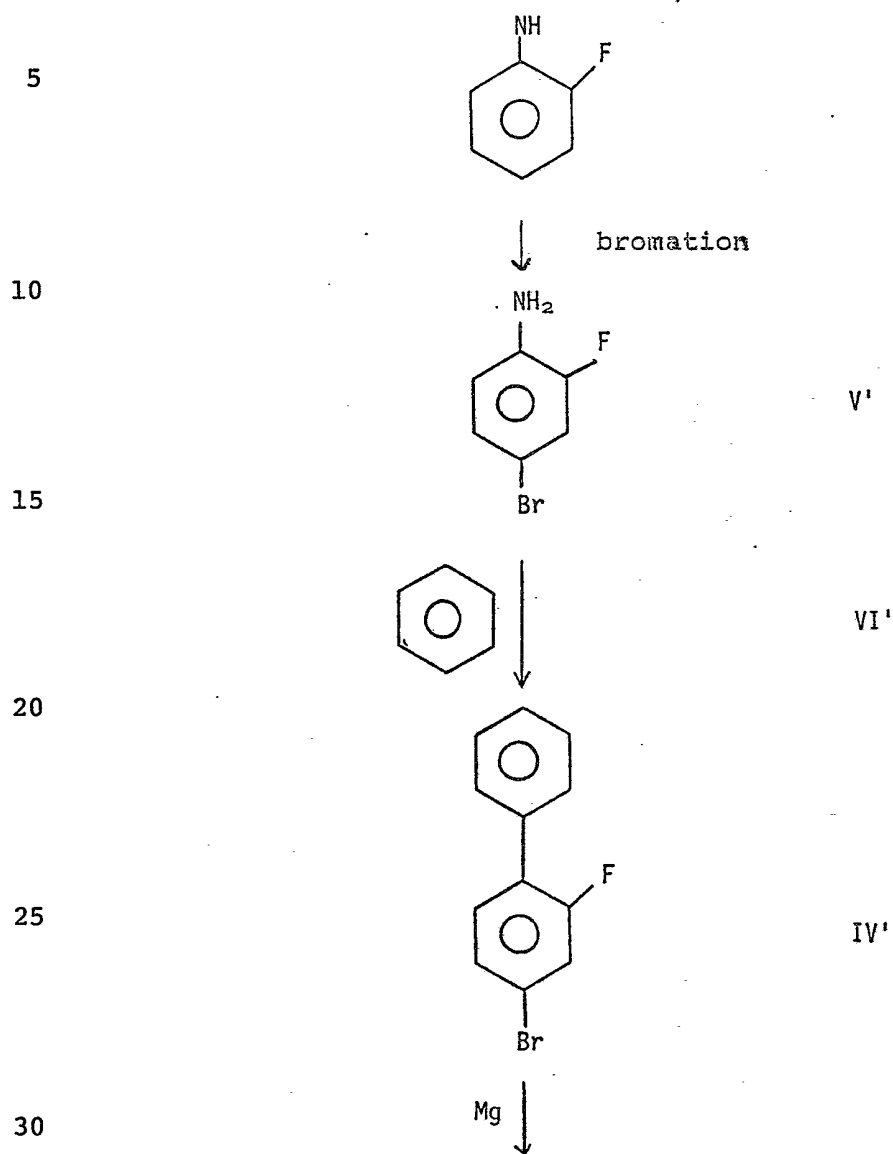
35

Il y a lieu de remarquer que la réaction de couplage de l'étape 1) ci-dessus n'est pas limitée aux conditions opératoires nouvelles de l'invention. Par exemple, des conditions semblables à celles qui sont décrites

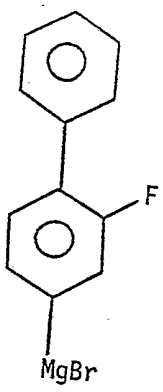
dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 992 459 peuvent être utilisées pour faire réagir des composés V'₁ et VI'₁ ci-dessus. Ces conditions comprennent l'utilisation de cuivre ou d'un sel de cuivre.

5 L'exemple 5 dans lequel la 4-bromo-2-fluoraniline est utilisée à la place du corps réactionnel correspondant, à savoir la 2,4-difluoraniline, offre un intérêt particulier. Toutefois, certains problèmes existent dans la récupération du cuivre et/ou dans son élimination, qui
10 distinguent la préparation par une réaction de couplage du composé IV₁ de l'invention indiqué ci-dessus du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 992 459. Par ailleurs, chacune des réactions de couplage décrite dans le présent mémoire peut encore être modifiée par conduite de la réaction en
15 présence de cuivre.

Un procédé total de ce genre qui produit un composé particulièrement apprécié, comme indiqué ci-dessus, est illustré par le schéma suivant :



5



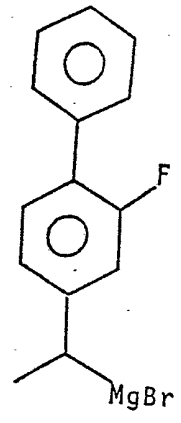
III'

10

éthylène
et catalyseur

↓ étape 1)

15



II'

20

25

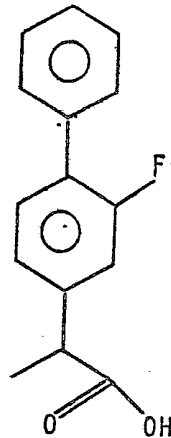
30

étape 2)

↓

5

10

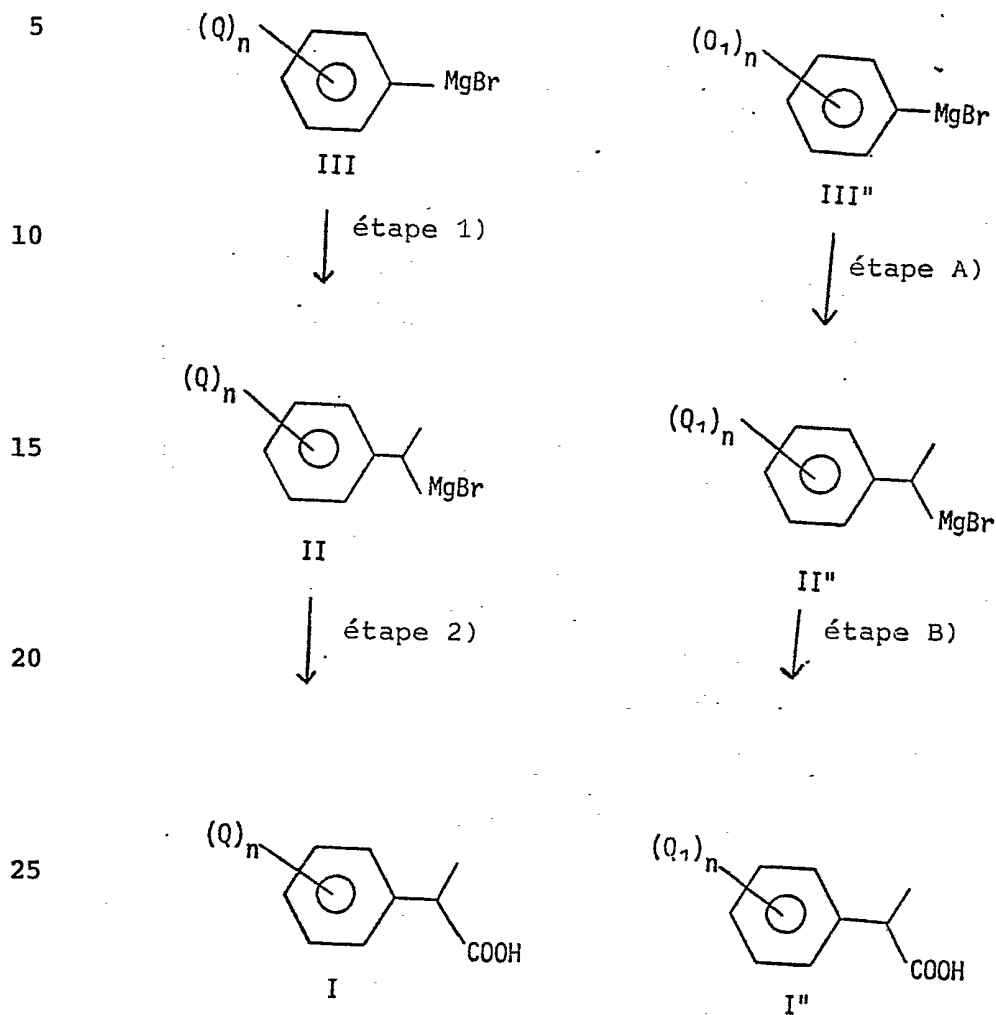
I₁'

15 acide 2-(2-fluoro-4-biphénylyl)propionique (flurbiprofène).

Outre les avantages indiqués ci-dessus à propos de la réaction d'un bromure d'arylmagnésium, notamment du bromure de 2-fluoro-4-biphénylylmagnésium, avec l'éthylène en présence d'un catalyseur et les gains inattendus de rendement pour les nouvelles réactions de couplage décrites ci-dessus, on obtient également un avantage économique appréciable lorsqu'on prépare le flurbiprofène en utilisant la 2-fluoraniline comme matière de départ dans le procédé total de l'invention.

25 Les procédés antérieurs de synthèse ont utilisé des composés 2-amino-biphényliques qui peuvent être mutagéniques. Le procédé de l'invention évite ce type de composé intermédiaire.

30 Le schéma suivant illustre les procédés nouveaux décrits ci-dessus pour la production de composés de formule I ou I" et de formule II ou II" :



Il y a lieu de remarquer que le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 959 364 enseigne un mode d'utilisation d'un bromure d'arylmagnésium semblable aux composés III et III'' de l'invention, également dans un procédé de préparation d'acides arylpropioniques par réaction avec un sel d'acide 2-bromopropionique. Toutefois, la réaction de Grignard décrite dans ce brevet ne donne pas le rendement avantageux de la présente invention et ne permet pas l'utilisation désirée de

corps réactionnels moins coûteux tels qu'on en utilise dans la présente invention.

Les étapes 1 et A dans lesquelles de l'éthylène est amené à réagir avec un réactif de Grignard sont généralement conduites d'une manière classique pour les réactions de Grignard, par exemple dans un milieu anhydre. La réaction est généralement conduite à une température allant de 0° au point d'ébullition du solvant. Toutefois, généralement, on refroidit le mélange constituant le réactif de Grignard à environ -20°C pendant l'addition des corps réactionnels puis on laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante.

Un catalyseur est nécessaire pour conduire la réaction de l'éthylène avec un réactif aryle de Grignard. Il est indiqué que des catalyseurs du type Ziegler-Natta (lorsque les conditions sont modifiées pour inhiber la polymérisation) sont efficaces à ce point de vue. Des sels anhydres de nickel sont particulièrement efficaces dans la réaction désirée. Bien que la plupart des composés de nickel activent la réaction à un certain degré, les sels de nickel que l'on apprécie sont le chlorure de nickel ou le bis(acétylacétonate) de nickel.

On constate en outre qu'une réduction partielle du catalyseur au nickel par un traitement préalable entraîne une amélioration surprenante de l'efficacité du catalyseur au nickel préféré. Un tel catalyseur pré-traité est particulièrement apprécié. Le pré-traitement consiste à ajouter 0 à 5 équivalents molaires d'un composé alkylique d'aluminium, par exemple le triisobutylaluminium, le chlorure ou bromure de diéthylaluminium, le triéthylaluminium, le dichlorure d'éthylaluminium au sel de nickel dans un solvant consistant en éther ou en tétrahydrofurane dans une atmosphère inerte pendant 0,5 à 3 heures. Des conditions efficaces pour le traitement préalable impliquent également la réaction de deux équivalents molaires d'hydruure de diisobutylaluminium avec du bis(acétylacétonate) de nickel anhydre à une température de -30 à 0°C, notamment dans la réaction de l'étape 1) ci-dessus.

Les rendements sont grandement améliorés dans les étapes 1 et A par l'élimination sous vide de l'éthylène gazeux après absorption d'éthylène dans le mélange de Grignard. L'absorption est effectuée par saturation du mélange réactif avec le gaz sous pression de 3 à $4 \cdot 10^5$ Pa sous agitation énergique par secousses ou par rotation, et elle est achevée lorsque le mélange réactionnel ne présente plus d'absorption d'éthylène.

De même, les rendements sont influencés avantageusement dans les deux étapes 1 et A par l'addition de bromure d'éthylmagnésium au mélange réactionnel comme décrit ci-dessus, également après que le mélange ne présente plus d'autre absorption d'éthylène.

On constate dans l'étape 1 que l'absorption d'éthylène a lieu dans un solvant du type d'un éther tel que l'éther de di-n-butyle ou l'éther de diéthyle, de préférence ce dernier. En revanche, il n'y a essentiellement pas de réaction dans un mélange réactionnel dont le solvant consiste en tétrahydrofurane, dichlorométhylène, 1,2-diméthoxyéthane ou un mélange de quantités équivalentes d'éther de diéthyle et de toluène.

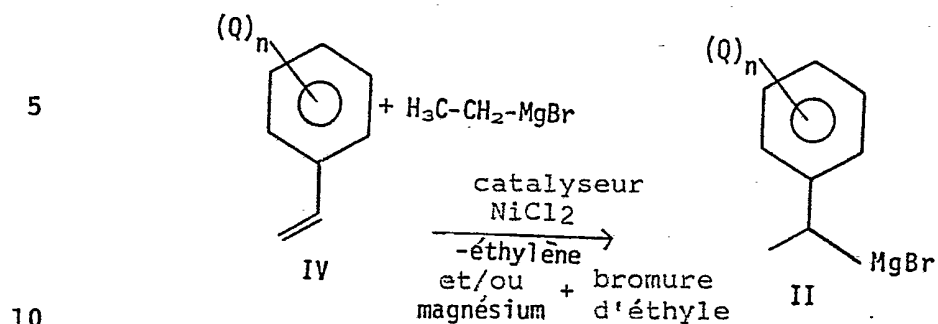
Au contraire, on constate que dans l'étape A, l'absorption d'éthylène donne de façon inattendue un rendement élevé dans un solvant du type d'un éther tel que le tétrahydrofurane, le tétrahydropyranne, le 2-méthyl-tétrahydrofurane, leurs mélanges ou de préférence l'un de ces éthers en association avec un co-solvant hydrocarboné tel que le toluène ou l'hexane. Dans cette réaction, on n'obtient par contre que des rendements négligeables dans l'éther de diéthyle, le dioxane, le 2,5-diméthyl-tétrahydrofurane, l'éther de di-n-butyle, le diglyme, l'éther de n-butyle et d'éthyle, l'éther de n-butyle et de méthyle, le diméthoxyméthane, le 2-méthyltétrahydrofurane ou le 4-méthyl-dioxolane. Etant donné que le 2-méthyl-tétrahydrofurane coûte plus cher, le composant du type éther du système de solvants que l'on apprécie pour cette réaction est le tétrahydrofurane.

Toutefois, on remarque en particulier que l'utilisation du co-solvant hydrocarboné tel que le toluène ou l'hexane réduit avantageusement la formation de sous-produits indésirables dans la réaction de l'étape A. Des rapports efficaces de l'éther à l'hydrocarbure dans un mélange d'un solvant et d'un co-solvant vont de 1:1 à 1:0. L'utilisation du co-solvant hydrocarboné dans l'étape A offre un avantage inattendu, par réduction de la formation de dimères, en ce qui concerne le rendement en le produit II" désiré et on l'utilise de préférence dans un rapport en volume de 1:1 à 3,5:2, notamment de 1:1.

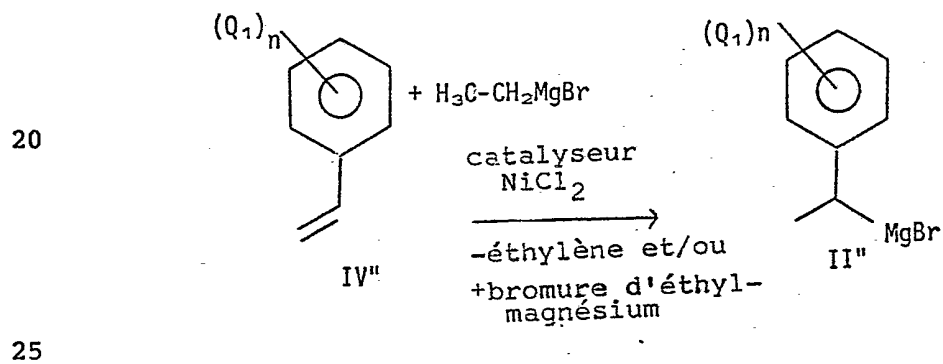
On peut conduire des réactions semblables à celles qui ont été décrites ci-dessus, dans lesquelles le bromure dans les composés III et III" est remplacé par le radical chloro ou iodo équivalent. Des conditions similaires sont utilisées avec des modifications convenables selon que les corps réactionnels et les produits II et II" correspondants sont carboxylés, acidifiés et recueillis sous forme de composés I et I", de la manière qui est décrite dans ce qui suit.

Le mélange résultant de l'étape 1 ou de l'étape A est refroidi, en vue de la carboxylation dans l'étape 2 ou respectivement dans l'étape B, à une température comprise entre +10 et -30°C. Il est ensuite traité avec de l'anhydride carbonique (CO₂) gazeux anhydre puis acidifié par exemple à l'acide chlorhydrique. La phase organique résultante est extraite à l'eau et avec des solutions alcalines douces, par exemple du bicarbonate de sodium ou de potassium. Les composés I ou I" sont isolés et purifiés des extraits aqueux rassemblés venant des étapes 2) ou B correspondantes indiquées ci-dessus par des opérations classiques, par exemple des extractions, des évaporations, des distillations, des cristallisations ou une chromatographie.

Il y a également lieu de remarquer qu'un composé IV ou IV" analogue au styrène peut être amené à réagir avec un bromure d'éthylmagnésium dans les conditions optimales correspondantes décrites dans ce qui précède pour obtenir le réactif de Grignard angulaire désiré de formules II et II" suivantes :



15 ou



30 dans lesquelles n , Q et Q_1 ont tous les définitions données ci-dessus.

35 Bien que Finkbeiner et collaborateurs (voir ci-dessus) révèlent un échange d'oléfines, par exemple le styrène avec un réactif de Grignard, ils n'enseignent pas le nouveau procédé de l'invention tel qu'illustré ci-dessus, qui fait réagir des composés IV et IV'' avec le bromure d'éthylmagnésium en présence du catalyseur au nickel.

Il est reconnu que cette réaction de composés IV et IV'' avec le bromure d'éthylmagnésium en présence d'un

catalyseur est généralement conduite dans les conditions décrites pour les étapes respectives 1 et A ci-dessus.

Les conditions améliorées des réactions de couplage de l'invention, comme indiqué ci-dessus à propos de la préparation du composé IV, sont définies d'une manière générale dans ce qui suit.

Premièrement, la forme de réalisation préférée des réactions de couplage est la suivante : une solution benzénique du composé V_1 est ajoutée en même temps qu'un acide à un mélange non aqueux de composé VI_1 en excès et de nitrite de sodium ou de potassium solide. A titre de variante, une solution benzénique de composé V_1 est ajoutée en même temps qu'un acide à un mélange de composé VI_1 en excès et de nitrite de sodium ou de potassium en solution aqueuse. Le rapport de la quantité du composé V_1 à la quantité du composé VI_1 va de 5:10 à 1:10. L'acide peut être un acide minéral tel que l'acide sulfurique ou un acide organique tel que l'acide benzoïque, l'acide chloracétique, l'acide dichloracétique, l'acide trichloracétique, l'acide méthanesulfonique ou l'acide acétique. La température du mélange réactionnel est maintenue entre 25°C et la température d'ébullition du mélange. On préfère les températures qui se trouvent vers l'extrémité supérieure de la plage. Les quantités molaires d'acide et de nitrite de sodium ou de potassium relativement à la quantité de composé V_1 se situent chacune dans la plage d'un facteur 1 à 4 et elles sont de préférence égales à un facteur 2,5. Dans une forme de réalisation particulièrement appréciée, le composé V_1 et de l'acide acétique sont ajoutés goutte à goutte à un mélange de nitrite métallique aqueux ou non aqueux dans le composé VI_1 . Une agitation de 2 à 18 heures après la fin de l'addition aux températures appréciées de réaction est avantageuse. Le produit IV_1 est isolé par refroidissement du mélange réactionnel, lavage, évaporation, distillation ou par d'autres opérations classiques. Un traitement particulièrement simple et apprécié comprend une évaporation et une extraction à l'hexane et un lavage à l'acide sulfurique à 85 %. On obtient le produit IV_1 brut et une purification

subséquentes peut ne pas être nécessaire lorsque le produit est destiné à être utilisé dans la préparation du bromure d'arylmagnésium III qui doit réagir dans les procédés nouveaux de l'invention. Par ailleurs, des composés nitrés peuvent être des sous-produits de la réaction, et il est donc 5
avantageux de réduire le mélange réactionnel par addition de mélanges de fer et d'acide acétique ou par addition de dithionite de sodium, ce qui transforme ces sous-produits en amines, si bien que ces dernières peuvent être éliminées du 10
produit par simple lavage avec un acide. Les conditions de réduction de composés nitrés sont semblables à celles qui ont été indiquées par S. R. Faudler et collaborateurs dans "Organic Functional Group Preparations", Volume 1, Academic Press, New York, 1968, page 339.

15 Si la réaction de couplage est conduite dans des conditions non aqueuses avec un nitrite métallique solide, il est également avantageux d'ajouter une matière absorbant l'eau, par exemple du sulfate de magnésium anhydre, du gel de silice ou le produit de marque déposée "Celite". En outre, 20
l'utilisation de nitrite de potassium au lieu de nitrite de sodium dans la réaction donne un meilleur rendement et compte donc parmi les conditions préférées pour la conduite de la réaction de couplage dans des conditions anhydres.

En plus des acides mentionnés ci-dessus pouvant 25
être utilisés dans cette réaction, on observe que la présence d'acide fluorhydrique ou d'acide fluoborique est efficace dans le mélange réactionnel aqueux à deux phases. Toutefois, l'acide fluoborique (HBF_4) donne un rendement particulièrement élevé et inattendu. Si l'on utilise de l'acide 30
sulfurique, on donne la préférence à une solution à 10 %.

Dans la préparation du composé 4-bromo-2- 35
fluorobiphénylique IV particulièrement apprécié, destiné à être utilisé dans des réactions subséquentes conformément aux procédés nouveaux décrits dans le présent mémoire, la température de la réaction de couplage va de 25 à 80°C et elle est de préférence égale à 60°C.

La réaction de couplage, en variante, également indiquée ci-dessus, utilise des nitrites d'alkyle au lieu de

nitrites de sodium et elle est conduite en l'absence d'eau. Dans cette réaction, une solution du composé V_1 dans du benzène en excès est amenée à réagir avec un nitrite d'alkyle tel que le nitrite d'isoamyle en présence du composé VI_1 à une température de 20 à 80°C pendant une période de 5 à 20 heures. De préférence, dans cette forme de réalisation de l'invention, du nitrite d'isoamyle et une solution du composé V_1 dans le benzène sont ajoutés chacun goutte à goutte, séparément mais simultanément en une période d'environ 20 heures à une quantité en excès du composé VI_1 en même que la température est maintenue dans la plage allant de 25°C au point d'ébullition du solvant, de préférence à environ 65°C. Le produit IV_1 est traité avec un agent réducteur et isolé d'une manière analogue au mode opératoire indiqué ci-dessus pour la réaction de couplage préférée utilisant un nitrite métallique.

Finalement, comme indiqué dans ce qui précède, chacune des réactions de couplage décrites dans le présent mémoire peut encore être modifiée par conduite de la réaction en présence de cuivre. Par exemple, on apprécie particulièrement l'utilisation du milieu non aqueux avec du nitrite de sodium ou de potassium décrit dans le présent mémoire, en présence de cuivre. Le cuivre peut être sous la forme de cuivre en poudre ou d'un sel de cuivre. Toutefois, si l'on choisit le cuivre en poudre, on choisit d'utiliser des conditions réactionnelles qui assurent une préparation du sel de cuivre in situ, au moment opportun. L'art antérieur n'enseigne pas l'ensemble de conditions que l'on rencontre dans la présente invention, avec l'utilisation de nitrite de sodium ou de potassium solide dans un milieu acide non aqueux contenant également du cuivre. Par conséquent, cette réaction de couplage particulière est elle-même nouvelle.

La bromation de 2-fluoraniline décrite ci-dessus est en général conduite par addition goutte à goutte d'une solution d'agent de bromation à une solution de 2-fluoraniline dans les conditions définies par J.B. Wommack et collaborateurs dans J. Het. Chem., 6, 243 (1969) (voir ci-dessus). Des températures de 0 à -50°C, de préférence de -23

à -34°C sont nécessaires pour obtenir la bromation sélective en position 4 avec la formation minimale d'un produit dibromé. L'agent de bromation et le solvant dans la bromation de 2-fluoraniline en vue de l'utilisation dans les nouveaux
5 procédés de l'invention, peuvent être choisis parmi ceux qui sont connus dans l'art antérieur. Toutefois, les agents de bromation que l'on préfère sont des N-bromamides ou des N-bromimides, la dibromantine mentionnée ci-dessus étant particulièrement appréciée. On a constaté que les solvants
10 avantageux comprennent le diméthylformamide (DMF) et le diméthylacétamide, le DMF étant particulièrement apprécié. Ces solvants avantageux donnent de très bons rendements et une très haute sélectivité de la bromation en position 4 et, en conséquence, leur utilisation constitue un perfectionnement
15 par rapport à l'art antérieur. On peut utiliser divers autres solvants tels que le formamide, le N-méthylformamide, le dioxanne, le diglyme dans le chlorure d'éthylène ou le benzène. L'utilisation de benzène offre l'avantage que le mélange réactionnel peut être utilisé dans la réaction de
20 couplage décrite dans le présent mémoire sans autre purification. Une autre variante avantageuse possible est la préparation in situ de l'agent de bromation, à savoir le N-bromacétamide, dans le diméthylformamide.

Les solvants particulièrement appréciés indiqués
25 ci-dessus offrent également les avantages indiqués dans des chlorations correspondantes connues de la 2-fluoraniline.

La 4-bromo-2-fluoraniline produite peut être isolée du mélange réactionnel par des opérations classiques, par exemple extraction, chromatographie, distillation et
30 des associations de ces opérations.

Toutes les températures sont exprimées en degrés centigrade.

Les exemples suivants illustrent chaque aspect nouveau de l'invention et illustrent en même temps un procédé
35 total permettant de préparer l'acide 2-(2-fluoro-4-biphénylyl)propionique qui compte parmi les composés particulièrement appréciés de l'invention. Toutefois, ces exemples ne doivent pas être considérés comme limitatifs en

ce qui concerne l'utilisation de toute opération particulière des procédés de l'invention.

EXEMPLE 1

5 Acide 2-(2-fluoro-4-biphénylyl)propionique I'.

A. 4-Bromo-2-fluoro-aniline V'.

On ajoute 37,5 ml de DMF à 36,5 g (0,125 mole, sur la base d'un titre de 97,7 %) de 1,3-dibromo-5,5-diméthyl-hydantoïne ("dibromantine") sous atmosphère d'azote
10 dans une ampoule à brome. On agite le mélange jusqu'à ce que les matières solides se dissolvent, puis on ajoute goutte à goutte la solution jaune clair en 55 minutes à une solution de 24,1 ml (0,250 mole) de 2-fluoraniline dans 30 ml de DMF que l'on maintient entre -34 et -23° avec un bain de neige
15 carbonique et d'acétone. On rince l'ampoule à brome avec 5 ml de chlorure de méthylène que l'on ajoute également au mélange réactionnel. On verse ce dernier dans une ampoule à brome contenant 27 ml de chlorure de méthylène, 128 ml d'heptane, 11 g de NaOH à 50 % et 120 ml d'eau. Après la séparation des
20 phases, on extrait la phase aqueuse avec 50 ml de chlorure de méthylène à 20 % dans l'heptane et après avoir rassemblé les extraits organiques, on les lave avec trois fois 100 ml d'eau. L'évaporation de la solution organique jusqu'à poids constant donne 46,4 g (98 % de la théorie) d'une huile.
25 L'analyse par chromatographie en phases gazeuse et liquide indique les rendements chimiques suivants : 4-bromo-2-fluoraniline, 94 % ; 2-fluoraniline, 0,2 % ; 2-bromo-6-fluoraniline, 0,3 % ; 4,6-dibromo-2-fluoraniline, 0 %.

Au lieu de dibromantine, on peut utiliser des N-bromamides ou -imides tels que le N-bromacétamide ou le N-bromosuccinimide ainsi que d'autres agents de bromation. On
30 donne la préférence à la dibromantine.

B. 4-Bromo-2-fluorobiphényle IV'.

1) Procédé au nitrite de sodium en présence
35 d'eau.

On ajoute goutte à goutte en 7 heures une solution de 96 g (0,50 mole) de 4-bromo-2-fluoraniline brute et de 60,0 g (1,0 mole) d'acide acétique cristallisable dans

100 ml de benzène à un mélange de 69,0 g (1,0 mole) de nitrite de sodium, 69 ml d'eau et 700 ml de benzène, maintenu à 65°C. On maintient ensuite le mélange sous agitation à 65°C pendant environ 12 heures sous une atmosphère d'azote. Le
5 mélange refroidi est lavé deux fois avec 400 ml d'acide chlorhydrique 1N puis chauffé au reflux pendant environ 13 heures avec 20 g (0,36 mole) de fer en poudre, 250 ml de méthanol et 150 ml (1,8 mole) d'acide chlorhydrique concentré. La solution résultante est refroidie et la phase
10 benzénique est lavée avec 490 ml d'eau et évaporée à 40°C/5,33.10³ Pa. L'huile foncée résultante est distillée sous pression de 1,33.10³ Pa en donnant 64,6 g (51,5 %) de 4-bromo-2-fluorobiphényle comme distillat entier de point d'ébullition principalement compris entre environ 132 et
15 environ 141°C/1,07.10³ Pa. Le produit cristallise en présence d'un germe.

Des modifications apportées au procédé au nitrite de sodium pour la préparation du 4-bromo-2-fluorobiphényle IV₁ donnent les résultats correspondants, comme
20 indiqué sur le tableau I suivant.

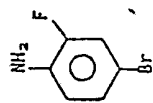


TABLEAU I

Ex.	NaNO ₂ ①		H ₂ O	Acide	Temp.	Durée d'ad- dition, h	Rende- ment	Autres
	mmoles	/NO ₂ ②						
1)a	50	125 ①	6,9	105 (acétique)	60	3	55	-
1)b	50	125 ①	6,9	105 (benzoïque)	60	2	52	-
1)c	50	125 ①	6,9	100 (dichlor- acétique)	60	3	53	-
1)d	50	125 ①	néant	105 (acétique)	60	3,5	53	-
1)e	50	125 ①	6,9	100 (méthane- sulfonique)	60	2	53	72 MgSO ₄ anhydre
1)f	50	125 ②	néant	100 (acétique)	60	3	59	72 MgSO ₄ anhydre
1)g	50	125 ①	6,9	100 (BF ₄ H)	60	2	61	-
1)h	50	100	6,9	40 (10% H ₂ SO ₄)	70	2,5	55	-
1)i	50	79 ①	néant	152 (trichlor- acétique)	5 à 13	0,5	82	15 Cu en poudre et 83 MgSO ₄ anhydre

2) Procédé au nitrite d'isoamyle

On ajoute goutte à goutte séparément et simultanément en une période d'environ 20 heures des solutions de 375 ml (325 g, 2,8 moles) de nitrite d'isoamyle et de 378 g (2,0 moles) de 4-bromo-2-fluoraniline brute dans 250 ml de benzène à 3500 ml de benzène maintenus sous agitation énergique en atmosphère d'azote dans un bain-marie à 65°C. On maintient le mélange pendant environ 18 heures à 65°C puis on le refroidit, on le lave deux fois avec 250 ml d'eau et on l'évapore. Le résidu huileux de couleur foncée est dissous dans 750 ml de méthanol et 450 ml d'acide chlorhydrique concentré, et il est traité avec 138 g (2,1 moles) de zinc granulaire ajouté par petites portions en une période d'environ 6 heures. Pour achever cette "purification par réduction", on traite la solution avec 54 g (1,0 mole) de fine limaille de fer en une demi-heure. La couleur du mélange est visiblement plus claire au bout d'une heure. La solution est diluée avec un litre d'eau et un litre de Skellysolve B (hexanes) et les liquides sont séparés par décantation des métaux restants. La phase aqueuse est extraite deux fois avec un litre de Skellysolve B (hexanes) puis un litre d'eau, un litre de NaOH 1N et un litre d'eau. On fait ensuite passer la solution sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore pour obtenir 389 g de 4-bromo-2-fluorobiphényle.

Ce produit est distillé sous vide en donnant une fraction de 282 g (56 %) de 2-fluoro-4-bromobiphényle bouillant à 137-155°C/1,466 kPa, qui cristallise au repos.

Des modifications apportées au procédé au nitrite d'alkyle pour la préparation de 4-bromo-2-fluorobiphényle IV₁ donnent les résultats correspondants indiqués sur le tableau II suivant.

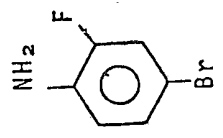


TABLEAU II

Ex.	Nitrite d'iso-amylole, mmoles	H ₂ O ml	Acide mmoles	Temp. °C	Durée d'addition, h	Rendement %	Autres mmoles
2)a	79	néant	76 (trichloro-acétique)	3 à 18	3/4	87	15 Cu en poudre anhydre, 83 MgSO ₄
2)b	79	néant	76 (trichloro-acétique)	3 à 18	3/4	88	15 Cu en poudre, pas de MgSO ₄

33

C. Acide 2-(2-fluoro-4-biphényl)-
propionique I'.

5 Toutes les opérations sont conduites sous
atmosphère d'azote ou sous atmosphère de $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ dans un
appareillage sec.

On ajoute goutte à goutte 15,6 g (0,083 mole) de
1,2-dibrométhane à 12,2 g (0,50 atome-gramme) de magnésium
10 dans 100 ml d'éther anhydre. Lorsque le mélange réactionnel
cesse de refluer, on ajoute goutte à goutte en deux heures
une solution de 104,4 g (0,416 mole) de 4-bromo-2-fluoro-
biphényle distillé dans 300 ml d'éther. On fait ensuite
15 refluer le mélange pendant une heure pour achever la prépara-
tion du réactif de Grignard. On refroidit le mélange à -20°C ,
on le sature d'éthylène gazeux et on y ajoute 1,08 g
(8,5 mmoles) de chlorure de nickel (NiCl_2) anhydre et on
laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante
20 sous une atmosphère d'éthylène gazeux sous pression de 0,3 à
0,4 MPa sous agitation énergique par secousses ou au moyen
d'un agitateur rotatif. Après avoir maintenu le mélange
pendant 0,5 à 2 heures à la température ambiante (une chroma-
tographie en phases gazeuse et liquide montre qu'il n'y a plus
de changement), l'éthylène en excès est correctement chassé
25 du système par une alternance de cycles (2 à 6) d'établisse-
ment d'un vide de 33,9 kPa sous agitation énergique par
secousses ou par rotation. Le mélange est ensuite refroidi à
 -10°C et traité avec de l'anhydride carbonique gazeux jusqu'à
ce qu'il n'y ait plus de réaction exothermique. On laisse le
30 mélange se réchauffer à la température ambiante et on
l'acidifie avec 150 ml d'acide chlorhydrique 6N. On lave la
phase organique deux fois avec 100 ml d'eau et on l'extrait
avec 4 portions de 100 ml de solution de bicarbonate de
potassium 1N. Les extraits aqueux rassemblés sont lavés
35 quatre fois avec 50 ml de chlorure de méthylène puis
acidifiés avec 40 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le
produit est extrait deux fois avec 50 ml de chlorure de
méthylène que l'on fait passer sur du sulfate anhydre de
sodium et que l'on évapore pour obtenir l'acide 2-(2-fluoro-
4-biphénylyl)propionique I' (flurbiprofène) brut cristallin

en un rendement de 50 à 80 % sur la base du biphenyle de départ.

On fait recristalliser plusieurs fois la matière dans quatre fois son poids (en ml) d'acétate d'éthyle à 10-25 % dans du Skellysolve B (hexanes) (ou dans l'heptane) en utilisant 5 % en poids de carbone activé Pittsburgh pour la décoloration dans la dernière cristallisation, de manière à obtenir le flurbiprofène en un rendement de 34 à 54 % sur la base du biphenyle, de point de fusion égal à 110-114°C.

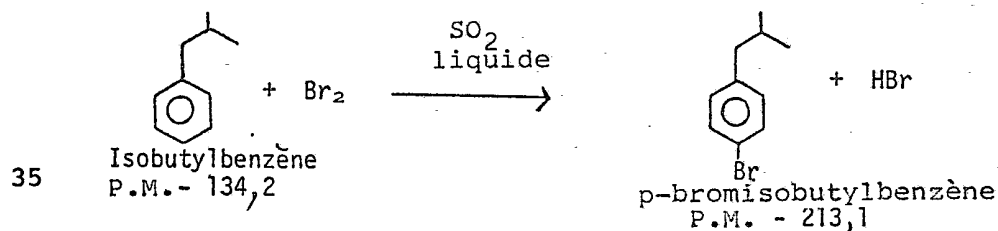
Dans une mise en oeuvre appréciée, le catalyseur mixte pour la réaction ci-dessus, sur une base de 60 mmoles, est préparé par addition goutte à goutte de 0,83 ml (1,2 mmole) d'une solution à 25 % de triéthylaluminium dans l'hexane à une suspension de 164 mg (0,60 mmole) de bis(acétylacétonate) de nickel anhydre dans 2 ml d'éther de diéthyle anhydre dans un bain à une température de -14 à -35° sous une atmosphère d'azote ou d'éthylène. On agite le mélange à la même température pendant deux heures, puis on l'ajoute à la solution de réactif arylque de Grignard à -20°, comme décrit ci-dessus. L'absorption d'éthylène dans cet essai est aussi rapide que dans l'essai dans lequel on utilise 3 moles % de chlorure de nickel, qui n'est pas traité avant la réduction à l'alkylaluminium. Le rendement en flurbiprofène, déterminé par une méthode de chromatographie en phases gazeuse et liquide, est de 82 % sur base chimique.

EXEMPLE 2

Acide 2-(4-isobutylphényl)propionique I''

A. p-Bromisobutylbenzène

30



Variante sans catalyseur

On ajoute en 13 minutes 95,9 g (0,60 mole) de brome liquide à une solution de 67,1 g (0,50 mole) d'isobutylbenzène dans 125 ml d'anhydride sulfureux liquide sous une atmosphère d'azote, refroidi à -32° (bain à -45°). On maintient le mélange à environ -33°C pendant une heure, puis on le traite avec 25 ml d'eau et on le laisse se réchauffer à la température ambiante, période pendant laquelle de l'anhydride sulfureux et du bromure d'hydrogène formé comme sous-produit sont évaporés. La phase organique résultante est séparée de la phase aqueuse de faible volume. La phase aqueuse est diluée avec 75 ml d'eau et extraite au chlorure de méthylène. L'extrait chlorométhylénique est réuni avec la phase organique initiale et le mélange est lavé avec 25 ml de solution à 20 % d'hydroxyde de sodium et deux fois avec une solution de chlorure de sodium à demi saturée. La solution organique est déshydratée sur du chlorure de calcium anhydre puis concentrée sous vide en donnant 107,5 g d'une huile de couleur jaune clair.

L'analyse du produit par chromatographie en phases gazeuse et liquide indique la présence de 1,4 % d'isobutylbenzène de départ de 5,1 % de o-bromisobutylbenzène et de 94,0 % de p-bromisobutylbenzène. Cela représente un rendement (% de la théorie) de 5 % de o-bromisobutylbenzène et 95 % de p-bromisobutylbenzène.

Variante b utilisant du fer en poudre comme catalyseur.

Cet essai ressemble beaucoup à la réaction non catalysée, à la différence que la réaction est conduite à une température de -50 à -60°C après la formation préalable du catalyseur à -7° .

On ajoute 2 ml de brome à une suspension de 1,39 g (0,025 atome-gramme) de fer en poudre dans 125 ml d'anhydride sulfureux liquide maintenu à -7°C . Au bout d'une demi-heure à -7° , on refroidit le mélange à -66° et on ajoute l'isobutylbenzène (67,1 g, 0,5 mole). On maintient le mélange réactionnel entre -52 et -60° pendant l'addition du reste d'un total de 101,9 g (0,64 mole) de brome en une période de

6,5 minutes. On maintient le mélange entre -53 et -57° pendant 50 minutes puis on y ajoute 49 ml d'eau et on le traite essentiellement de la manière décrite dans l'essai A ci-dessus. Le rendement brut est de 106,7 g, titrant 0,16 g
5 d'isobutylbenzène, 5,9 g d'ortho-bromisobutylbenzène et 91,3 g de para-bromisobutylbenzène. Cela représente un rendement de 6 % de o-bromisobutylbenzène et de 93 % de p-bromisobutylbenzène.

La principale différence entre cet essai et
10 l'essai précédent est la vitesse de bromation à basse température. L'analyse par chromatographie en phases gazeuse et liquide des mélanges réactionnels révèle la présence d'environ 5 % de matière de départ après une heure de réaction à -33° dans la réaction précédente, mais de 0,3 %
15 seulement après une heure à -57° dans la présente réaction, ce qui indique que le bromure ferrique préalablement formé accélère la bromation aux basses températures.

Varante c utilisant le trichlorure d'antimoine comme
20 catalyseur

Un mélange de 20 ml d'anhydride sulfureux liquide, 149 mg de trichlorure d'antimoine et 0,52 ml (1,52 g, 9,5 mmoles) de brome à -30°C est refroidi à -72° (quelques matières solides) et traité en moins de trois secondes avec
25 1,57 ml (10,0 mmoles) d'isobutylbenzène. Le mélange, qui contient des quantités considérables de matières solides, est agité entre -69 et -72° pendant 70 minutes et à ce stade le mélange réactionnel est désactivé avec 1,2 g (10,9 mmoles) de résorcinol. Le mélange est ensuite réchauffé à la température
30 ambiante (évaporation de l'anhydride sulfureux) et le produit est extrait à l'hexane. La solution dans l'hexane est lavée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et de l'eau, déshydratée sur du sulfate anhydre de sodium et diluée à un volume de 100 ml avec de l'hexane en vue de l'analyse par
35 chromatographie en phases gazeuse et liquide. D'après les analyses, les rendements sont de 16 % d'isobutylbenzène, 4 % de o-bromisobutylbenzène et 79 % de p-bromisobutylbenzène.

Cet essai et les deux essais suivants sont des essais compétitifs, conduits en vue de déterminer les vitesses relatives de réaction à 70° en une période de 65 à 70 minutes. Les mélanges réactionnels sont désactivés par addition de résorcinol, qui réagit presque instantanément avec le brome restant. Un essai témoin sans catalyseur donne 22 % d'isobutylbenzène, 2 % d'ortho-bromisobutylbenzène et 74 % de para-bromisobutylbenzène. Le taux élevé de conversion dans le présent essai indique que le trichlorure d'antimoine élève la vitesse de réaction.

Variante d utilisant le chlorure de brome comme agent de bromation

On condense du chlorure de brome (Dow, 1,12 g, 9,7 mmoles) dans un tube refroidi à la neige carbonique, puis on le dilue avec 20 ml d'anhydride sulfureux liquide et on refroidit la solution résultante à -72°. On ajoute 1,57 ml (10,0 mmoles) d'isobutylbenzène et on agite le mélange résultant à -70° pendant 65 minutes avant de le désactiver avec 1,2 g (10,9 mmoles) de résorcinol. Le traitement et l'analyse effectués comme décrit ci-dessus montrent la présence de 8 % d'isobutylbenzène, 6 % d'ortho-bromisobutylbenzène et 83 % de para-bromisobutylbenzène. Ce résultat indique que la bromation au chlorure de brome est plus rapide qu'avec le brome moléculaire, et que le degré de bromation en ortho est légèrement plus fort.

Un essai similaire, mais dans lequel la solution de chlorure de brome dans de l'anhydride sulfureux liquide est ajoutée à l'isobutylbenzène dans du SO₂ liquide à -70°, donne des rendements respectifs de 16 %, 5 % et 80 %.

Variante e utilisant le N-bromosuccinimide

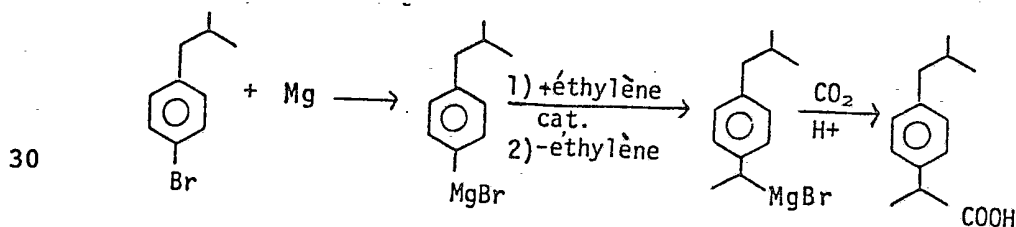
On ajoute 1,57 ml (10,0 mmoles) d'isobutylbenzène à un mélange de 1,78 g (10 mmoles) de N-bromosuccinimide dans 20 ml d'anhydride sulfureux liquide à -30°C. On agite le mélange entre -30 et -18° pendant 65 minutes puis on le traite comme indiqué ci-dessus. L'analyse montre qu'il n'y a que 2 % de p-bromisobutylbenzène et 88 % d'isobutyl-

benzène de départ récupéré, ce qui indique que la réaction avec le N-bromosuccinimide est très lente à cette température.

5 Variante f utilisant le N-bromacétamide catalysé par le chlorure de brome

On ajoute 1,57 ml (10,0 mmoles) d'isobutylbenzène à un mélange de 1,39 g (10 mmoles) de N-bromacétamide dans 19 ml d'anhydride sulfureux liquide à -70°C . On traite le mélange avec une solution de 0,05 ml de chlorure de brome dans 1,5 ml de SO_2 , puis on l'agite à -70° pendant 65 minutes, après quoi on le traite comme indiqué ci-dessus. L'analyse par chromatographie en phases gazeuse et liquide montre qu'il y a 62 % d'isobutylbenzène, 1,5 % d'ortho-bromisobutylbenzène et 35 % de para-bromisobutylbenzène. Ce résultat démontre que des composés N-bromés se comportent comme des agents de bromation si un catalyseur acide (équivalent à HCl) est ajouté. La réaction à basse température dans SO_2 liquide est catalysée par le fer en poudre ou le trichlorure d'antimoine, mais ces composants ne sont pas nécessaires en vue d'une bromation efficace. Le chlorure de brome est aussi un catalyseur efficace pour l'agent de bromation, en donnant un taux de transformation en isomère p-bromé atteignant 90 %.

25 B. Acide 2-(4-isobutylphényl)propionique (ibuprofène)



35 On ajoute goutte à goutte en 5 minutes une solution de 1,0 ml de 1,2-dibrométhane dans 10 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre à un mélange de 1,90 g (78 atomes-grammes) de magnésium en copeaux dans 10 ml de THF.

On fait refluer le mélange pendant 2 minutes puis on le traite par addition goutte à goutte, en 50 minutes, d'une solution de 12,85 g (60 mmoles) de p-bromisobutylbenzène dans 20 ml de THF. On fait refluer la solution résultante pendant 15 minutes pour achever la réaction. Ensuite, on refroidit le mélange à -20° , on ajoute 240 mg de NiCl_2 anhydre et on laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante, en agitant énergiquement par rotation ou par secousses sous une atmosphère d'éthylène gazeux à une pression de 0,3 à 0,4 MPa. Après une période de 0,5 à 2 heures, à une température s'élevant à 30° , l'absorption d'éthylène cesse et le mélange est placé sous un vide de 506 mm de mercure (pression de 67,4 kPa) et agité par secousses à cette pression pendant 20 minutes (température du bain de 45°) de manière à éliminer complètement de la solution l'éthylène en excès. On refroidit ensuite le mélange à -15° , puis on le traite avec de l'anhydride carbonique gazeux en excès. On isole le produit par acidification, extraction du produit acide de l'éther avec de l'hydroxyde de potassium 1N, puis acidification de cette dernière solution pour obtenir l'ibuprofène brut. D'après l'analyse du produit brut par chromatographie en phases gazeuse et liquide, le rendement chimique est de 47 %. L'ibuprofène pur fondant à $73-74^{\circ}$ est obtenu avec un rendement de séparation de 91 % par recristallisation du sel de sodium dans l'eau suivie d'une acidification.

Les très nombreux acides hydratropiques que l'on peut préparer par la présente invention sont des agents thérapeutiques bien connus. Voir par exemple Wong, "Chapitre 18. Non-Steroidal Anti-inflammatory Agents", Annual Reports in Medicinal Chemistry Volume 10, Utility of Hydratropic Acids, Section IV - Metabolic Diseases and Endocrine Function Ed: Morland, pages 172-181 (1975) ; brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 3 624 142, N° 3 755 427, N° 3 865 949, N° 3 784 705 et N° 4 052 514. De même, des composés biphénylyliques substitués préparés par la nouvelle réaction de couplage de l'invention sont bien connus soit comme agents thérapeutiques, soit comme précurseurs d'agents thérapeutiques.

Les matières de départ utilisées dans les procédés de l'invention peuvent être préparées par des procédés connus, elles sont connues et/ou elles sont disponibles dans le commerce.

5

EXEMPLE 3

Autre mode de traitement apprécié du flurbiprofène par distillation

Un extrait toluénique d'acides bruts résultant de l'hydrolyse et de l'extraction dans la carboxylation de Grignard, contenant 51,3 g de flurbiprofène d'après l'analyse par chromatographie en phases gazeuse et liquide, est évaporé, et le résidu est distillé sous vide. La fraction qui bout à 119-176° (principalement à 172-176°) sous pression de 53,3-66,7 Pa est recueilli (49,2 g qui se solidifient) et recristallisé dans un mélange de 25 ml d'acétate d'éthyle et de 170 ml d'heptane (décoloration avec 0,5 g de "Darco G-60"). Le produit séché pèse 44,6 g (taux de récupération de 87 % du produit disponible). L'analyse par chromatographie en phases gazeuse et liquide indique une pureté de 98,4 %.

20

EXEMPLE 4

Bromation de la 2-chloraniline

Une solution de 286 g (1,0 mole) de dibromantine dans 300 ml de DMF est ajoutée goutte à goutte en 3 heures à une solution de 250 g (2,0 moles) de 2-chloraniline dans 235 ml de DMF maintenue entre -30 et -40° au moyen d'un bain de neige carbonique et d'acétone, et sous une atmosphère d'azote. On conserve le mélange au réfrigérateur à 0° pendant environ 18 heures puis on le titre par chromatographie en phases gazeuse et liquide pour doser la 2-chloraniline de départ. Etant donné qu'il reste une petite quantité de 2-chloraniline (environ 2 %), on ajoute en 3 minutes, au mélange réactionnel refroidi à -25°, encore 2,86 g (0,01 mole) de dibromantine dans 3 ml de DMF. On laisse ensuite le mélange se réchauffer à 20° et on le dilue à exactement 1000 ml avec du DMF, en vue d'obtenir un échantillon destiné à l'analyse par chromatographie en phases

30

35

gazeuse et liquide. L'analyse par chromatographie en phases gazeuse et liquide indique que le rendement en 4-bromo-2-chloraniline est de 99 %. La solution dans le DMF est agitée par secousses dans une ampoule à brome avec un mélange de 96 g (1,2 mole) de solution d'hydroxyde de sodium à 50 %, 1,25 l de solution à 20 % de chlorure de méthylène dans l'hexane et 500 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 200 ml de chlorure de méthylène à 20 % dans l'hexane.

Les phases organiques sont lavées successivement avec le même volume d'eau de 500 ml, puis rassemblées et diluées avec 300 ml de chlorure de méthylène, et le produit commence alors à cristalliser à cause de l'élimination de DMF. La solution est lavée avec 500 ml d'eau puis concentrée sous vide en une suspension épaisse. On dilue cette suspension avec 450 ml d'heptane, on la chauffe pour dissoudre les cristaux puis on la laisse refroidir en l'ensemencant pour obtenir un mélange de cristaux et d'huile (à cause de la présence de DMF). Le mélange est alors chauffé à nouveau, traité avec 250 ml d'eau, refroidi et ensemencé. Le produit cristallise très bien dans le système de deux phases. Il est lavé avec 300 ml d'eau et 250 ml d'hexane à -20° et déshydraté pendant environ 18 heures à la température ambiante en donnant 367 g (91 %) de 4-bromo-2-chloraniline fondant à $69-71^{\circ}$.

EXEMPLE 5

4-bromo-2-chlorobiphényle

On ajoute goutte à goutte en 8 heures une solution de 365 g (1,77 mole) de 4-bromo-2-chloraniline et de 212 ml (3,71 moles) d'acide acétique cristallisable dans 212 ml de benzène à une solution de 304 g (4,41 moles) de nitrite de sodium et de 244 ml d'eau dans 2,5 litres de benzène, sous une atmosphère d'azote et dans un bain-marie à 62° . Le mélange foncé est agité pendant environ 18 heures. La phase aqueuse inférieure est séparée et le benzène est distillé à la pression atmosphérique. Le résidu est mélangé avec 600 ml de méthanol et 81,4 g de fer en poudre, puis additionné lentement de 1,093 litre d'acide chlorhydrique

concentré. On fait refluer le mélange pendant 5,5 heures, puis on le dilue avec 1,4 litre d'hexane et 1,4 litre d'eau et on le laisse refroidir. La suspension résultante est filtrée sur "Celite" qu'on rince correctement à l'hexane. La phase
5 d'hexane est lavée à l'eau, déshydratée sur du sulfate anhydre de magnésium, agitée avec 40 g de carbone activé Pittsburgh, filtré à nouveau et concentré jusqu'à poids constant (355 g). Le gâteau de "Celite" est extrait à l'acétone et traité séparément.

10 L'extrait acétonique évaporé brut est agité avec un mélange de 200 ml de chlorure de méthylène, 200 ml d'acide sulfurique à 85 % et 300 ml d'hexane. La phase organique est lavée avec trois fois 200 ml d'acide sulfurique à 85 %, chaque liqueur de lavage étant réextraite avec la même
15 portion de 200 ml d'hexane. Les phases organiques sont finalement lavées à l'eau et concentrées en donnant 28 g d'huile contenant une quantité appréciable du produit.

Ce produit est rassemblé avec les 355 g de produit brut ci-dessus et le mélange est chromatographié sur
20 3 kg de gel de silice, avec l'hexane. Les fractions contenant le produit sont recueillies, rassemblées et évaporées jusqu'à poids constant en donnant un total de 292,9 g (62 %) de 4-bromo-2-chlorobiphényle sous la forme d'une huile incolore. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse et par
25 spectrométrie de masse confirme la structure : le spectre de masse est formé d'une triade caractéristique de BrCl (bromochlorure) à 266 (M+), 268 (pic principal) et 270.

EXEMPLE 6

30 Acide 2-(2-chloro-(1,1)-biphényl-4-yl)propionique

On ajoute une solution de 2,1 ml (24 mmoles) de 1,2-dibrométhane sous une atmosphère d'azote à une suspension de 3,8 g (0,156 atome-gramme) de magnésium en copeaux dans 50 ml d'éther anhydre. Lorsque la réaction s'est calmée, on
35 ajoute lentement en 2 heures une solution de 32,4 g (121 mmoles) de 4-bromo-2-chlorobiphényle dans 40 ml d'éther anhydre. On maintient le mélange réactionnel près du point d'ébullition pendant l'addition et on achève la réaction par

chauffage du mélange au reflux pendant 15 minutes après la fin de l'addition. Le mélange, dans une bouteille de Parr, est refroidi au-dessous de -20° , additionné de 470 mg de chlorure de nickel anhydre, la bouteille est placée dans
5 l'appareil de Parr et elle est agitée par secousses sous une atmosphère d'éthylène gazeux sous pression manométrique de 0,42 MPa. Le mélange est agité énergiquement par secousses sans chauffage pendant 15 minutes, période pendant laquelle la température du contenu monte à 26° . On fait circuler de
10 l'eau dans la chemise pour maintenir une température de 28 à 30° . Après une durée totale de 38 minutes, l'absorption d'éthylène cesse. La pression est réduite et le mélange est agité par secousses et éventuellement mis sous vide de manière à maintenir une pression inférieure à la pression
15 atmosphérique (74,2-97,9 kPa) pendant environ une demi-heure. Le mélange est ensuite refroidi à environ -13° par circulation d'un fluide de refroidissement à -35° dans la chemise. On place la bouteille sous pression manométrique de 0,14 MPa avec de l'anhydride carbonique gazeux et on agite le
20 mélange par secousses pendant environ une demi-heure, période pendant laquelle la température s'élève à 20° .

On détend la pression et on acidifie le mélange réactionnel avec HCl 1N en excès. On sépare la phase d'éther, on la lave avec deux fois 25 ml d'eau et on l'extrait avec un
25 volume suffisant de KOH 1M pour que la phase aqueuse ait un pH égal à 10. On extrait la phase organique avec 25 ml d'eau et on lave avec 50 ml d'éther les phases aqueuses rassemblées. Les extraits aqueux sont acidifiés avec de l'acide sulfurique à 10 % en excès et ils sont extraits avec
30 des portions de 150 ml et de 25 ml d'éther. Les deux phases d'extraction à l'éther sont réunies, lavées avec 50 ml d'eau et transférées à travers un tampon de coton dans une fiole sèche.

La solution dans l'éther est diluée à 250 ml avec
35 de l'éther anhydre et agitée sous une atmosphère d'ammoniac pendant une demi-heure pour précipiter le sel d'ammonium. Après refroidissement de la suspension dans la glace, le sel est recueilli, lavé à l'éther et séché dans un courant

d'azote, ce qui donne 26,4 g (79 %) du sel d'ammonium sous la forme d'une substance solide granulaire d'un blanc sale.

Le sel d'ammonium est recristallisé dans de l'eau contenant une petite quantité d'ammoniac. L'acide libre
5 obtenu par acidification du sel d'ammonium est recristallisé dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle en donnant 18,4 g (58 %) de "chlorobipufen" fondant à 134-136°.

EXEMPLE 7

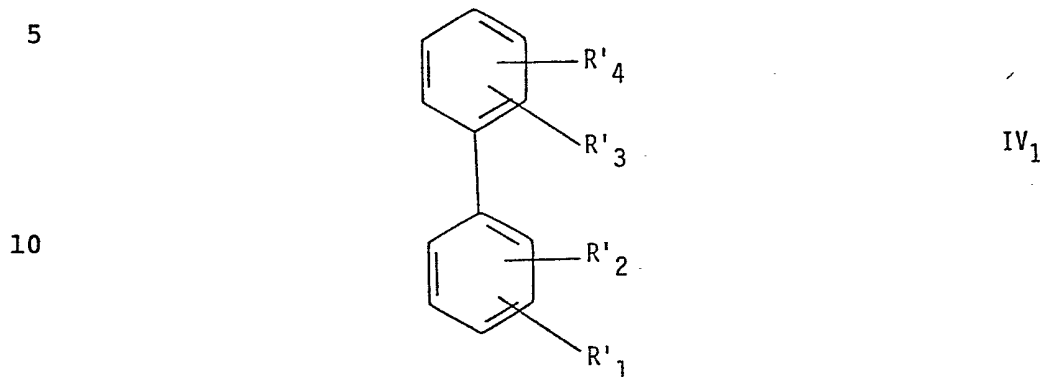
10 4-bromo-2-fluorobiphényle

On agite à une température de 23 à 26°C sous une atmosphère d'azote pendant 4,5 heures une suspension contenant 1,0 g (15 mmoles) de cuivre en poudre, 12,5 g (76,5 mmoles) d'acide trichloracétique et 125 ml de benzène.
15 On refroidit la suspension à 6°C et on y ajoute 10,5 ml (78,5 mmoles) de nitrite d'isoamyle. Après une période d'attente de 1,5 minute, on ajoute goutte à goutte en une demi-heure à la suspension une solution contenant 9,5 g (50 mmoles) de 4-bromo-2-fluoraniline dans 50 ml de benzène
20 en maintenant la température du ballon contenant la suspension entre 8 et 17°C. Lorsque l'addition est achevée, on laisse la suspension verte se réchauffer à 25°C et on l'agite à 23-26°C pendant environ 18 heures.

L'analyse par chromatographie en phases gazeuse
25 et liquide indique un rendement chimique de 88,7 %.

REVENDICATIONS

1. Procédé de production d'un composé de formule :



15 dans laquelle R'₁ et R'₂ sont égaux ou différents et sont choisis entre l'hydrogène, un halogène, un groupe alkoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxycarbonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe nitro, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle ayant 4 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe cyano ou un groupe de formule

20

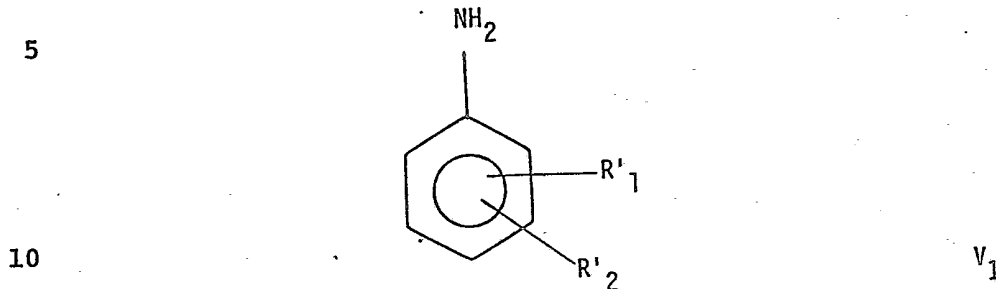


dans laquelle x est un nombre entier égal à 1 ou 2, T est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, T' est un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien deux groupes T' forment ensemble un diester cyclique ; à condition que R'₁ et R'₂ ne puissent pas être en ortho par rapport à la liaison biphenyle lorsque R'₁ et R'₂ sont choisis entre un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle, un groupe phényle et un groupe cyano ; et R'₃ et R'₄ sont égaux ou différents et sont choisis entre l'hydrogène, un groupe hydroxyle, un halogène, un groupe nitro, alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonyle dont le radical alkoxy comprend 1 à 6 atomes de carbone, aryloxycarbonyle, phényle, cyano ou cycloalkyle

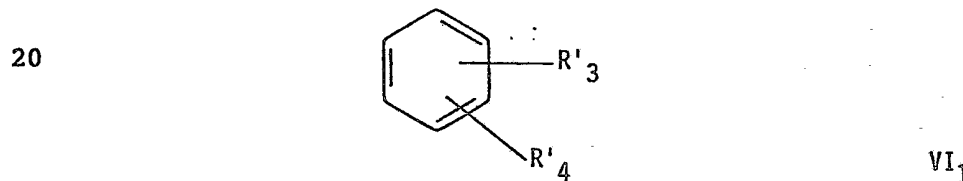
30

35

ayant 4 à 7 atomes de carbone), procédé caractérisé en ce qu'il consiste à coupler un composé de formule :



15 avec un composé de formule :



25

par réaction du composé V_1 avec un nitrite métallique en présence du composé VI_1 .

30 2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ladite réaction de couplage implique la présence de cuivre en poudre.

35 3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le couplage consiste essentiellement à faire réagir le composé V_1 avec le nitrite métallique aqueux en présence du composé benzénique VI_1 et d'un acide.

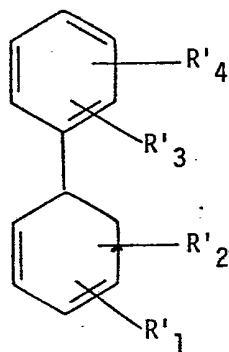
4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide est l'acide fluoroborique.

5. Procédé suivant la revendication 1, caracté-
risé en ce que le couplage consiste essentiellement à faire
réagir le composé V_1 avec un nitrite métallique non aqueux en
présence du composé benzénique VI_1 , d'un acide et de sulfate
de magnésium.

6. Procédé suivant la revendication 5, caracté-
risé en ce que le composé V_1 et un acide sont ajoutés tous
deux en même temps à un mélange de nitrite de potassium
finement divisé dans un excès du composé V_1 de manière que le
rapport du nitrite de potassium au composé V_1 ait une valeur
de 1 à 4 et que le rapport de l'acide au composé V_1 ait une
valeur de 1 à 4.

7. Procédé suivant la revendication 1 pour la
préparation de 4-bromo-2-fluorobiphényle, caractérisé en ce
qu'il consiste à coupler de la 4-bromo-2-fluoraniline et du
benzène.

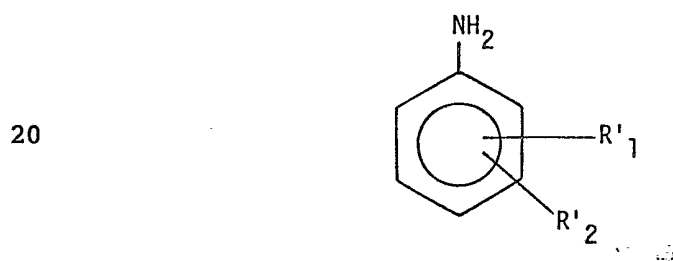
8. Procédé de préparation d'un composé de
formule :

IV₁

(dans laquelle R'_1 et R'_2 sont égaux ou différents et sont
choisis entre l'hydrogène, un halogène, un groupe alkoxy
ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alkoxy-carbonyle
ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe nitro, un groupe
alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle
ayant 4 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe
cyano, un groupe de formule :

et un groupe de formule $(T'O_2C)_x C-$ où x est un nombre entier
 égal à 1 ou 2, T est de l'hydrogène ou un groupe alkyle ayant
 1 à 4 atomes de carbone ; T' est un groupe alkyle ayant 1 à 4
 5 atomes de carbone, ou bien deux groupes T' forment ensemble
 un diester cyclique ; et R'_3 et R'_4 sont égaux ou différents
 et sont choisis entre de l'hydrogène, un groupe hydroxyle, un
 halogène, un groupe nitro, alkyle ayant 1 à 4 atomes de
 10 carbone, alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy-
 carbonyle dont le radical alkoxy comprend 1 à 6 atomes de
 carbone, aryloxy-carbonyle, phényle, cyano et cycloalkyle
 ayant 4 à 7 atomes de carbone), procédé caractérisé en ce
 qu'il consiste à coupler un composé de formule :

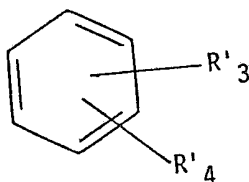
15



25

avec un composé de formule :

30



35

par addition séparément et simultanément du composé V_1 et de

nitrite d'alkyle au composé VI₁ de manière que le rapport de V₁ à VI₁ soit compris dans la plage de 5:10 à 1:10 et la température a une valeur de 25 à 80°.

5 9. Procédé suivant la revendication 8, caracté-
risé en ce que le couplage comprend la réaction du composé V₁
avec un nitrite d'alkyle dont le radical alkyle comprend 3 à
8 atomes de carbone, en présence d'un excès du composé
benzénique VI₁ par addition du composé V₁ et de nitrite
d'alkyle séparément et simultanément au benzène.

10 10. Procédé suivant la revendication 8, caracté-
risé en ce que R₂, R₃ et R₄ représentent de l'hydrogène et R₁
est le fluor et se trouve en position ortho par rapport au
groupe -NH₂ et en ce qu'il implique donc spécialement la
réaction de couplage de la 4-bromo-2-fluoraniline et du
15 benzène.