

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/101604 A1

(43) Date de la publication internationale
25 août 2011 (25.08.2011)

PCT

- (51) Classification internationale des brevets :
C07C 51/353 (2006.01) C07C 229/58 (2006.01)
C07C 227/08 (2006.01) C07C 229/64 (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01) C07C 229/68 (2006.01)
C07C 229/56 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/050349
- (22) Date de dépôt international :
18 février 2011 (18.02.2011)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1051226 19 février 2010 (19.02.2010) FR
1054645 11 juin 2010 (11.06.2010) FR
PCT/FR2010/052674
10 décembre 2010 (10.12.2010) FR
- (71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016
Paris (FR). UNIVERSITÉ DU MAINE [FR/FR];
Avenue Olivier Messiaen, F-72000 Le Mans (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
MORTIER, Jacques [FR/FR]; 23, route de Fontenailles,
F-72220 Ecommoy (FR). CASTANET, Anne-Sophie
[FR/FR]; 30, rue Gastelier, F-72000 Le Mans (FR).
NOURRY, Arnaud [FR/FR]; 14, rue de Bellevue,
F-72000 Le Mans (FR). BELAUD-ROTUREAU,
- Mickael [FR/FR]; 39, avenue Frédéric Auguste
Bartholdi, F-72000 Le Mans (FR).
- (74) Mandataire : ICOSA; 83, avenue Denfert-Rochereau,
F-75014 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, RO, RS, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Déclarations en vertu de la règle 4.17 :
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : METHOD FOR PREPARING CHEMICAL COMPOUNDS OF INTEREST BY NUCLEOPHILIC AROMATIC SUBSTITUTION OF AROMATIC CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES SUPPORTING AT LEAST ONE ELECTRO-ATTRACTIVE GROUP

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES CHIMIQUES D'INTERET PAR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE DE DERIVES D'ACIDES CARBOXYLIQUES AROMATIQUES PORTANT AU MOINS UN GROUPEMENT ELECTROATTRACTEUR

(57) Abstract : The present invention relates to a method for preparing aromatic carboxylic acid derivatives by nucleophilic aromatic substitution, which involves reacting an aromatic carboxylic acid derivative supporting only one carboxyl function, or one of the salts thereof, said carboxylic acid derivative supporting, orthogonally to the carboxyl function, a splitting group which is an atom of fluorine or chlorine or an alkoxy group, chiral or otherwise and, in the latter case, a methoxy group is preferred; said carboxylic acid derivative being substituted by at least one electro-attractive group other than the splitting group, preferably by a fluorine atom, with a MNu reagent, wherein M is a metal and Nu is an optionally chiral nucleophile, said nucleophilic aromatic substitution reaction being carried out without a catalyst and without a step of protecting/unprotecting the acid function of the initial compound, said method being selective in that the reaction leads to the formation of ketone derivatives in a very minority fashion during the reaction.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés d'acides carboxyliques aromatiques par substitution nucléophile aromatique, dans laquelle on fait réagir un dérivé d'acide carboxylique aromatique portant une fonction carboxyle et une seule, ou un de ses sels, ledit dérivé d'acide carboxylique portant en ortho de la fonction carboxyle un groupe partant, qui est un atome de fluor ou de chlore ou un groupe alkoxy chiral ou non, et dans ce dernier cas, un groupe méthoxy est préféré; ledit dérivé d'acide carboxylique étant substitué par au moins un groupe électroattracteur autre que le groupe partant, de préférence par un atome de fluor, avec un réactif MNu, dans lequel M est un métal et Nu est un nucléophile chiral ou non, ladite réaction de substitution nucléophile aromatique étant réalisée sans catalyseur et sans étape de protection/déprotection de la fonction acide du composé de départ, ce procédé étant sélectif en ce que la réaction conduit à la formation de dérivés cétoniques de façon très minoritaire au cours de la réaction.



WO 2011/101604 A1

- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h)*

**PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE COMPOSÉS CHIMIQUES D'INTÉRÊT PAR
SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE DE DÉRIVÉS D'ACIDES
CARBOXYLIQUES AROMATIQUES PORTANT AU MOINS UN GROUPEMENT
ELECTROATTRACTEUR**

5

Domaine de l'invention

La présente invention concerne le domaine de la synthèse chimique, et en particulier l'invention propose un nouveau procédé permettant d'effectuer une substitution nucléophile aromatique sur des dérivés d'acides carboxyliques aromatiques portant au moins un groupement électroattracteur autre que le groupe partant, en l'absence de catalyseur et sans étape de protection/déprotection de la fonction acide du composé de départ.

15

Etat de la technique

La substitution nucléophile aromatique est une réaction dont l'intérêt est bien connu, et qui est largement utilisée dans l'industrie. Elle présente toutefois des inconvénients, qui sont largement répertoriés, notamment la nécessité d'utiliser des catalyseurs, et la nécessité d'avoir à protéger/déprotéger la fonction carboxyle (CO_2H), nécessaire comme point d'ancrage carboné pour une fonctionnalisation chimique ultérieure.

L'utilisation de catalyseurs est contraignante, parce qu'il faut, en fin de réaction, les piéger et les éliminer. Ils constituent des résidus polluants, et sont en outre susceptibles de laisser des traces de métaux lourds dans les produits de réaction (voir par exemple Königsberger et al, Organic Process Research & Development 2003, 7, 733-742, ou Pink et al. Organic Process Research & Development 2008, 12, 589-595).

L'obligation de protection/déprotection de la fonction carboxyle (CO_2H) est vue comme une nécessité contraignante de la

substitution nucléophile. Il est en effet généralement admis que la fonction CO_2H réagit avec les composés organométalliques pour conduire à des dérivés cétoniques, généralement non souhaités (Jorgenson, M. J. *Org. React.* 1970, 18, 1. Ahn, T.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 203). De ce fait, la protection de la fonction carboxylique en début de réaction de substitution nucléophile apparaît comme un passage obligatoire. Les groupes protecteurs utilisés sont généralement stériquement encombrants et sont réputés favoriser la substitution nucléophile.

10 Pouvoir se libérer de ces nécessités de catalyse et de protection/déprotection est donc un problème technique constant de l'industrie chimique et pharmaceutique.

 Dans la demande FR 1051226, la Demanderesse reporte un procédé de substitution nucléophile aromatique à l'échelle industrielle et avec un rendement élevé, ayant un nombre d'étapes optimisé. Dans ce procédé, la réaction de substitution nucléophile aromatique se fait sur un dérivé d'acide carboxylique, ou un de ses sels, ledit dérivé n'étant pas substitué par un groupement électroattracteur autre que le groupe partant.

20 La Demanderesse, en poursuivant ses travaux, a constaté que, de manière surprenante, l'utilisation de dérivés d'acide carboxylique substitués par au moins un groupement électroattracteur autre que le groupe partant, en particulier des acides difluorobenzoïques, comme produits de départ lui permettait d'éviter toute attaque nucléophile au niveau du carboxylate, pourtant non protégé. Ceci a pour conséquence que la formation de cétone devient très minoritaire lorsque les conditions expérimentales sont bien choisies et que les produits d'*ipso*-substitution d'intérêts sont obtenus très majoritairement. En particulier, la présence d'un premier atome de fluor en ortho de la fonction carboxyle, et d'un second atome de fluor en position 4 ou 6 du cycle aromatique rend le carboxylate inerte vis-à-vis de l'attaque nucléophile. La présente invention permet donc de minimiser la formation de sous-produits.

Description générale

Ainsi, l'invention a pour objet un procédé sélectif de préparation de dérivés d'acides carboxyliques aromatiques par substitution nucléophile aromatique, dans laquelle on fait réagir :

un dérivé d'acide carboxylique aromatique portant une fonction carboxyle et une seule, ou un de ses sels, de préférence un sel de lithium, de sodium, de potassium ou un sel de zinc, de préférence un dérivé d'acide benzoïque ou un de ses sels,

- 10 - ledit dérivé d'acide carboxylique portant en ortho de la fonction carboxyle un groupe partant, qui est un atome de fluor ou de chlore ou un groupe alcoxy chiral ou non, et dans ce dernier cas, un groupe méthoxy est préféré ;
- 15 - ledit dérivé d'acide carboxylique étant substitué sur une position du cycle qui n'est pas celle occupée par le groupe partant, par au moins un groupe électroattracteur, de préférence par un atome de fluor,

avec un réactif MNu, dans lequel M est un métal et Nu est un nucléophile chiral ou non,

étant entendu que :

- 25 - dans le cas où le groupe partant est un atome de fluor, et la position para est occupée par un atome de brome et les autres positions sont substituées par des atomes d'hydrogène, NuM n'est pas iBuMgCl ou NuMgBr avec Nu est le groupe éthyl ou isobutyl ou cyclopentényle,
- 30 - dans le cas où le groupe partant est un atome de fluor, que l'autre position ortho est occupée par un halogène, que la position para est occupée par un atome de fluor ainsi que la position meta adjacente au groupe partant et que l'autre position méta est occupée par un atome d'hydrogène, NuM n'est pas un agent alkylant dans lequel Nu est C₁₋₆ alkyle,

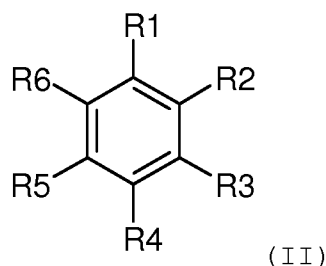
- dans le cas où le produit de départ est l'acide 2,3,4,6-tétrafluorobenzoïque, NuM n'est pas MeMgBr,

ladite réaction de substitution nucléophile aromatique étant
5 réalisée sans catalyseur et sans étape de protection/déprotection de la fonction acide du composé de départ,

ce procédé étant sélectif en ce que la réaction conduit à la formation de dérivés cétoniques de façon très minoritaire au cours de la réaction.

10

De préférence, le dérivé d'acide carboxylique aromatique produit de départ de la réaction est un dérivé d'acide benzoïque de formule générale (II):



15 dans laquelle

- R1 est CO₂H,
- R2 est un atome de fluor ou de chlore ou un groupe alcoxy chiral ou non, de préférence OCH₃,
- R3 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe
20 alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes alkyle ou un groupement électroattracteur, ou est R3 un substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, ou R3 peut former un cycle avec R4,
- R4 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe
25 alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes alkyle ou un groupement électroattracteur, ou

est un substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, ou R4 peut former un cycle avec R3 ou R5,

- 5 • R5 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes alkyle ou un groupement électroattracteur, ou est un substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, ou R5 peut former un cycle avec R4 ou R6,
- 10 • R6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes alkyle ou un groupement électroattracteur, ou est un substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, ou R6 peut former un
15 cycle avec R5

étant entendu qu'au moins de R3, R4, R5 et R6 est un groupe électroattracteur,

qui est mis en réaction avec

- 20 un composé (III) de formule générale **NuM** dans lequel **Nu** est un nucléophile, et **M** est un métal, de préférence Li, Mg, Zn, Cu ou un organomagnésien MgX dans lequel X est un atome d'halogène ou un groupe alcoxy, de préférence OCH₃,

ladite réaction de substitution nucléophile aromatique étant réalisée sans catalyseur et sans étape de protection/déprotection
25 de la fonction acide du composé (II),

pour obtenir sélectivement un composé de formule générale (I), qui correspond à la formule générale (II) dans lequel au moins **R2** a été substitué par Nu,

étant entendu que :

- 30 - dans le cas où le groupe partant est un atome de fluor, et la position para est occupée par un atome de brome

et les autres positions sont substituées par des atomes d'hydrogène, NuM n'est pas iBuMgCl ou NuMgBr avec Nu est le groupe éthyl ou isobutyl ou cyclopentényle,

- 5
- dans le cas où le groupe partant est un atome de fluor, que l'autre position ortho est occupée par un halogène, que la position para est occupée par un atome de fluor ainsi que la position meta adjacente au groupe partant et que l'autre position méta est occupée par un atome d'hydrogène, NuM n'est pas un agent alkylant dans lequel Nu est C₁₋₆ alkyle,

10

 - dans le cas où le produit de départ est l'acide 2,3,4,6-tétrafluorobenzoïque, NuM n'est pas MeMgBr.

Suivant un mode de réalisation préféré, l'un au moins de R4
15 ou R6 est un groupement électroattracteur, l'autre étant tel que défini ci-dessus, et dans ce mode de réalisation

- suivant une première variante, lorsque R6 est un groupement électroattracteur, et lorsque R4 et R5 ne forment pas un cycle, R3 et R4 peuvent former ensemble un cycle aromatique
20 ou non, ou un hétérocycle, éventuellement substitué, notamment par un groupe fonctionnel
- suivant une seconde variante, lorsque R6 est un groupement électroattracteur, et que R3 et R4 ne forment pas ensemble un cycle R4 et R5 peuvent former ensemble un cycle aromatique ou
25 non, ou un hétérocycle, éventuellement substitué, notamment par un groupe fonctionnel
- suivant une troisième variante, lorsque R4 est un groupement électroattracteur, R5 et R6 peuvent former ensemble un cycle aromatique ou non, ou un hétérocycle, éventuellement
30 substitué, notamment par un groupe fonctionnel

Suivant un mode de réalisation, quand R3 est un substituant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, la substitution du groupe partant R2 par NuM conduit à une réaction intramoléculaire.

5 Suivant un mode de réalisation, R4, R5 ou R6 sont un substituant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu lorsque une de leurs positions adjacentes est occupée par un substituant pouvant se comporter comme un groupe partant, conduisant à une réaction intramoléculaire.

10 **Mode opératoire**

Avantageusement, la réaction est réalisée entre -78°C et le reflux du solvant. De préférence, la réaction est réalisée dans un solvant polaire aprotique, de préférence le THF (tétrahydrofurane) anhydre ou l'éther diéthylique, le benzène, le toluène ou un
15 hydrocarbure tel que le pentane, l'hexane, l'heptane ou l'octane.

Avantageusement, le composé NuM est ajouté de préférence goutte à goutte, à une température comprise entre -78°C et le reflux du solvant.

De préférence, la solution est agitée, puis on réalise une
20 hydrolyse à l'eau. Avantageusement, l'hydrolyse est réalisée à basse température. Le pH est ajusté à 1 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (2N) et la solution est extraite avec un solvant approprié, par exemple l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous vide. Le produit
25 brut est recristallisé ou chromatographié.

Suivant un mode de réalisation de l'invention, on utilise au moins un équivalent de NuM pour un équivalent de dérivé d'acide carboxylique aromatique de départ. Avantageusement, on ajoute, en plus de cet équivalent, un équivalent de NuM par groupe partant de
30 la molécule de départ devant être substitué.

Suivant un autre mode de réalisation de l'invention, au moins un équivalent d'une base métallique, de préférence du

butyllithium, de l'hydrure de sodium, de l'hydrure de potassium ou de l'hydrure de lithium, est utilisé pour un équivalent de dérivé d'acide carboxylique aromatique de départ afin de former le sel métallique correspondant de la fonction acide du dérivé d'acide carboxylique aromatique, et au moins un équivalent de NuM est ajouté par groupe partant de la molécule de départ devant être substitué.

La réaction est sélective car la cétone est formée en quantité très minoritaire (< 10%). Les rendements attendus pour le procédé réactionnel selon l'invention sont entre 45 et 100%, de préférence 45 à 90%, plus préférentiellement de 60 à 90%.

Cas particuliers

Présence d'un carbone asymétrique

Suivant un mode de réalisation préféré, un carbone asymétrique est présent sur ledit dérivé d'acide carboxylique aromatique, de préférence sur ledit dérivé d'acide benzoïque de formule générale (II) et/ou sur le nucléophile, et le composé de formule générale (I) obtenu est asymétrique. Très avantageusement, le dérivé d'acide carboxylique aromatique, de préférence ledit dérivé d'acide benzoïque de formule générale (II), porte au moins un groupe partant chiral.

Utilisation d'un ligand chiral

Dans un mode de réalisation particulier, le milieu réactionnel est additionné d'un ligand chiral ; ce ligand a pour fonction d'apporter de la chiralité au produit (I) de la réaction de l'invention.

Selon l'invention, ledit ligand chiral peut être choisi parmi les diamines chirales, les diéthers chiraux, les aminoéthers chiraux, les aminoéthers multidentés chiraux et les ligands bisoxazoline. Des exemples de ligands chiraux pouvant être utilisés sont donnés dans le tableau 1.

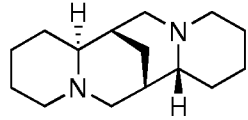
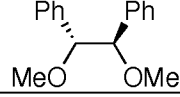
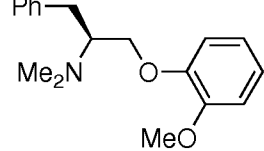
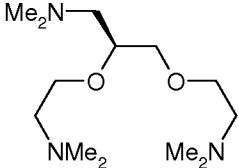
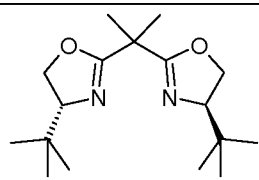
Exemple de diamine chirale	
Exemple de diéther chiral	
Exemple d'aminoéther chirale	
Exemple d'aminoéther multidenté chirale	
Exemple de ligand bisoxazoline	

Tableau 1

Cas particuliers où R2 est un atome de fluor ou de chlore

Suivant un premier mode de réalisation, lorsque R2 est un atome de fluor ou de chlore, Nu n'est pas une amine substituée ou non, en particulier Nu n'est pas un dérivé d'aniline.

Suivant un second mode de réalisation, lorsque R2 est un atome de fluor ou de chlore, Nu n'est pas une amine substituée ou non.

Suivant un troisième mode de réalisation, R2 est un atome de fluor ou de chlore, et le nucléophile du composé de formule générale **NuM** est un dérivé d'aniline. Dans ce mode de réalisation, suivant un premier aspect, le composé NuM est obtenu selon les modes de synthèse décrits ci-dessous, étant entendu que NuM n'est pas le produit d'une réaction du nucléophile et d'une base métallique sélectionnée parmi l'hydruure de lithium, l'hydruure de sodium, l'hydruure de potassium, l'hydruure de calcium, le diisopropylamide de lithium, l'amidure de lithium, l'amidure de sodium, l'amidure de potassium, le méthoxyde de sodium, l'éthoxyde

de sodium, le tert-butoxyde de potassium, l'éthoxyde de magnésium, le LiHMDS. Dans ce mode de réalisation, suivant un second aspect, le composé NuM est obtenu par réaction du nucléophile et du butyllithium.

5

Cas particuliers d'acides difluorobenzoïques

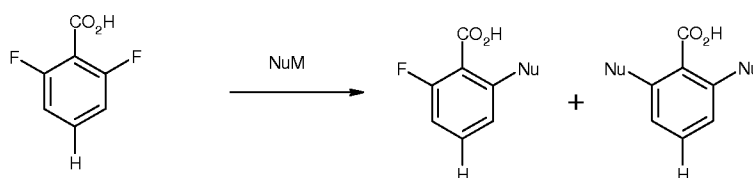
Suivant un mode de réalisation particulier du procédé selon l'invention, le composé de formule générale (II) est tel que :

- R1 est CO₂H,
- 10 • R2 et R6 sont chacun indépendamment un atome de fluor, et
- R3, R4, R5 sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène.

La réaction de ce composé particulier avec un nucléophile NuM
15 donne uniquement le produit monosubstitué ou disubstitué. Les cétones correspondantes ne sont pas formées et la fonction carboxyle est résistante aux attaques nucléophiles.

On obtient donc le produit monosubstitué ou un mélange des produits mono- et di-substitués suivants:

20

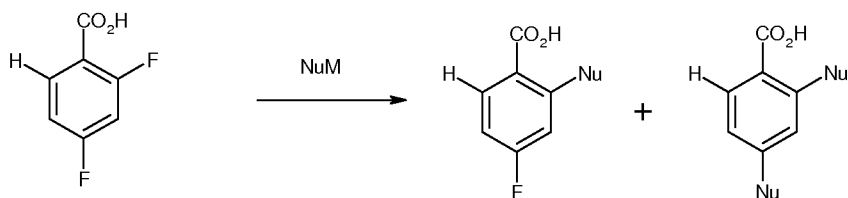


25 que :

- R1 est CO₂H,
- R2 et R4 sont chacun indépendamment un atome de fluor, et
- R3, R5, R6 sont chacun indépendamment un atome
30 d'hydrogène

La réaction de ce composé particulier avec un nucléophile NuM donne uniquement le produit monosubstitué. Les cétones correspondantes ne sont pas formées et la fonction carboxyle est
5 résistante aux attaques nucléophiles.

On obtient le produit monosubstitué ou un mélange des produits mono- et disubstitués.



10

Obtention du composé (III) NuM

Suivant un premier mode de réalisation, le composé NuM peut être obtenu par synthèse directe (Carey & Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A Chapter 7, "Carbanions and Other
15 Nucleophilic Carbon Species"*, pp. 405-448).

Suivant un second mode de réalisation, le composé NuM peut être obtenu à partir de sels de lithium et de radicaux anions (T. Cohen et al. *JACS* 1980, 102, 1201 ; *JACS* 1984, 106, 3245 ; *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 52).

20 Suivant un troisième mode de réalisation, le composé NuM peut être obtenu par échange métal-halogène (Parham, W. E.; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 300-305).

Suivant un quatrième mode de réalisation, le composé NuM peut être obtenu par métallation dirigée (V. Snieckus, *Chem. Rev.* 1990, 25 90, 879 ; *JOC* 1989, 54, 4372).

Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, le composé NuM est obtenu par réaction du nucléophile et de *n*-BuLi.

Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, le composé NuM est obtenu par réaction du nucléophile et d'une base, notamment métallique ou organométallique. Suivant un premier mode de réalisation, la base n'est pas LiNH₂. Suivant un second mode de réalisation, la base métallique n'est pas choisie dans le groupe constitué par l'hydrure de lithium, l'hydrure de sodium, l'hydrure de potassium, l'hydrure de calcium, le diisopropylamidure de lithium, l'amidure de lithium, l'amidure de sodium, l'amidure de potassium, le méthoxyde de sodium, l'éthoxyde de sodium, le tert-butoxyde de potassium, l'éthoxyde de magnésium, le LiHMDS. Suivant un troisième mode de réalisation, la base est du butyllithium, et dans ce mode de réalisation, avantageusement, le composé NuM est obtenu par réaction du nucléophile et de n-BuLi. Suivant un quatrième mode de réalisation, la base est chirale, et apporte de la chiralité à NuM.

De préférence, Nu est un nucléophile choisi parmi ceux décrits dans les tableaux 2,3 et 4.

Nu	M
Alkyle, de préférence CH ₃ ou C ₂ H ₅	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
alcényle, éventuellement substitué	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
Alcynyle éventuellement substitué	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
Aryle éventuellement substitué	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
s-Bu	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
t-Bu	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
n-Bu	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
4-MeOC ₆ H ₄	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
2-MeOC ₆ H ₄	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
2,5-diMeC ₆ H ₄	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy


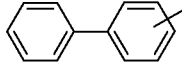
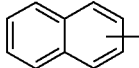

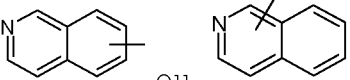
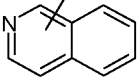
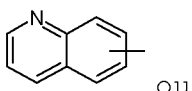
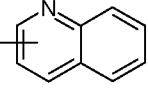

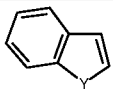
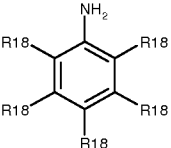
	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
2-MeC ₆ H ₄	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
 ou 	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
 ou 	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
 où Y est O, N ou S	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
 où Y est O, N ou S	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
P(Aryl) ₂ ,	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
PArylAlkyl	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
O(C ₁₋₆ alkyl)	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
S(C ₁₋₆ alkyl)	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
 dans lequel R ¹⁸ est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C ₁₋₁₂ alkyle	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy

Tableau 2

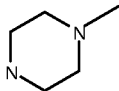
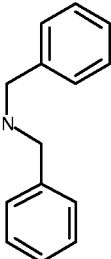
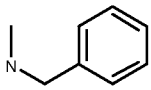
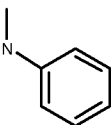
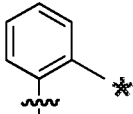
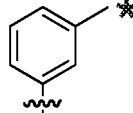
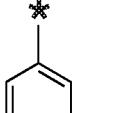
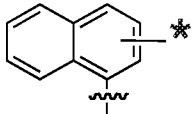
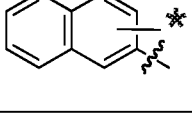
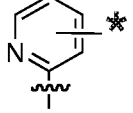
Nu	M
$N(C_{1-6}alkyl)_2$	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
$NH(C_{1-6}alkyl)$, en particulier $NH(tBu)$	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
NEt_2	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
$N(iPr)_2$	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
$N(CH_2CH_2)_2NMe$	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
$NMeBn$	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
NBn_2	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
$NMePh$	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
$NHt-Bu$	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy
NPh_2	Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy

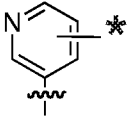
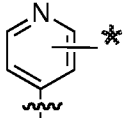
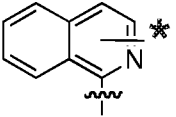
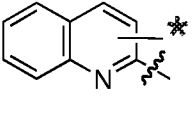
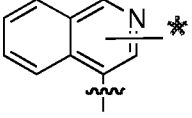
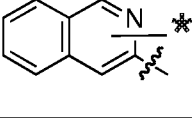
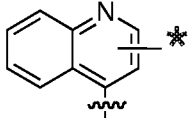
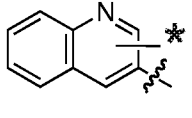

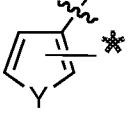
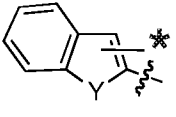
Tableau 3

Suivant un premier mode préféré de l'invention, dans les
5 tableaux 2 et 3, M est Li ou Mg.

Suivant un mode de réalisation préféré, M est Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy et Nu est $N(C_{1-6}alkyl)_2$, $NH(C_{1-6}alkyl)$, NEt_2 , $N(CH_2CH_2)_2NMe$, $NMeBn$, NBn_2 , $NMePh$, $NHt-Bu$ ou NPh_2 .

- 5 Avantageusement, dans les tableaux 2 et 3, lorsque M est MgX avec X est un halogène, l'halogène est choisi parmi F, Br, Cl. Avantageusement, lorsque M est MgX avec X est un alcoxy, l'alcoxy est OCH₃ OU OC₂H₅. Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, M est MgBr ou MgOCH₃.
- 10 Des composés NuM chiraux préférés selon l'invention sont exemplifiés dans le tableau 4 ci-dessous.

Nu	M
	Li, Mg
	Li, Mg
	Li, Mg
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn

Nu	M
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn
	Li, Mg, Cu, Zn
 <p data-bbox="483 1630 802 1664">où Y est O, S ou N</p>	Li, Mg
 <p data-bbox="483 1794 802 1827">où Y est O, S ou N</p>	Li, Mg
 <p data-bbox="515 1939 834 1973">où Y est O, S ou N</p>	Li, Mg

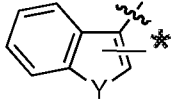
Nu	M
 <p>où Y est O, S ou N</p>	Li, Mg
$\text{NR}^{11}\text{R}^{12*}$ où R^{11} et R^{12} sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C_{1-12} alkyle.	Li, Mg
$\text{SiR}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15*}$ où R^{13} , R^{14} et R^{15} sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C_{1-12} alkyle.	Li, Mg
OR^{16*} où R^{16} est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C_{1-12} alkyle.	Li, Mg
SR^{17*} où R^{17} est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C_{1-12} alkyle.	Li, Mg

Tableau 4

* : élément chiral

Suivant un mode de réalisation particulier de l'invention, chaque position non substituée d'un cycle aromatique d'un des tableaux 2 à 4 peut être substituée par un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C_{1-12} alkyle.

De préférence, M est Li ou MgBr ; de préférence Nu est *n*-Buli, *s*-Buli, *t*-Buli, méthyle, phényle, 2-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄ ou naphthalène.

Des composés NuM préférés sont *n*-Buli, *s*-Buli, *t*-Buli, MeLi, 5 PhLi, PhMgBr, 2-MeC₆H₄Li, 2-MeOC₆H₄Li, 4-MeC₆H₄Li, 4-MeOC₆H₄Li, 1-LiNaphthalène, 2-LiNaphthalène.

Définitions

Au sens de la présente invention, le terme "**aryle**", signifie 10 un système mono- ou polycyclique de 5 à 20, de préférence de 6 à 12, atomes de carbone possédant un ou plusieurs noyaux aromatiques (quand il y a deux noyaux, il est fait référence à un biaryle) parmi lesquels on peut citer le groupe phényle, le groupe biphényle, le groupe 1-naphtyle, le groupe 2-naphtyle, le groupe 15 tétrahydronaphtyle, le groupe indanyle, et le groupe binaphtyle. Le terme aryle signifie aussi tout cycle aromatique comprenant au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre. Le groupe aryle peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis indépendamment les uns des autres, parmi un 20 groupe hydroxyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant 1, 2, 3 4, 5 ou 6 atomes de carbones, notamment le méthyle, l'éthyle, le propyle, le butyle, un groupe alcoxy ou un atome d'halogène, notamment brome, chlore et iode.

25 Le terme « **catalyseur** », se réfère à tout produit participant à la réaction pour augmenter la vitesse de cette réaction, mais est régénéré ou éliminé au cours ou à la fin de la réaction.

Par « **protéger la fonction carboxyle** (CO₂H) », on entend 30 additionner sur ladite fonction un groupe annihilant la réactivité de la fonction carboxyle vis-à-vis des nucléophiles ; ce groupe peut être une oxazoline ; de nombreux groupes chimiques autres que la fonction oxazoline ont été utilisés pour protéger la fonction CO₂H : ester 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphénylique (Hattori, T.;

Satoh, T.; Miyano, S. *Synthesis* 1996, 514. Koshiishi, E.; Hattori, T.; Ichihara, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2002, 377), amide (Kim, D.; Wang, L.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Budhu, R. J.; MacCoss, M.; Mills, S. G.; Malkowitz, L.; Gould, S. L.;
5 DeMartino, J. A.; Springer, M. S.; Hazuda, D.; Miller, M.; Kessler, J.; Hrin, R. C.; Carver, G.; Carella, A.; Henry, K.; Lineberger, J.; Schleif, W. A.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15(8), 2129), alkylamide (Guo, Z.; Schultz, A. G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42(9), 1603), dialkylamides (Hoarau, C.;
10 Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P. *Synthesis* 2000), 1-imidazolyles (Figge, A.; Altenbach, H. J.; Brauer, D. J.; Tielmann, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13(2), 137), 2-oxazolyles (Cram, D. J.; Bryant, J. A.; Doxsee, K. M. *Chem. Lett.* 1987, 19), 2-thiazolyles, etc...

15 Par « **groupe partant** », on entend un groupe qui emmène les deux électrons de la liaison sigma le reliant avec l'atome de carbone aromatique lors de la réaction de substitution par le nucléophile ; selon l'invention, le groupe partant peut être chiral ou non chiral ; selon un mode de réalisation préféré de
20 l'invention, le groupe partant est chiral ; selon l'invention, le groupe partant peut être électroattracteur ou non électroattracteur.

Par « **alkyle** », on entend toute chaîne hydrocarbonée linéaire
25 ou ramifiée saturée, de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, plus préférentiellement méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, isobutyle, tert-butyle.

Par « **alcoxy** », on entend tout groupe O-alkyle ou O-aryle.
30

Par « **alcényle** », on entend toute chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée portant au moins une double liaison, de 2 à 12 atomes de carbone, de préférence de 2 à 6 atomes de carbone.

Par « **alcynyle** », on entend toute chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée portant au moins une triple liaison, de 2 à 12 atomes de carbone, de préférence de 2 à 6 atomes de carbone.

5 Par « **amine** », on entend tout composé dérivant de l'ammoniac NH_3 par substitution d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par un radical organique. Selon l'invention, une amine préférée est un dérivé d'aniline.

10 Par « **groupe fonctionnel** », on entend une structure sub-moléculaire comprenant un assemblage d'atomes conférant une réactivité propre à la molécule qui le contient par exemple un groupe oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyle, etc.

15 Par « **nucléophile** », on entend un composé acyclique ou cyclique, dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome porteur d'un doublet libre, chargé ou non. Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, on entend par « nucléophile » un composé acyclique ou cyclique, dont la
20 caractéristique est de comprendre au moins un atome porteur d'un doublet libre chargé, de préférence chargé négativement.

Par « **nucléophile qui peut être chiral** », on entend un nucléophile portant au moins un carbone asymétrique.

25

Par « **groupe électroattracteur** » on entend un groupe fonctionnel ayant la capacité d'attirer les électrons, notamment s'il est placé en substituant d'un groupe aromatique, par exemple un groupe du type notamment NO_2 , CN , halogène, CO_2R , CONR_2 , $\text{CH}=\text{NR}$,
30 $(\text{C}=\text{S})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{SR}$, CS_2R , SO_2R , SO_2NR_2 , SO_3R , $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{R})_2$, $\text{B}(\text{OR})_3$ où R est un alkyle, un aryle ou un atome d'hydrogène. Les amines et les alcoxy ne sont pas des groupes électroattracteurs.

Par « **hétérocycle** », on entend un cycle à 5 ou 6 chaînons contenant 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, S, N, éventuellement substitué par un alkyle.

5 Par « **MNu** », on entend un réactif dans lequel M est un métal et Nu est un nucléophile indépendant ou un substituant du cycle aromatique du dérivé d'acide benzoïque de formule générale (II), ledit substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu. Lorsque Nu est un substituant du
10 cycle aromatique de (II), la réaction de substitution nucléophile aromatique se fait de façon intramoléculaire entre la fonction MNu formée sur le substituant et le groupe partant en ortho de la fonction acide carboxylique.

15 L'invention se comprendra mieux à la lecture des exemples qui suivent, qui illustrent non limitativement le procédé selon l'invention.

Exemples

Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte
20 avec des solvants anhydres (Gordon, J. A. ; Ford, R. A. *The Chemist's Companion*, Wiley J. and Sons, New York, **1972**). Le THF est distillé à l'aide d'une station de THF anhydre GTS100 (Glass Technology). Les alkylolithiens sont titrés périodiquement avec le N-benzylbenzamide (Burchat, A. F. ; Chong, J. M. ; Nielsen, N. J.
25 *Organomet. Chem.* **1997**, 542, 281)

Le *s*-butyllithium (1,4 M en solution dans le cyclohexane), le *n*-butyllithium (1,6 M en solution dans l'hexane), le *t*-butyllithium (1,7 M en solution dans le pentane) et le phenyllithium (1,8M en solution dans le dibutylether) sont
30 commercialisés par Acros Chemicals et Aldrich Chemical Company.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ¹H (400 MHz ou 200 MHz) et du carbone ¹³C (50 MHz ou 100.6 MHz) ont été réalisés sur un appareil Bruker AC 400 ou DPX 200. Les

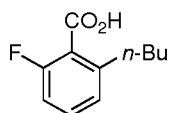
déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm).

Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne lorsque CDCl_3 est utilisé comme solvant. Dans le cas de l'acétone- d_6 et du DMSO d_6 , les déplacements chimiques sont donnés par rapport au signal du solvant. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les spectres de RMN : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), sept (septuplet).

Les spectres de masse ont été enregistrés en mode impact chimique ou en mode ionisation de champ sur un spectromètre haute résolution (GCT Premier Micromass HauteRésolution). La précision obtenue pour les mesures de masse précise est de 4 chiffres.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le centre de microanalyse de l'ICSN de -Gif sur Yvette. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet® Avatar® 370 DTGS. Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi Melting Point B-540.

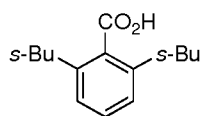
Exemple 1 - Préparation de l'acide 2-*n*-butyl-6-fluorobenzoïque



A une solution d'acide 2,6-difluorobenzoïque (791 mg, 5 mmol) dans du THF anhydre (30 mL) est ajouté du *n*-BuLi (6,9 mL, 11 mmol, 1,6 M en solution dans l'hexane) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 2h puis de l'iodométhane (1,25 mL, 12 mmol) est ajouté. La solution est hydrolysée à température ambiante avec de l'eau (20 mL) et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée par l'acétate d'éthyle (3x40 mL). La phase aqueuse est ensuite acidifiée jusqu'à un pH de 1 et extraite par l'acétate d'éthyle (3x40 mL). Les phases organiques

combinées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silicagel (cyclohexane : acétate d'éthyle 95 : 5) pour donner de l'acide 2 - butyl - 6 - fluorobenzoïque (425 mg, 2,17 mmol, 43%) sous la forme
5 d'huile jaune. L'addition d'iodométhane avant l'hydrolyse ne modifie pas la réaction. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.04 (s large, 1H), 7.35 (td, JHF = 5.7 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, H5), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H4), 6.97 (dd, J = 8.2 Hz, JHF = 9.6 Hz, 1H, H6), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H) 1.38 (m, 2H), 0.93 (t,
10 J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.6, 160.3 (d, J = 253 Hz), 144.2 (d, J = 1.3 Hz), 131.9 (d, J = 9.2 Hz), 120.0 (d, J = 14.3 Hz), 125.5 (d, J = 3.2 Hz), 113.4 (d, J = 21.8 Hz), 33.5, 33.2, 22.5, 13.8. IR (ATR, cm⁻¹): 2960, 2873, 2662, 2873, 1704, 1615, 1576, 1467, 1405, 1293, 1125, 805, 775. HRMS [M+NH₄]⁺
15 calculé pour C₁₁H₁₇NO₂F: 214.1243, mesuré: 214.1246.

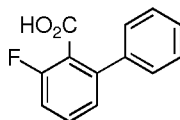
Exemple 2 - Préparation de l'acide 2,6-di-sec-butylbenzoïque



Ce composé est préparé à partir d'acide 2,6 -
20 difluorobenzoïque (791 mg, 5 mmol) et de s-BuLi (10,7 mL, 15,0 mmol, 1,4 M en solution dans le cyclohexane) selon la procédure de l'exemple 1. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 4h puis récupéré et recristallisé (cyclohexane / acétate d'éthyle) permettant de récupérer l'acide 2,6 di- sec - butylbenzoïque (650
25 mg, 2,77 mmol, 55%) sous la forme d'un solide blanc (P_f 125-126°C). L'addition d'iodométhane avant l'hydrolyse ne modifie pas la réaction. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.73 (sext, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.27 (dd, J = 1.6 Hz, J = 6.8 Hz, 6H), 0.85 (t,
30 J = 7.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 176.2, 143.2, 133.4, 129.5, 122.8, 38.7, 30.9, 22.0, 12.1. IR (ATR, cm⁻¹): 2955, 2925,

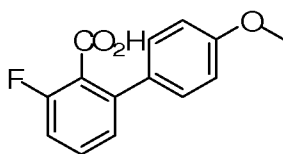
2864, 1705, 1594, 1585, 1456, 1390, 1379, 1260, 1134, 1003, 908, 803, 764, 699, 609. HRMS $[M+NH_4]^+$ calculé pour $C_{15}H_{26}NO_2$: 252.1964, mesuré: 252.1963.

5 **Exemple 3 - Préparation de l'acide 3 - fluorobiphényl - 2 - carboxylique**



Ce composé est préparé à partir d'acide 2,6 - difluorobenzoïque (474 mg, 3 mmol) et de PhLi (4,55 mL, 6,6 mmol, 10 1,45 M en solution dans l'éther di-n-butyle) selon la procédure générale. Le mélange réactionnel est agité à -30 °C pendant 2h. Le composé est récupéré et purifié par colonne de chromatographie sur silicagel (cyclohexane : acétate d'éthyle 95 : 5 à 90 : 10) permettant d'obtenir l'acide 3 - fluorobiphényl - 2 - carboxylique 15 (185 mg, 0,856 mmol, 29%) sous la forme d'un solide jaune (P_f 122,5 - 125 °C). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53-7.40 (m, 6H), 7.22-7.09 (m, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.1, 159.8 (d, $J = 252.6$ Hz), 142.8 (d, $J = 2.4$ Hz), 139.0 (d, $J = 2.3$ Hz), 131.7 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.5 (2*C), 128.2 (2*C), 128.1, 125.7 (d, $J = 3.2$ Hz), 120.3 (d, $J = 15.7$ Hz), 114.7 (d, $J = 21.6$ Hz). IR (ATR, cm^{-1}): 2860, 2654, 1690, 1612, 1567, 1460, 1401, 1293, 1267, 1238, 1127, 1097, 897, 803, 771, 702, 549. HRMS $[M]^+$ calculé pour $C_{13}H_9FO_2$: 216.0587, mesuré: 216.0587.

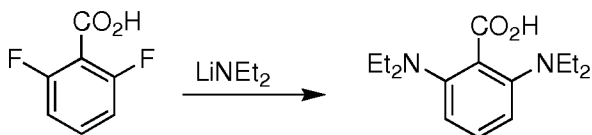
25 **Exemple 4 - Préparation de l'acide Acide 3-fluoro-4-méthoxy-biphényl-2-carboxylique**



xxx

A une solution de 1 - bromo - 4 méthoxybenzène (2,057g, 1,40 mL, 11 mmol) dans du THF anhydre (20 mL) est ajouté goutte à goutte du *n*-BuLi (7,9 mL, 11 mmol, 1,39 M en solution dans l'hexanes) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 1h, puis réchauffé jusqu'à -50°C et de l'acide 2,6 - difluorobenzoïque (791 mg, 5 mmol) en solution dans du THF anhydre est alors ajouté. Le mélange réactionnel est réchauffé jusqu'à -30°C et est agité à cette température pendant 2h. La solution est hydrolysée à température ambiante avec de l'eau (25 mL) et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée par l'acétate d'éthyle (3x40 mL). La phase aqueuse est ensuite acidifiée jusqu'à un pH de 1 et extraite par l'acétate d'éthyle (3x40 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO4 et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silicagel (cyclohexane : acétate d'éthyle 95 : 5 jusqu'à 8 : 2). On obtient l'acide 3 - fluoro - 4 - méthoxy - biphenyl - 2 - carboxylique (803 mg, 3,26 mmol, 65 %) sous la forme d'une huile incolore. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.50-7.30 (m, 3H), 7.20-7.06 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 159.8 (d, *J* = 252.1 Hz), 159.6, 142.4 (d, *J* = 2.5 Hz), 131.6 (d, *J* = 9.2 Hz), 131.4 (d, *J* = 2.4 Hz), 129.4 (2*C), 125.7 (d, *J* = 3.1 Hz), 120.3 (d, *J* = 15.7 Hz), 114.2 (d, *J* = 21.5 Hz), 114.0 (2*C), 55.2. IR (ATR, cm⁻¹): 1703, 1698, 1610, 1514, 1462, 1455, 1288, 1236, 1178, 1094, 1029, 896, 806, 781, 692, 587. HRMS [M + H]⁺ calculé pour C₁₄H₁₂FO₃: 247.0770, mesuré: 247.0780.

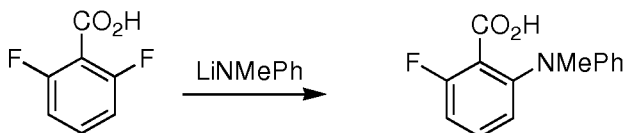
Exemple 5 - Préparation de l'acide Acide 2,6-bis-(diéthylamino) benzoïque



À une solution de diéthylamidure de lithium (15 mmol, préparées selon la procédure générale dans 30 mL de THF) à -30 °C est ajouté goutte-à-goutte l'acide 2,6-difluorobenzoïque (474 mg ; 3 mmol) en solution dans du THF anhydre (10 mL). La solution est
5 agitée à -30 °C pendant 1 h puis 3 h à 0 °C. Le milieu réactionnel est hydrolysé à température ambiante avec de l'eau distillée (20mL) et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse (AQ-1) est extraite par l'acétate d'éthyle (3*20 mL) et les phases organiques combinées (ORGA1) sont séchées sur MgSO₄. La phase
10 ORGA1, correspond majoritairement au carboxylate dérivé de l'acide 2,6-bis(diéthylamino)benzoïque. Pour la purifier, on ajoute 10 mL d'une solution aqueuse de NaOH 1N et le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Après acidification à pH = 7 (par HCl 10 %) et extraction par AcOEt, on obtient l'acide 2,6-
15 bis(diéthylamino)benzoïque pur (180 mg ; 0,69 mmol) sous la forme d'un solide blanc. La phase aqueuse AQ-1 est ensuite acidifiée par une solution d' HCl (10 %) jusqu'à pH = 7 et extraite par le dichlorométhane (3*20 mL). Les phases organiques combinées (ORGA2) sont séchées sur MgSO₄. La phase ORGA2 correspond à l'acide 2,6-
20 bis(diéthylamino)benzoïque pur (240 mg, 0,92 mmol). (rendement global : 420 mg, 53 %).

En suivant le même mode opératoire mais en utilisant l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (546 mg ; 3 mmol) comme produit de départ, l'acide 2,6-bis(diéthylamino)benzoïque est obtenu avec 53 % de
25 rendement (420 mg). P_f = 112-114 °C. ¹H RMN (CDCl₃ ; 200 MHz) δ : 7,38 (t ; J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d ; J = 8,0 Hz ; 2H), 3,21 (q ; J = 7,2 Hz ; 8H), 1,11 (t ; J = 7,2 Hz ; 12H) . RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100MHz) : 167,1 ; 150,7 ; 131,3 ; 119,6 ; 115,6 ; 48,7 ; 11,9. IR (ATR, cm⁻¹) : 3430 ; 2671 ; 2612 ; 2072 ; 1582 ; 1459 ; 1368 ;
30 1262. HRMS m/z calculé pour C₁₅H₂₅N₂O₂ ([M]⁺) : 265,1871 trouvé 265,1909.

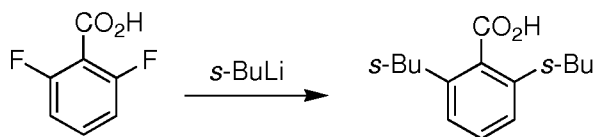
Exemple 6 - Préparation de l'acide Acide 2-(N-méthyl-N-phényl)-6-fluorobenzoïque



À une solution de (N-méthyl-N-phényl)amidure de lithium (15
 5 mmol, préparée selon la procédure générale dans 30 mL de THF) est
 ajouté goutte-à-goutte l'acide 2,6-difluorobenzoïque (474 mg ; 3
 mmol) en solution dans du THF anhydre (10 mL) à température
 ambiante. La solution est agitée à température ambiante pendant 1
 h puis une nuit à 60 °C. Le milieu réactionnel est hydrolysé à
 10 température ambiante avec de l'eau distillée (20 mL) et les deux
 phases sont séparées. La phase aqueuse (AQ-1) est extraite par
 l'acétate d'éthyle (3*20 mL) puis elle est acidifiée par une
 solution d' HCl (10 %) jusqu'à pH = 7 et extraite par le
 dichlorométhane (3*20 mL). Les phases organiques combinées (ORGA2)
 15 sont séchées sur MgSO₄. La phase ORGA2 correspond à l'acide 2-(N-
 méthyl-N-phényl)-6-fluorobenzoïque pur (190 mg, 0,92 mmol). Après
 acidification à pH = 1 (avec HCl 10 %), la phase aqueuse
 résiduelle est extraite par le dichlorométhane. La phase organique
 ainsi obtenue (ORGA3) est séchée sur MgSO₄. Elle correspond à
 20 l'acide 2-fluoro-6-(N-méthyl-N-phényl)benzoïque protonée. Pour la
 purifier, on ajoute 10 mL d'une solution aqueuse de NaOH 1N et le
 milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Après
 acidification à pH = 7 (par HCl 10 %) et extraction par AcOEt, on
 obtient l'acide 2-(N-méthyl-N-phényl)-6-fluorobenzoïque pur sous
 25 la forme d'un solide beige foncé (340 mg). (rendement global : 530
 mg, 72 %). **P_f** = 120-122 °C. ¹H RMN (CDCl₃ ; 200 MHz) : 7,46 (d ;
 J_{H,H} = 8 Hz ; J_{H,F} = 6 Hz ; 1H), 7,24 (dd ; J = 8,8 Hz ; J = 7,2 Hz
 ; 2H) ; 7,06 (dd ; J_{H,H} = 8,8 Hz ; J_{H,F} = 9,6 Hz ; 1H) ; 6,98 (d ; J
 = 8 Hz ; 1H) ; 6,94 (t ; J = 7,2 Hz ; 1H) ;) ; 6,82 (d ; J = 8,8
 30 Hz ; 2H) ; 3,25 (s ; 3H). RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100MHz) : 166,0 ;
 160,5 (J = 260 Hz) ; 149,0 ; 148,3 ; 133,6 (d, J = 10 Hz) ; 129,5 ;
 123,7 ; 122,8 ; 121,4 ; 117,5 ; 114,1 (d, J = 22 Hz) ; 41,4. RMN

^{19}F (CDCl_3 , 376MHz) = -111,0. IR (ATR, cm^{-1}) : 3063 ; 1705 ; 1613 ; 1495 ; 1350 ; 1161 ; 1209 ; 995 ; 825 ; 756 ; 694 ; 608.

Exemple 7 - Préparation de l'acide 2,6-di-s-butylbenzoïque



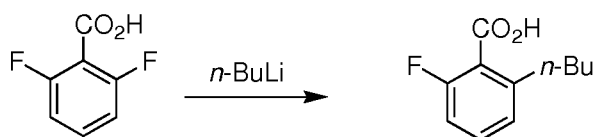
À l'acide 2,6-difluorobenzoïque (474 mg, 3 mmol) en solution dans du THF anhydre (20 mL) à 0 °C est ajouté le *s*-butyllithium (1,25 M dans cyclohexane, 12 mL, 15 mmol). Après 4 h de réaction à 0 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé par de l'eau distillée (20 mL) et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Après recristallisation (cyclohexane/acétate d'éthyle), l'acide 2,6-di-*s*-butylbenzoïque est isolé sous la forme d'un solide blanc (650 mg, 56 %). P_f = 125-126 °C. ^1H RMN (CDCl_3 ; 200 MHz) : 7,35 (t ; J = 7,8 Hz ; 1H), 7,25 (d ; J = 7,8 Hz ; 2H), 2,72 (m ; 1H), 1,68 (m ; 2H), 1,26 (d ; J = 7,0 Hz ; 3H), 0,85 (t ; J = 7,4 Hz ; 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 ; 100 MHz) : 176,5 ; 143,5 ; 133,0 ; 129,0 ; 122,5 ; 39,4 ; 31,5 ; 22,5 ; 12,0. IR (ATR, cm^{-1}) : 2954 ; 2925 ; 2863 ; 1704 ; 1594 ; 1584 ; 1456 ; 1390 ; 1379 ; 1260 ; 1234 ; 1134.

10

15

20

Exemple 8 - Préparation de l'acide 2-*n*-butyl-6-fluorobenzoïque



À l'acide 2,6-difluorobenzoïque (790 mg, 5 mmol) en solution dans du THF anhydre (30 mL) à 0 °C est ajouté le *n*-butyllithium (1,55 M dans cyclohexane, 7,1 mL, 11 mmol). Après 2 h de réaction à 0 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3*30 mL), acidifiée à pH = 1 par l'ajout d'HCl (10 %) puis extraite

avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Après recristallisation (cyclohexane /acétate d'éthyle), l'acide 2-fluoro-6-n-butylbenzoïque est isolé sous la forme d'un solide

5 jaune pâle (560 mg, 57 %). ^1H RMN (CDCl_3 ; 200 MHz) : 7,34 (dd ; $J_{\text{H,H}} = 8,2$ Hz ; $J_{\text{H,F}} = 5,6$ Hz ; 1H), 7,04 (d ; $J = 8,2$ Hz ; 1H), 6,96 (dd ; $J_{\text{H,H}} = 8,2$ Hz ; $J_{\text{H,F}} = 9,6$ Hz ; 1 H), 2,81 (t ; $J = 7,6$ Hz ; 2H), 1,68 (m ; 2H), 1,39 (m ; 2H), 0,91 (t ; $J = 7,6$ Hz ; 3H).

10 ^{13}C RMN (CDCl_3 ; 100 MHz) : 172,1, 160,0 (d ; $J = 250$ Hz), 144,3 ; 132,0 (d ; $J = 10$ Hz) ; 131,2 ; 125,5 (d ; $J = 14$ Hz) ; 120,0 (d ; $J = 21$ Hz) ; 113,6 ; 33,6 ; 22,5 ; 13,8. IR (ATR, cm^{-1}) : 2960 ; 2873 ; 2662 ; 1704 ; 1615 ; 1576 ; 1466 ; 1405 ; 1293 ; 1125 ; 805 ; 774,8.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de dérivés d'acides carboxyliques aromatiques par substitution nucléophile aromatique, dans laquelle on fait réagir :

un dérivé d'acide carboxylique aromatique portant une fonction carboxyle et une seule, ou un de ses sels, de préférence un sel de lithium, de sodium, de potassium ou un sel de zinc, de préférence un dérivé d'acide benzoïque ou un de ses sels,

- ledit dérivé d'acide carboxylique portant en ortho de la fonction carboxyle un groupe partant, qui est un atome de fluor ou de chlore ou un groupe alcoxy chiral ou non, et dans ce dernier cas, un groupe méthoxy est préféré ;

- ledit dérivé d'acide carboxylique étant substitué par au moins un groupe électroattracteur autre que le groupe partant, de préférence par un atome de fluor,

avec un réactif MNu, dans lequel M est un métal et Nu est un nucléophile chiral ou non,

étant entendu que :

- dans le cas où le groupe partant est un atome de fluor, et la position para est occupée par un atome de brome et les autres positions sont substituées par des atomes d'hydrogène, NuM n'est pas iBuMgCl ou NuMgBr avec Nu est le groupe éthyl ou isobutyl ou cyclopentényle,

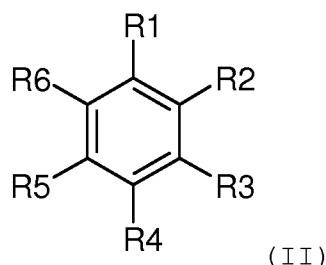
- dans le cas où le groupe partant est un atome de fluor, et l'autre position ortho est occupée par un halogène, et la position para est occupée par un atome de fluor ainsi que la position meta adjacente au groupe partant et l'autre position méta est occupée par un atome d'hydrogène, NuM n'est pas un agent alkylant dans lequel Nu est C₁₋₆ alkyle,

- dans le cas où le produit de départ est l'acide 2,3,4,6-tétrafluorobenzoïque, NuM n'est pas MeMgBr,

ladite réaction de substitution nucléophile aromatique étant réalisée sans catalyseur et sans étape de protection/déprotection de la fonction acide du composé de départ,

ce procédé étant sélectif en ce que la réaction conduit à la formation de dérivés cétoniques de façon très minoritaire au cours de la réaction.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit dérivé d'acide carboxylique produit de départ de la réaction est un dérivé d'acide benzoïque de formule générale (II)



dans laquelle

- R1 est CO₂H,
- R2 est un atome de fluor ou de chlore ou un groupe alcoxy chiral ou non, de préférence OCH₃,
- R3 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes alkyle ou un groupement électroattracteur, ou est R3 un substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, ou R3 peut former un cycle avec R4,
- R4 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes alkyle ou un groupement électroattracteur, ou est un substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, ou R4 peut former un cycle avec R3 ou R5,

- R5 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes alkyle ou un groupement électroattracteur, ou est un substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, ou R5 peut former un cycle avec R4 ou R6,

- R6 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes alkyle ou un groupement électroattracteur, ou est un substituant étant capable de réagir en présence d'une base et d'un métal pour former MNu, ou R6 peut former un cycle avec R5

étant entendu qu'au moins de R3, R4, R5 et R6 est un groupe électroattracteur,

qui est mis en réaction avec

un composé (III) de formule générale **NuM** dans lequel **Nu** est un nucléophile, et **M** est un métal, de préférence Li, Mg, Zn, Cu ou un organomagnésien MgX dans lequel X est un atome d'halogène ou un groupe alcoxy, de préférence OCH₃,

ladite réaction de substitution nucléophile aromatique étant réalisée sans catalyseur et sans étape de protection/déprotection de la fonction acide du composé (II),


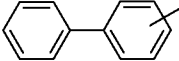
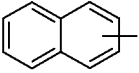

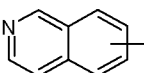
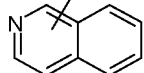
pour obtenir sélectivement un composé de formule générale (I), qui correspond à la formule générale (II) dans lequel au moins **R2** a été substitué par Nu,

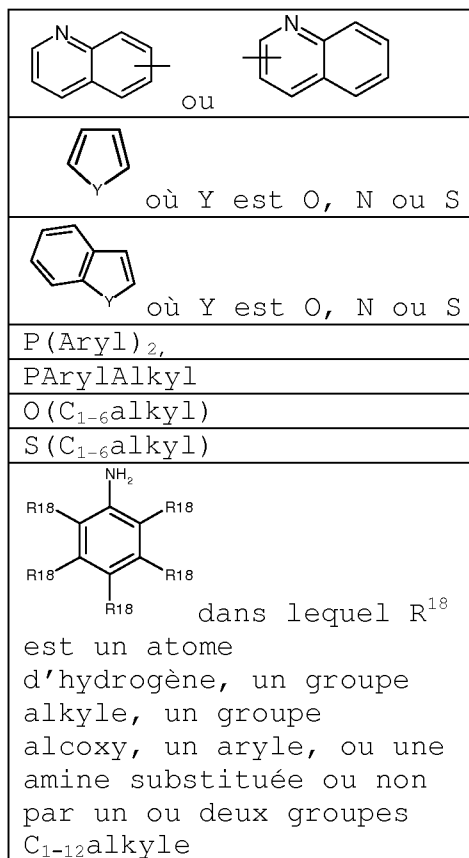
étant entendu que :

- dans le cas où le groupe partant est un atome de fluor, et la position para est occupée par un atome de brome et les autres positions sont substituées par des atomes d'hydrogène, NuM n'est pas iBuMgCl ou NuMgBr avec Nu est le groupe éthyl ou isobutyl ou cyclopentényle,

- 5
- dans le cas où le groupe partant est un atome de fluor, que l'autre position ortho est occupée par un halogène, que la position para est occupée par un atome de fluor ainsi que la position meta adjacente au groupe partant et que l'autre position méta est occupée par un atome d'hydrogène, NuM n'est pas un agent alkylant dans lequel Nu est C₁₋₆ alkyle,
 - dans le cas où le produit de départ est l'acide 2,3,4,6-tétrafluorobenzoïque, NuM n'est pas MeMgBr.
- 10

3. Procédé selon l'une des revendications **1** ou **2**, dans lequel NuM est tel que M est Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy, et Nu est tel que décrit ci-dessous :

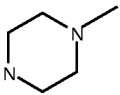
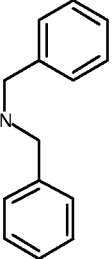
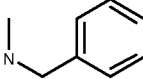
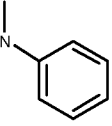
Nu
Alkyle, de préférence CH ₃ ou C ₂ H ₅
alcényle, éventuellement substitué
Alcynyle éventuellement substitué
Aryle éventuellement substitué
s-Bu
t-Bu
n-Bu
4-MeOC ₆ H ₄
2-MeOC ₆ H ₄
2,5-diMeC ₆ H ₄
4-Me ₂ NC ₆ H ₄

2-MeC ₆ H ₄



 ou 



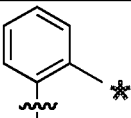
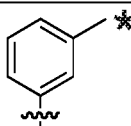
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel NuM est tel que M est Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy et Nu est N(C₁₋₆alkyl)₂, NH(C₁₋₆alkyl), NEt₂, N(CH₂CH₂)₂NMe, NMeBn, NBn₂, NMePh, NHt-Bu NPh₂.

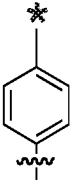
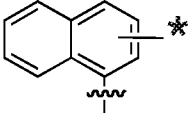
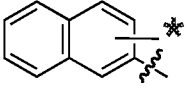
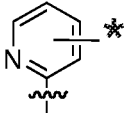
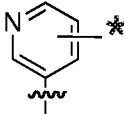
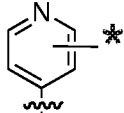
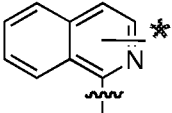
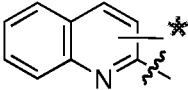
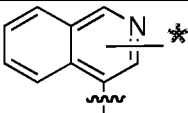
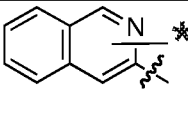
5. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 4, dans lequel NuM est tel que M est Li, Mg, Cu, Zn, ou MgX où X est un halogène ou un alcoxy, et Nu est tel que décrit ci-dessous :

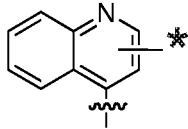
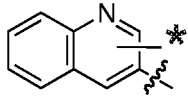
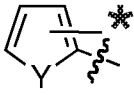
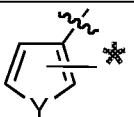
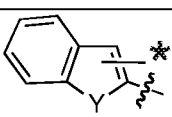
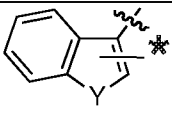
Nu
N(C ₁₋₆ alkyl) ₂
NH(C ₁₋₆ alkyl), en particulier NH(tBu)
NEt ₂


$N(iPr)_2$



$N(CH_2CH_2)_2NMe$
NMeBn
NBn ₂
NMePh
NH <i>t</i> -Bu
NPh ₂

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel NuM est tel que M est Li, Mg, et Nu est tel que 5 décrit ci-dessous :

Nu



Nu











Nu


 où Y est O, S ou N
 où Y est O, S ou N
 où Y est O, S ou N
 où Y est O, S ou N
NR ¹¹ R ¹² * où R ¹¹ et R ¹² sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C ₁₋₁₂ alkyle.
SiR ¹³ R ¹⁴ R ¹⁵ * où R ¹³ , R ¹⁴ et R ¹⁵ sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C ₁₋₁₂ alkyle.
OR ¹⁶ * où R ¹⁶ est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou

Nu
deux groupes C ₁₋₁₂ alkyle.
SR ^{17*} où R ¹⁷ est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un aryle, ou une amine substituée ou non par un ou deux groupes C ₁₋₁₂ alkyle.

* : élément chiral

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel un carbone asymétrique est présent sur un groupe partant dudit dérivé d'acide carboxylique aromatique et/ou sur le nucléophile, et le composé de formule générale (I) obtenu est asymétrique.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel au moins un équivalent de NuM est utilisé pour un équivalent de dérivé d'acide carboxylique de départ.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel au moins un équivalent d'une base métallique, de préférence du butyllithium, de l'hydrure de sodium, de l'hydrure de potassium ou de l'hydrure de lithium, est utilisé pour un équivalent de dérivé d'acide carboxylique aromatique de départ afin de former le sel métallique correspondant de la fonction acide du dérivé d'acide carboxylique aromatique, et au moins un équivalent de NuM est ajouté par groupe partant de la molécule de départ devant être substitué.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/050349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07C51/353 C07C227/08 C07D295/155 C07C229/56 C07C229/58
 C07C229/64 C07C229/68
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/233955 A1 (FRAZEE JAMES S [US] ET AL) 17 September 2009 (2009-09-17) paragraphs [0105] - [0106], [0108] - [0109], [0111], [0112], [0114], [0115], [0121], [0122] ----- -/--	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "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 when the document is taken alone
- "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

Date of the actual completion of the international search 23 June 2011	Date of mailing of the international search report 13/07/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lacombe, Céline

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/050349

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>IMANISHI, M ET AL.: "Discovery of a Novel Series of Biphenyl Benzoic Acid Derivatives as Potent and Selective Human Beta3-Adrenergic Receptor Agonists with Good Oral Bioavailability. Part I", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 6, 2008, pages 1925-1944, XP002600346, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm701324c compounds 32 to 33(d,e,f); sequence 2 étape 1 du mode opératoire (33d, 33e, 33f); page 1936 - page 1937</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
X	<p>US 6 362 365 B1 (MAIER ANDREAS [DE] ET AL) 26 March 2002 (2002-03-26) example 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-8
X	<p>HAMMOND M ET AL: "Design and synthesis of orally bioavailable serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, no. 15, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 4441-4445, XP026301720, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.05.051 [retrieved on 2009-05-18] page 4444, paragraph 1; tables 2 (lignes 16-17); sequence 2 (a)</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-8
Y	<p>US 2004/039208 A1 (CHEN MICHAEL HUAI GU [US] ET AL) 26 February 2004 (2004-02-26) paragraph [0692] - paragraph [0694]; example 23 paragraphs [0010], [598], [0629] - [0633]</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
Y	<p>US 2009/030218 A1 (KASAI KIYOSHI [JP] ET AL) 29 January 2009 (2009-01-29) paragraph [0072] - paragraph [0073]; example 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-3,6-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/050349

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Harold Hart, Leslie E. Craine, David J. Hart, Christopher M. Hadad, Stéphane Girouard, Danielle Lapierre: "Complément - Chapitre 8 - Composés aromatiques - Substitution nucléophile aromatique" In: "Chimie organique 1 - Chapitre 8 - Complément", 2008, Chenelière Éducation, XP055001162, ISBN: 978-2-76-501519-2 pages 1-3, the whole document -----	1-9
Y	Substitutions nucléophiles aromatiques SnAr: "Ch 11 - Hydrocarbures aromatiques" In: Nicolas Rabasso: "Chimie Organique: généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques", 2006, De Boek, Supérieur, XP002644331, ISBN: 2804152103 pages 142-143, the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/050349

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009233955	A1	17-09-2009	EP 1828180 A1 05-09-2007
			JP 2008523085 A 03-07-2008
			WO 2006063167 A1 15-06-2006

US 6362365	B1	26-03-2002	CA 2288485 A1 04-05-2000
			DE 19850788 A1 11-05-2000
			EP 1002786 A1 24-05-2000
			JP 4306901 B2 05-08-2009
			JP 2000143577 A 23-05-2000

US 2004039208	A1	26-02-2004	NONE

US 2009030218	A1	29-01-2009	CA 2608451 A1 23-11-2006
			CN 101228107 A 23-07-2008
			EP 1932826 A1 18-06-2008
			WO 2006123672 A1 23-11-2006
			KR 20080031678 A 10-04-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/050349

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07C51/353 C07C227/08 C07D295/155 C07C229/56 C07C229/58 C07C229/64 C07C229/68 ADD. Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07C C07D Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2009/233955 A1 (FRAZEE JAMES S [US] ET AL) 17 septembre 2009 (2009-09-17) alinéas [0105] - [0106], [0108] - [0109], [0111], [0112], [0114], [0115], [0121], [0122] ----- -/--	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités: "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 après la date de dépôt international ou 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 par rapport au document considéré isolément "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		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 23 juin 2011		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 13/07/2011
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Lacombe, Céline

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>IMANISHI, M ET AL.: "Discovery of a Novel Series of Biphenyl Benzoic Acid Derivatives as Potent and Selective Human Beta3-Adrenergic Receptor Agonists with Good Oral Bioavailability. Part I", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 6, 2008, pages 1925-1944, XP002600346, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm701324c composés 32 to 33(d,e,f); séquence 2 étape 1 du mode opératoire (33d, 33e, 33f); page 1936 - page 1937</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
X	<p>US 6 362 365 B1 (MAIER ANDREAS [DE] ET AL) 26 mars 2002 (2002-03-26) exemple 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-8
X	<p>HAMMOND M ET AL: "Design and synthesis of orally bioavailable serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, no. 15, 1 août 2009 (2009-08-01), pages 4441-4445, XP026301720, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.05.051 [extrait le 2009-05-18] page 4444, alinéa 1; tableaux 2 (lignes 16-17); séquence 2 (a)</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-8
Y	<p>US 2004/039208 A1 (CHEN MICHAEL HUAI GU [US] ET AL) 26 février 2004 (2004-02-26) alinéa [0692] - alinéa [0694]; exemple 23 alinéas [0010], [598], [0629] - [0633]</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
Y	<p>US 2009/030218 A1 (KASAI KIYOSHI [JP] ET AL) 29 janvier 2009 (2009-01-29) alinéa [0072] - alinéa [0073]; exemple 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-8
Y	<p>Harold Hart, Leslie E. Craine, David J. Hart, Christopher M. Hadad, Stéphane Girouard, Danielle Lapierre: "Complément - Chapitre 8 - Composés aromatiques - Substitution nucléophile aromatique" In: "Chimie organique 1 - Chapitre 8 - Complément", 2008, Chenelière Éducation, XP055001162, ISBN: 978-2-76-501519-2 pages 1-3, le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
	-/--	

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>Substitutions nucléophiles aromatiques SnAr: "Ch 11 - Hydrocarbures aromatiques" In: Nicolas Rabasso: "Chimie Organique: généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques", 2006, De Boek, Supérieur, XP002644331, ISBN: 2804152103 pages 142-143, le document en entier -----</p>	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/050349

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2009233955	A1	17-09-2009	EP 1828180 A1 05-09-2007
			JP 2008523085 A 03-07-2008
			WO 2006063167 A1 15-06-2006

US 6362365	B1	26-03-2002	CA 2288485 A1 04-05-2000
			DE 19850788 A1 11-05-2000
			EP 1002786 A1 24-05-2000
			JP 4306901 B2 05-08-2009
			JP 2000143577 A 23-05-2000

US 2004039208	A1	26-02-2004	AUCUN

US 2009030218	A1	29-01-2009	CA 2608451 A1 23-11-2006
			CN 101228107 A 23-07-2008
			EP 1932826 A1 18-06-2008
			WO 2006123672 A1 23-11-2006
			KR 20080031678 A 10-04-2008
