

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 ———
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 ———
 PARIS
 ———

①1 N° de publication : **2 552 430**
 la n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction

②1 N° d'enregistrement national : **83 15073**

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 215/22; C 07 C 125/03.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②2 Date de dépôt : 22 septembre 1983.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
 demande : BOPI « Brevets » n° 13 du 29 mars 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
 rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *RHONE-POULENC SANTE, société ano-
 nyme.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Michel Arnaud et Jean-Pierre Corbet.

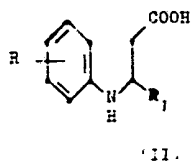
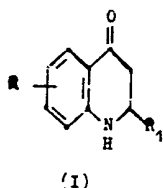
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Recherches.

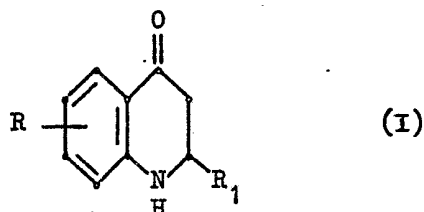
⑤4 Procédé de préparation de quinolinones-4.

⑤7 Procédé de préparation d'une tétrahydro-1,2,3,4 quinoli-
 none-4 de formule générale I à partir d'un acide anilino-3
 propionique de formule générale II qui est traité successive-
 ment par le phosgène, le phosgène en présence de diméthyl-
 formamide, un acide de Lewis ou un acide fort et une base.

Dans les formules I et II, R représente un atome d'hydro-
 gène ou un substituant choisi parmi les atomes d'halogène et
 les radicaux alcoyles (1 à 4 atomes de carbone), alcoyloxy (1 à
 4 atomes de carbone) ou trifluorométhyle et R₁ représente un
 atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 4 atomes de
 carbone) ou trifluorométhyle.



La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de tétrahydro-1,2,3,4 quinolinones-4 de formule générale :



5 qui sont particulièrement utiles comme intermédiaires dans la synthèse de substances thérapeutiquement actives.

Dans la formule générale (I), R représente un atome d'hydrogène ou un substituant choisi dans le groupe des atomes d'halogène et des radicaux alcoyles droits ou ramifiés conte-
 10 nant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone et trifluorométhyle, et R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle.

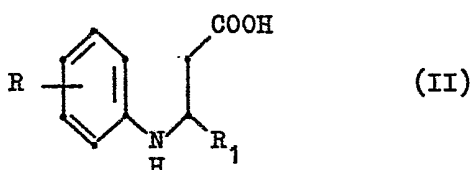
Il est connu de préparer des tétrahydro-1,2,3,4
 15 quinolinones-4 de formule générale (I) par cyclisation d'un acide anilino-3 propionique au moyen d'acide polyphosphorique selon le procédé décrit dans le brevet français 1 514 280, au moyen d'un oléum selon le procédé décrit dans le brevet
 européen 56 764 ou encore au moyen d'un mélange acide fluor-
 20 hydrique-trifluorure de bore selon le procédé décrit dans le brevet européen 56 763.

Il faut cependant remarquer que, dans le cas parti-
 culier de la cyclisation de l'acide m.chloroanilino-3 propio-
 nique par l'acide polyphosphorique, un mélange en quantités
 25 sensiblement égales de chloro-5 et de chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4
 quinolinone -4 est obtenu. La sélectivité en chloro-7 tétrahydro-
 1,2,3,4 quinolinone-4 est notablement améliorée si on utilise com-
 me agent de cyclisation un oléum ou un mélange acide fluorhydrique-
 trifluorure de bore mais la mise en oeuvre industrielle de ces

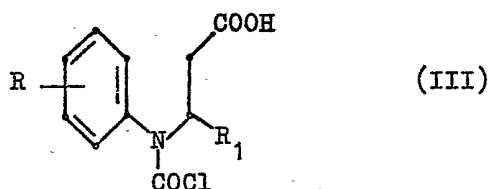
procédés se heurte à des difficultés résultant soit de la manipulation de quantités importantes d'acide sulfurique soit de l'utilisation d'un mélange d'acide fluorhydrique anhydre et de trifluorure de bore.

- 5 Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus avec des bons rendements, et lorsque le cas se présente, avec une sélectivité accrue, à partir d'acides anilino-3 propioniques par la mise en oeuvre
10 de réactions plus simples et aussi performantes que celles antérieurement connues.

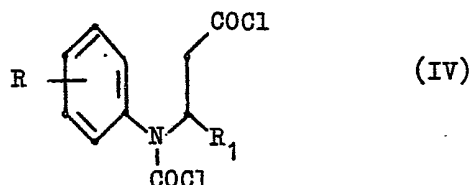
Selon l'invention, un acide anilino-3 propionique de formule générale :



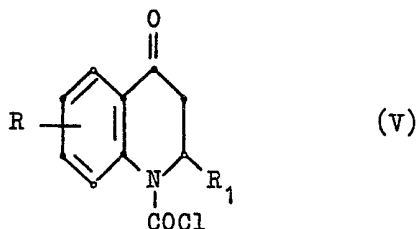
- 15 dans laquelle R et R₁ sont définis comme précédemment, est traité par le phosgène pour obtenir un produit de formule générale :



- 20 dans laquelle R et R₁ sont définis comme précédemment, qui, sous l'action du phosgène en présence de diméthylformamide, est transformé en chlorure d'acide de formule générale :



dans laquelle R et R₁ sont définis comme précédemment, qui, par action d'un acide de Lewis dans un solvant organique convenable, est cyclisé en produit de formule générale :



5 dans laquelle R et R₁ sont définis comme précédemment, qui est ensuite hydrolysé par action d'une base en produit de formule générale (I).

Selon l'invention, les produits de formule générale (III) sont obtenus par action du phosgène sur un produit de
 10 formule générale (II) en opérant dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène, le trichloro-1,1,2 éthane, les esters aliphatiques ou le dioxanne à une température comprise entre -10 et 150°C et, de préférence entre -30 et 80°C. Généralement, on utilise un léger excès de phosgène (inférieur à
 15 10%) par rapport à l'acide anilino-3 propionique de formule générale (II) mis en oeuvre. Il est avantageux d'opérer en atmosphère inerte.

Selon l'invention, les produits de formule générale (IV) sont obtenus par action du phosgène sur les produits de
 20 formule générale (III) en présence d'une trace de diméthylformamide en opérant dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène, les trihalogénoéthane tels que le trichloro-1,1,2 éthane ou le dioxanne à une température comprise entre -10 et 100°C et de préférence entre -0 et 50°C. Généralement, on utilise
 25 un léger excès de phosgène (inférieur à 10%) par rapport au produit de formule générale (III). Il est avantageux d'opérer en atmosphère inerte.

Selon l'invention, les produits de formule générale (V) sont obtenus par cyclisation intramoléculaire d'un produit
 30 de formule générale (IV) au moyen d'un acide de Lewis ou d'un acide fort.

Comme acides de Lewis, conviennent particulièrement bien le chlorure d'aluminium, le chlorure ferrique, le chlorure de titane ou le chlorure stannique.

5 Comme acides forts, conviennent particulièrement bien l'acide sulfurique, l'acide fluorhydrique, les acides sulfoniques (acides alcoylsulfoniques, arylsulfoniques, trifluorométhanesulfoniques) ou l'acide polyphosphorique.

10 Lorsqu'on utilise un acide de Lewis, la réaction est mise en oeuvre dans un solvant convenablement choisi à une température comprise entre -10 et 70°C et de préférence entre 0 et 50°C. Comme solvants organiques peuvent être utilisés les hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, les trihalogénoéthanes tels que le trichloro-1,1,2 éthane, le sulfure de carbone, les nitroalcanes ou le tétrachloroéthylène.

15 Lorsqu'on utilise un acide fort, la cyclisation s'effectue à une température comprise entre 20 et 100°C.

20 Selon l'invention, les produits de formule générale (V) peuvent aussi être obtenus directement à partir d'un acide anilino-3 propionique sans qu'il soit nécessaire d'isoler intermédiairement les produits de formule générale (III) et (IV).

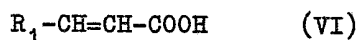
25 A cet effet, le produit de formule générale (II) est traité par le phosgène, à raison d'au moins 2 moles de phosgène par mole d'acide anilino-3 propionique de formule générale (II) mis en oeuvre, dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène ou le trichloro-1,1,2 éthane à une température comprise entre -10 et 150°C et de préférence entre 30 et 80°C, puis le diméthylformamide est ajouté et la réaction est poursuivie jusqu'à transformation complète. Après élimination de l'excès de phosgène, l'acide de Lewis ou l'acide fort est ajouté au mélange réactionnel.
30 et la réaction est poursuivie jusqu'à disparition totale du produit de départ et des produits intermédiaires. Lorsque la réaction est terminée, le produit de formule générale (V) est séparé du mélange réactionnel selon les méthodes habituelles.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'une base minérale sur un produit de formule générale (V). Il est particulièrement avantageux d'utiliser la soude en solution méthanolique en opérant à une température comprise entre 50 et 100°C.

Les produits de formule générale (I) peuvent être isolés du mélange réactionnel et purifiés par application des méthodes habituelles.

Les produits de formule générale (IV) et les produits de formule générale (V), à l'exception de ceux pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène et R représente un atome de chlore, de brome ou de fluor en position 6, sont des produits nouveaux qui constituent un autre objet de la présente invention.

Les acides de formule générale (II) utilisés comme produit de départ peuvent être obtenus par action d'une aniline convenablement substituée sur un acide de formule générale :



dans laquelle R_1 est défini comme précédemment.

La réaction s'effectue généralement dans l'eau à une température comprise entre 70 et 100°C en utilisant un excès d'aniline par rapport à l'acide de formule générale (VI) mis en oeuvre. La durée de la réaction est généralement comprise entre 1 et 4 heures.

Les tétrahydro-1,2,3,4 quinolinones-4 de formule générale (I) sont particulièrement utiles comme intermédiaires dans la synthèse de substances thérapeutiquement actives telles que la chloroquine, la glafénine, l'antrafénine ou l'amodiaquine.

Plus particulièrement, la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 peut être transformée en chloroquine par condensation de la diéthylamino-4 méthyl-1 butylamine en présence d'air selon le procédé décrit par W.S. Johnson et B.G. Buell, J. Amer. Chem. Soc., 74, 4513 (1952).

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE 1 -

Dans un ballon de 100 cm³ muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'un réfrigérant ascendant à acétone-carboglance, d'un dispositif d'introduction de gaz et d'une ampoule de coulée, on introduit 20 cm³ de chlorure de méthylène sec. On condense, à une température comprise entre 0 et 5°C, 3,15 g (31,8 m.moles) de phosgène. Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon. On ajoute ensuite, en 19 minutes, une solution de 6,25 g (31,3 m.moles) d'acide m.chloroanilino-3 propionique dans 15 cm³ de chlorure de méthylène. La température monte de 6 à 23°C. Le mélange réactionnel est alors constitué d'une phase liquide jaune et d'un précipité blanc en suspension. On poursuit l'agitation pendant 10 minutes à 23°C puis on fait passer, pendant 50 minutes, un courant d'argon dans le mélange réactionnel pour éliminer le phosgène n'ayant pas réagi.

Le précipité est séparé par filtration sous courant d'argon puis séché sous pression réduite (1 mm de mercure; 0,13 kPa) jusqu'à poids constant. On obtient ainsi 3,2 g de chlorhydrate de l'acide m.chloroanilino-3 propionique.

Le filtrat est concentré à sec. On obtient ainsi 4,58 g d'acide N-chloroformyl m.chloroanilino-3 propionique, pratiquement pur, fondant à 106°C dont la structure est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton. Le produit, après recristallisation dans l'éther isopropylique, fond à 111°C.

L'acide m.chloroanilino-3 propionique peut être préparé de la manière suivante :

- . A un mélange de 510,3 g de m.chloroaniline dans 150 cm³ d'eau, maintenu sous atmosphère d'argon agité à 80°C,
- 5 on ajoute en 10 minutes une solution de 72,05 g d'acide acrylique dans 100 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel, constitué de deux phases, est maintenu pendant 3 heures à 80°C sous agitation puis refroidi à 20°C. Après décantation, la phase aqueuse (couche supérieure) est éliminée. A la phase organique
- 10 on ajoute 423 cm³ d'une solution aqueuse de soude 2,6 N, en agitant et en maintenant la température à 20°C. Après décantation, la phase organique constituée de 303 g de m.chloroaniline est séparée. La phase aqueuse (850 cm³) est extraite 6 fois successivement par 450 cm³ d'éther.
- 15 La phase aqueuse, dont on élimine l'éther par évaporation sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), est acidifiée par addition de 105 g d'acide sulfurique à 50 % (en poids). Le pH final est 3,5 (point isoélectrique). La température passe de 22 à 33°C puis on chauffe à 40°C.
- 20 Après décantation, on sépare :
- une phase organique inférieure (208,8 g) constituée d'acide m.chloroanilino-3 propionique fondu saturé d'eau (8,6 % d'eau)
 - une phase aqueuse supérieure (601 g) contenant
- 25 2,28 g d'acide m.chloroanilino-3 propionique et 156 g de sulfate de sodium.
- La phase organique est chauffée pendant 1 heure à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 195,4 g d'un produit contenant 94 % d'acide m.chloro-
- 30 anilino-3 propionique et 2,3 % d'eau.

EXEMPLE 2 -

Dans un appareillage identique à celui utilisé dans l'exemple 1, on introduit 30 cm³ de chlorure de méthylène sec et 0,2 cm³ de diméthylformamide. On condense ensuite, à une
5 température voisine de 5°C, 3,2 g de phosgène (32,35 m.moles). Au cours de la condensation il se forme un léger précipité blanc. On laisse remonter la température vers 16°C puis on ajoute une solution de 7,06 g d'acide N-chloroformyl m.chloro-anilino-3 propionique (26,93 m.moles) dans 50 cm³ de chlorure
10 de méthylène sec. Le précipité se dissout progressivement et à la fin de l'addition le mélange réactionnel est jaune et limpide. La température du mélange réactionnel est de 27°C. On élimine l'excès de phosgène en faisant barboter un courant d'argon dans le mélange réactionnel pendant 30 minutes puis
15 on laisse reposer pendant 15 heures à une température voisine de 20°C.

Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) à 40 °C. On obtient ainsi 8 g d'une huile jaune-orange. Cette huile est reprise
20 par 20 cm³ d'acétate d'éthyle à 4°C. Il se forme un léger précipité qui est séparé par filtration sous atmosphère d'argon. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) puis séché à poids constant sous pression réduite (1 mm de mercure; 0,93 kPa) à 40°C. On
25 obtient ainsi 7,4 g de chlorure d'acide de l'acide N-chloro-formyl m. chloroanilino-3 propionique, pratiquement pur, sous forme d'huile orange, dont la structure est confirmée par l'analyse élémentaire quantitative, le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magné-
30 tique nucléaire du proton.

EXEMPLE 3 -

Dans un appareillage identique à celui utilisé dans l'exemple 1, on introduit 25 cm³ de chlorure de méthylène. On fait alors passer, pendant 10 minutes, un courant de phosgène

- à une température voisine de 20°C de façon à éliminer l'eau et l'éthanol présents dans le solvant utilisé. Le phosgène dissous est éliminé en faisant passer un courant d'argon pendant 20 minutes à une température voisine de 40°C. On
- 5 ajoute alors 2 g de chlorure d'acide de l'acide N-chloroformyl m.chloroanilino-3 propionique (7,13 m.moles) en opérant sous atmosphère d'argon à une température de 26°C. On ajoute alors, en 10 minutes, 2,09 g de chlorure d'aluminium anhydre, la
- 10 température passant de 26 à 32°C. Le mélange réactionnel est alors constitué d'une phase liquide jaune et d'une suspension. On laisse réagir pendant 15 heures à une température voisine de 20°C puis on verse le mélange réactionnel sur 25 g de glace. La phase organique est séparée par décantation. La phase aqueuse est extraite par 4 fois 25 cm³ de chlorure de méthylène.
- 15 Les extraits organiques rassemblés sont lavés par 4 fois 25 cm³ d'eau puis séchés sur sulfate de sodium. Après filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) à 40 °C. On obtient alors 1,5 g de chloroformyl-1 chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4
- 20 fondant à 150-153°C qui, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, fond à 156°C.

La structure de la chloroformyl-1 chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 est confirmée par son analyse élémentaire quantitative, son spectre infra-rouge, son spectre

25 de masse et son spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

EXEMPLE 4 -

- Dans 20 cm³ d'une solution normale de soude dans le méthanol, on introduit 0,5 g (2,05 moles) de chloroformyl-1 chloro-
- 30 7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4. On chauffe à 65°C pendant 3 heures 10 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) à 40°C, puis il

est repris par 100 cm³ d'eau et 100 cm³ de chlorure de méthylène. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont lavées par 4 fois 50 cm³ d'eau distillée puis séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration à sec, on obtient 0,36 g de chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 fondant à 132°C.

L'analyse de ce produit par chromatographie en phase vapeur montre qu'il contient 91 % de chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4.

EXEMPLE 5 -

Dans un appareillage identique à celui décrit dans l'exemple 1 on introduit 20 cm³ de chlorure de méthylène sec. On condense ensuite entre 4 et 5°C, 7,85 g de phosgène (79,37 m.moles) puis on ajoute, en 15 minutes, une solution de 5,946 g d'acide m.chloroanilino-3 propionique (29,81 m.moles) dans 12 cm³ de chlorure de méthylène. Pendant l'addition la température du mélange réactionnel passe de 7 à 17°C et il se forme un précipité beige abondant. On chauffe alors à 30°C pendant 30 minutes. Après refroidissement à 25°C on ajoute, à l'aide d'une seringue, 0,1 cm³ de diméthylformamide sec. Il se produit un dégagement gazeux régulier qui ralentit au bout de 30 minutes. On ajoute à nouveau 0,1 cm³ de diméthylformamide : le dégagement gazeux reprend. Au bout d'une heure, le précipité initial est totalement dissous. La disparition totale du produit de départ est confirmée par chromatographie sur couche mince. Le mélange réactionnel est chauffé à 38°C puis on fait passer un courant d'argon pour éliminer l'excès de phosgène n'ayant pas réagi.

Après refroidissement à 20°C, on ajoute, en 40 minutes, 8,49 g de chlorure d'aluminium anhydre (63,66 m.moles). On laisse réagir à une température voisine de 20°C pendant 23 heures 45 minutes.

Le mélange réactionnel est versé sur 150 g de glace. La phase aqueuse est extraite par 4 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène et les phases organiques réunies sont lavées par 5 fois 30 cm³ d'eau puis séchées sur sulfate de sodium anhydre.

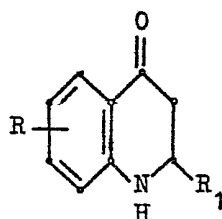
- 5 Après filtration et concentration à sec du filtrat sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) à 40 °C, on obtient 7,294 g de chloroformyl-1 chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4, pratiquement pure, sous forme d'un solide jaune.

- On traite 477,7 mg de chloroformyl-1 chloro-7
10 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 par une solution normale de soude méthanolique dans les conditions décrites dans l'exemple 4. On obtient ainsi 363,4 mg d'un solide jaune clair dont l'analyse par chromatographie en phase vapeur et par chromatographie liquide haute performance montre qu'il contient 89 %
15 de chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 et 0,5 % de chloro-5 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4.

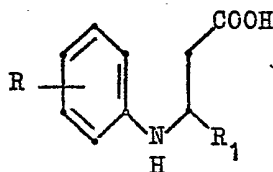
Le rendement en chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 est de 91,2 % par rapport à l'acide m.chloroanilino-3 propionique mis en oeuvre.

REVENDICATIONS

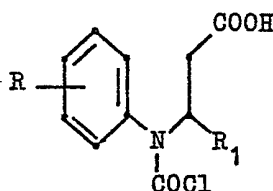
1 - Procédé de préparation d'une tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de formule générale :



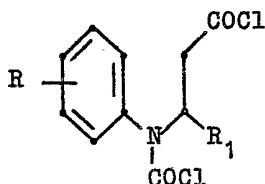
- 5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un substituant choisi dans le groupe des atomes d'halogène et des radicaux alcoyles droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone et trifluorométhyle et R₁ représente
- 10 un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, caractérisé en ce que l'on traite par le phosgène un acide anilino-3 propionique de formule générale :



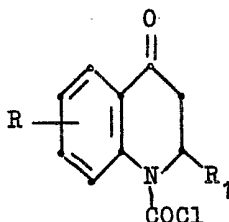
- 15 dans laquelle R et R₁ sont définis comme précédemment pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle R et R₁ sont définis comme précédemment, que l'on transforme par action du phosgène en présence de diméthylformamide en chlorure d'acide de formule générale :



- 5 dans laquelle R et R₁ sont définis comme précédemment, que l'on traite par un acide de Lewis dans un solvant convenable ou par un acide fort pour obtenir un produit de formule générale:



- dans laquelle R et R₁ sont définis comme précédemment, que l'on hydrolyse en présence d'une base minérale puis isole la tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ainsi obtenue.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le traitement par le phosgène est effectué dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 150°C.

- 15 3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi le chlorure de méthylène, le trichloro-1,1,2 éthane et le dioxane.

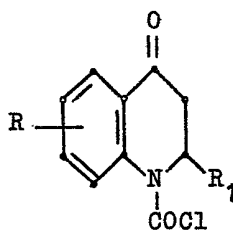
- 4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise un acide de Lewis choisi parmi le chlorure d'aluminium, le chlorure ferrique, le chlorure de titane ou le chlorure stannique dans un solvant organique.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi les hydrocarbures halogénés, le sulfure de carbone, les nitroalcanes, et le tétrachloroéthylène.

5 6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme acide fort l'acide sulfurique, l'acide fluorhydrique, les autres sulfoniques ou l'acide polyphosphorique.

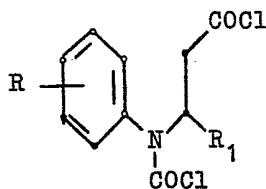
7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme base la soude méthanolique.

10 8 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on prépare le produit de formule générale :



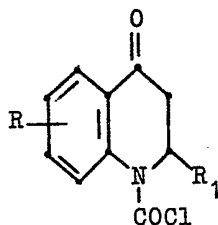
dans laquelle R et R₁ sont définis comme dans la revendication 1 sans isolement des produits intermédiaires.

15 9 - Le chlorure de l'acide N-chloroformyl anilino-3 propionique de formule générale :



20 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un substituant choisi dans le groupe des atomes d'halogène et des radicaux alcoyles droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone et trifluorométhyle et R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle.

10 - La chloroformyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 quinoline-4 de formule générale :



5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un substituant choisi dans le groupe des atomes d'halogène et des radicaux alcoyles droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone et trifluorométhyle et R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes
10 de carbone ou trifluorométhyle, à l'exception des produits pour lesquels R₁ représente un atome d'hydrogène et R représente un atome de chlore, de brome ou de fluor en position 6.