Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2677295 A1 2008/09/18

(21) 2 677 295

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2008/02/04
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2008/09/18
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2009/08/04
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2008/000136
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2008/110698
(30) Priorité/Priority: 2007/02/05 (FR0700792)

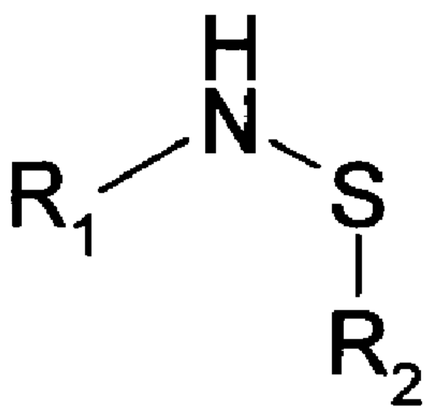
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07C 311/48* (2006.01),
C07C 313/20 (2006.01), *C07C 313/32* (2006.01),
C07C 319/14 (2006.01), *C07C 321/18* (2006.01),
C07C 321/22 (2006.01), *C07C 323/12* (2006.01),
C07C 323/49 (2006.01), *C07C 381/00* (2006.01),
C07C 381/06 (2006.01), *C07D 231/38* (2006.01),
C07D 233/74 (2006.01), *C07D 263/36* (2006.01),
C07D 295/26 (2006.01)

(71) Demandeurs/Applicants:
AVENTIS PHARMA S.A., FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIC (C.N.R.S.), FR

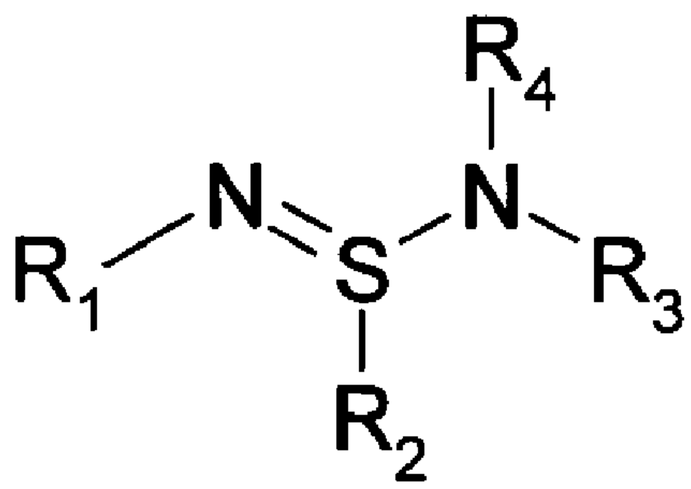
(72) Inventeurs/Inventors:

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE SULFANYLAMIDES ET SULFINAMIDINES FLUORES ET LEURS UTILISATIONS

(54) Title: METHOD FOR PREPARING FLUORINATED SULPHANYLAMIDES AND SULPHINAMIDINES AND USES THEREOF



(I)



(II)

(57) Abrégé/Abstract:
La présente invention concerne un procédé de préparation de sulfanylamides polyfluorés de la formule (I) et de sulfinamidines polyfluorés de la formule (II), dans lesquelles R1-R4 sont définis comme dans les revendications, ainsi que de leurs précurseurs.

CA 2677295 A1 2008/09/18

(21) 2 677 295

(13) A1

(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): BACQUE, ERIC, FR; EL-AHMAD, YOUSSEF, FR; BILLARD, THIERRY, FR; LANGLOIS, BERNARD, FR; FERRY, AURELIEN, FR

(74) Agent: ROBIC

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
18 septembre 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/110698 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 311/48 (2006.01) *C07C 323/49* (2006.01)
C07C 313/20 (2006.01) *C07C 381/00* (2006.01)
C07C 313/32 (2006.01) *C07C 381/06* (2006.01)
C07C 319/14 (2006.01) *C07D 231/38* (2006.01)
C07C 321/18 (2006.01) *C07D 233/74* (2006.01)
C07C 321/22 (2006.01) *C07D 263/36* (2006.01)
C07C 323/12 (2006.01) *C07D 295/26* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000136

(22) Date de dépôt international : 4 février 2008 (04.02.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0700792 5 février 2007 (05.02.2007) FR

(71) Déposants *(pour tous les États désignés sauf US)* : **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S)** [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BACQUE, Eric** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **EL-AHMAD, Youssef** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BILLARD, Thierry** [FR/FR]; 11bis, rue Saint-Isidore, F-69003 Lyon (FR). **LANGLOIS, Bernard** [FR/FR]; 91, rue Duguesclin, F-69006 Lyon (FR). **FERRY, Aurélien** [FR/FR]; La Closerie des Charmettes-A liée A, 6, rue Millon, F-69100 Lyon (FR).

(74) Mandataire : **LE PENNEC, Magali**; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 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, 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, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

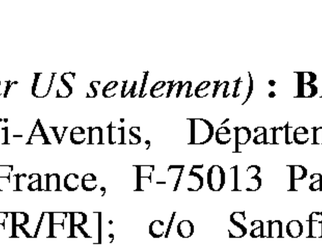
(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*

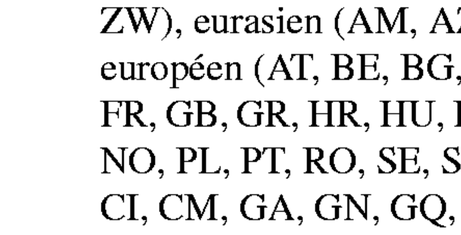
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING FLUORINATED SULPHANYLAMIDES AND SULPHINAMIDINES AND USES THEREOF

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE SULFANYLAMIDES ET SULFINAMIDINES FLUORES ET LEURS UTILISATIONS



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing polyfluorinated sulphanylamides of formula (I) and polyfluorinated sulphinamidines of formula (II), wherein R1-R4 are defined as in the claims, and for preparing the precursors of same.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation de sulfanylamides polyfluorés de la formule (I) et de sulfinamidines polyfluorés de la formule (II), dans lesquelles R1-R4 sont définis comme dans les revendications, ainsi que de leurs précurseurs.

WO 2008/110698 A3

WO 2008/110698 A3

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 6 novembre 2008

PROCEDE DE PREPARATION DE SULFANYLAMIDES ET SULFINAMIDINES FLUORES ET LEURS UTILISATIONS

La présente invention concerne un procédé de préparation de sulfanylamides et sulfinamidines fluorés.

La présente invention concerne un procédé de préparation de nouvelles sulfanylamides et sulfinamidines polyfluorés ainsi que de leurs précurseurs et l'utilisation potentielle de ces sulfanylamides en tant que substituts possibles à des groupes hydrophobes ou à des acides carboxyliques contenus dans certaines molécules bio-actives ou encore en tant qu'agent de perfluoroalkylsulfanylation.

La chimie du fluor a connu un développement spectaculaire ces dernières décennies en raison de l'importance qu'ont prises les molécules fluorées dans des domaines aussi divers que les polymères, les sels pour batteries, les tensio-actifs, les colorants, les cristaux liquides, les fluides réfrigérants, l'agrochimie et la pharmacie [*(a)* Topics in Applied Chemistry. Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications. R.E. Banks, B.E. Smart et J.C. Tatlow. Plenum Press, New York, 1994 *(b)* Chem. Bio. Chem., 2004, n°5, Numéro Spécial « Fluorine in Life Sciences » *(c)* Chemistry of Organic Fluorine Compounds. Compounds II. A Critical Review. M. Hudlicky et A.E. Pavlath. ACS Washington, 1995 *(d)* Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications. T. Hiyama. Springer, 2000].

Dans le domaine de la pharmacie, les chiffres montrent que le nombre de molécules comportant au moins un atome de fluor et en développement pré-clinique ou clinique a été multiplié par 2,5 en vingt ans [Inventory of Industrial Fluoro-Biochemicals. A. Becker. Eyrolles, Paris, 1996]. Les indications thérapeutiques correspondantes vont du système nerveux central aux anti-cancéreux en passant par les antibiotiques, les anti-diabétiques, les anti-inflammatoires et les anti-hypertenseurs [Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor, J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, CNRS Editions, 2005]. En raison de sa lipophilicité marquée, de sa petite taille et du caractère polarisé de la liaison C-F [*(a)* Fluorine-Containing Molecules. Structure, Reactivity, Synthesis and Applications. J.F. Liebman, A. Greenberg, W. R. Dolbier. VCH, Weinheim, 1988 *(b)* Organofluorine Chemistry. K. Uneyama. Blackwell Publishing, Oxford, 2006 *(c)* Scholfield, H. J. Fluorine Chem. 1999, *100*, 7-11], l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule biologiquement active résulte souvent en de meilleures propriétés pharmaco-cinétiques (grâce à une résistance accrue à la métabolisation et une absorption gastro-intestinale facilitée), ainsi qu'à des activités enzymatiques ou cellulaires améliorées (grâce à une perméation facilitée à travers les membranes, une reconnaissance parfois

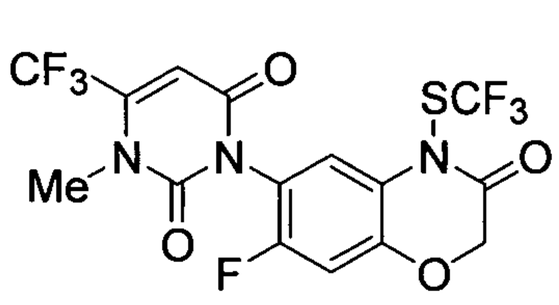
améliorée avec la cible ou une inhibition irréversible de celle-ci) [Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry. I. Ojima, J. R. McCarthy, J.T. Welch. ACS, Washington, 1996]. Les groupes polyfluorés les plus utilisés en agrochimie et en pharmacie sont les groupes CF_3, OCF_3, SCF_3, SO_2CF_3, $OCHF_2$ et $SCHF_2$ qui se caractérisent tous par un caractère hydrophobe marqué.

Les méthodes d'introduction du fluor ou de groupes polyfluorés sont nombreuses et s'appliquent aussi bien en série aliphatique qu'aromatique [*(a)* Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications. T. Hiyama. Springer, 2000 *(b)* Organofluorine Chemistry. K. Uneyama. Blackwell Publishing, Oxford, 2006 *(c)* Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry. 4ème Edition. Organo-Fluorine Compounds. Volume E10. B. Baasner, H. Hagemann, J.C. Tatlow. George Thieme, Verlag, Stuttgart, 1999 *(d)* Langlois, B.R.; Ratton, S.; Paris, J.M. L'actualité Chimique 2006, *n°301-302*, 56-66]. On citera, parmi les réactions les plus utilisées, la transformation des alcools et des fonctions carbonyles en dérivés fluorés et difluorés correspondants par le trifluorure de diéthylaminosoufre (DAST) [*(a)* Middleton, W. J. J. Org. Chem. 1975, *40*, 574-578 *(b)* Hudlicky, M. Org. React. 1988, *35*, 513-637], les réactions Halex qui convertissent un halogéno- ou nitro-arènes en fluoro-arènes [*(a)* Clark et coll. Chem. Soc. Rev. 1999, 28, 225-231 (b) The Roots of Organic Development. P244-292. B.R. Langlois, L. Gilbert, G. Forat. Elsevier, Amsterdam, 1996], la fluoration électrophile des cétones par les *N*-fluoro sulfonylimides ou le Selectfluor® [*(a)* Banks, R. E. J. Fluorine Chem. 1998, *87*, 1-17 *(b)* Cahard *et coll.* Chem. Rev. 2004, *104*, 6119-6146] ou bien encore les réactions de trifluorométhylation, celles des composés carbonylés par voie nucléophile, avec le réactif de Ruppert (CF_3TMS) [*(a)* Prakash *et coll.* Chem. Rev. 1997, *97*, 757-786 *(b)* Langlois *et coll.* Synthesis 2003, 185-194], et par voie électrophile avec le réactif d'Umemoto [Umemoto, T. Chem. Rev. 1996, *96*, 1757-1778], ou celles des halogéno-aromatiques [Burton et coll. J. Am. Chem. Soc. 1986, *108*, 832-834].

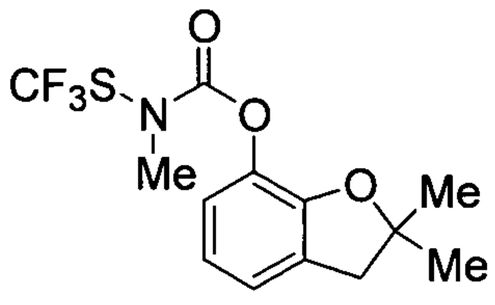
Ces méthodes de fluoration présentent souvent des limitations si bien que l'introduction d'un fluor ou d'un groupe polyfluoré sur une molécule donnée à une position donnée, reste encore aujourd'hui, dans de nombreux cas, un problème délicat pour le chimiste. Compte-tenu de l'importance des molécules fluorées, toutes améliorations des méthodes connues de fluoration ou toutes découvertes de nouvelles méthodologies ou réactifs de fluoration seraient d'une grande utilité dans de nombreux domaines. En particulier, la découverte de nouvelles méthodes d'introduction directe d'un groupe SCF_3 (*réactions de trifluorométhylsulfanylation en série aromatique, aliphatique ou sur un hétéro-atome*) mettant en œuvre des réactifs non toxiques dans des conditions douces,

permettraient de dépasser les limitations des méthodes aujourd'hui décrites et ainsi d'accéder plus aisément à des molécules d'intérêt pour leurs applications potentielles en agrochimie et en pharmacie, domaines où les molécules contenant un groupe SCF_3 sont communes [*(a)* Inventory of Industrial Fluoro-Biochemicals. A. Becker. Eyrolles, Paris, 1996 *(b)* Fluorine Compounds as Agrochemicals. 2ème Edition. S. B. Walker. BARK Information Services, Wokingham, UK, 1995]. Les méthodes connues de trifluorométhylsulfanylation directes s'appuient sur des mécanismes de nature électrophile (*via* une espèce SCF_3^+), nucléophile (*via* une espèce SCF_3^-) ou radicalaire (*via* une espèce $SCF_3^{\cdot}$) et utilisent des réactifs comme CF_3SCl [Haas *et coll.* : *(a)* Chem. Ber. 1976, *109*, 2475-2484 *(b)* Helv. Chim. Acta 1979, *62*, 1442-1450 *(c)* J. Fluorine Chem. 1984, *24*, 363-368], CF_3SSCF_3 [Peach, M. E. Can. J. Chem. 1967, *45*, 429-432], CF_3SH [Harris *et coll.* J. Am. Chem. Soc. 1961, *83*, 840-845], $Hg(SCF_3)_2$ [Brandt *et coll.* J. Chem. Soc. 1952, 2198-2205], $AgSCF_3$ [Emeléus *et coll.* J. Chem. Soc. 1961, 2597-2599], $CuSCF_3$ [Yagulpolskii *et coll.* Synthesis 1975, 721-723] ou $MSCF_3$ (avec $M^+ = Cs^+$ ou Me_4N^+) [Tyraa *et coll.* J. Fluorine Chem. 2003, *119*, 101-107] qui sont généralement très toxiques (ou sont préparés à partir de composés très toxiques) et donnent lieu à des réactions qui ne sont pas transposables à l'échelle industrielle (état gazeux, coût excessif et manipulation difficile en raison de la toxicité).

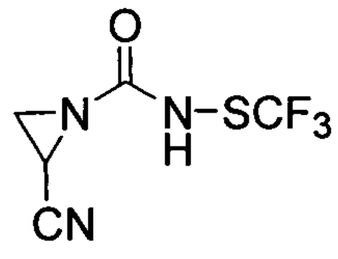
Parmi les molécules portant un groupe SCF_3, les trifluorométhylsulfanylamides qui sont caractérisés par un groupe $N\text{-}SCF_3$ sont peu documentés car principalement obtenus par réaction d'une amine (primaire ou secondaire) ou d'un amide avec CF_3SCl (gaz toxique) [*(a)* Haas *et coll.* J. Heterocycl. Chem. 1986, *23*, 1079-1084 *(b)* Shreeve *et coll.* Inorg. Chem. 1985, *24*, 2126-2129 *(c)* Munavalli *et coll.* Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2003, *178*, 107-113], ou CF_3SSCF_3 dont la toxicité comparable à celle du phosgène [Peach, M. E. Can. J. Chem. 1967, *45*, 429-432]. D'autres méthodes utilisent CF_3SNH_2 [Haas *et coll.* Chem. Ber. 1982, *115*, 523-532] ou CF_3SNCO [*(a)* Haas et coll. Chem. Ber. 1982, *115*, 533-539 *(b)* Haas, A. Chem. Ber. 1966, *99*, 3103-3107], réactifs également toxiques, pour la préparation de sulfanylamides cycliques ou dérivés de carbamates et d'urées. Bien que peu faciles d'accès, les trifluorométhylsulfanylamides peuvent présenter des propriétés biologiques diverses comme illustrées par les molécules ci-dessous [Brevets Bayer A.G. (WO2002006277, 2002 ; DE2045441, 1972 ; DE2103199, 1972) ; Brevet Boehringer-Mannheim (DE2727550, 1979) ; Brevets Merck (GB2266527, 1993 ; EP481671, 1992 ; EP199630, 1986)].



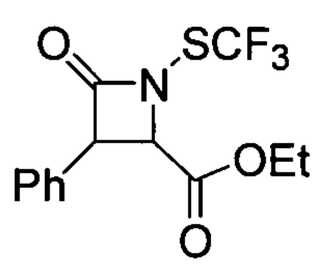
Herbicide



Acaricide



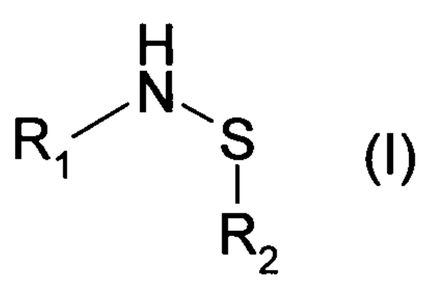
Anticancéreux



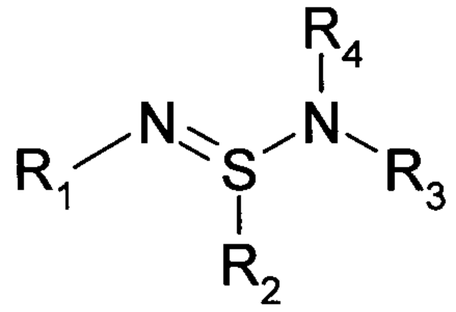
Anti-inflammatoire

Par ailleurs, les trifluorométhylsulfinamidines constituent une autre classe de molécules portant un groupe SCF_3, ce dernier étant intégré dans un enchaînement du type $N=S(CF_3)-N$. Ces composés sont difficilement et exclusivement préparés à partir de CF_3SF_3 [*(a)* Glemser *et coll.* Z. Naturforsch., B 1978, *33*, 1417-1421 *(b)* Mews *et coll.* Chem. Ber. 1991, *124*, 2411-2416 *(c)* Yagupolskii *et coll.* Zh. Org. Khim. 1980, *16*, 863-867]. Ce réactif est lui-même préparé à partir de SF_4, un composé difficilement manipulable, ce qui explique le nombre limité de trifluorométhylsulfinamidines connues.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation du composé sulfanylamide de formule (I) et du composé de sulfinamidine formule (II)



(I)



(II)

dans lesquelles

a) R_1 représente :

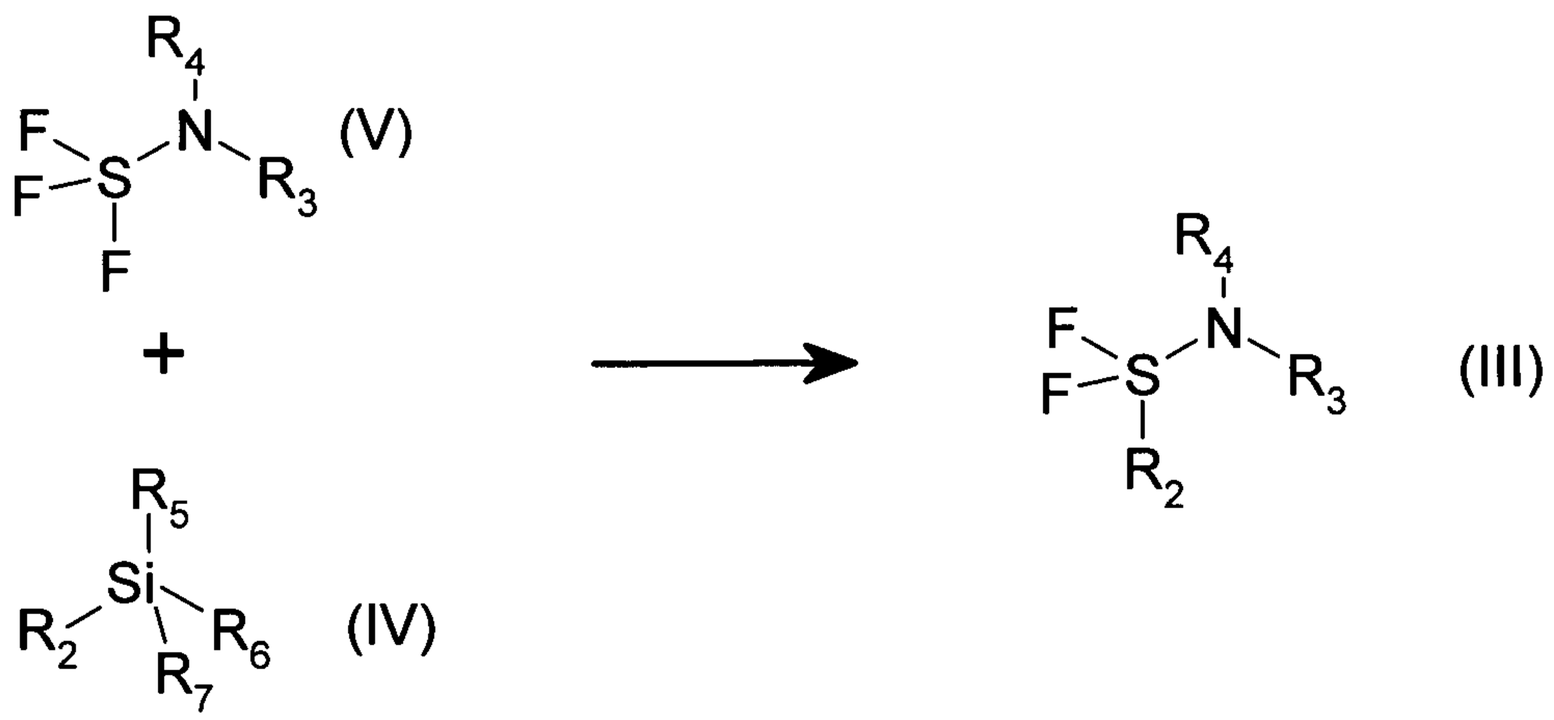
- soit un groupe aryle éventuellement substitué ;
- soit un groupe hétéroaryle éventuellement substitué ;
- soit un groupe alkyle éventuellement substitué ;
- soit un groupe cycloalkyl éventuellement substitué ;
- soit un groupe hétérocycloalkyl éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-SO_2$-aryle où l'aryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-SO_2$-hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-SO_2$-fluoroalkyle ;
- soit un groupe $-CO_2$-aryle où l'aryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-CO_2$-hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-CO_2$-alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué ;

b) R_2 représente un groupe perfluorofluoroalkyle ou difluoromethylène substitué par un groupe -S-aryle, -S-hétéroaryle ou benzoxazol-2-yle. Les groupes aryle, hétéroaryle et benzoxazole sont éventuellement substitués,

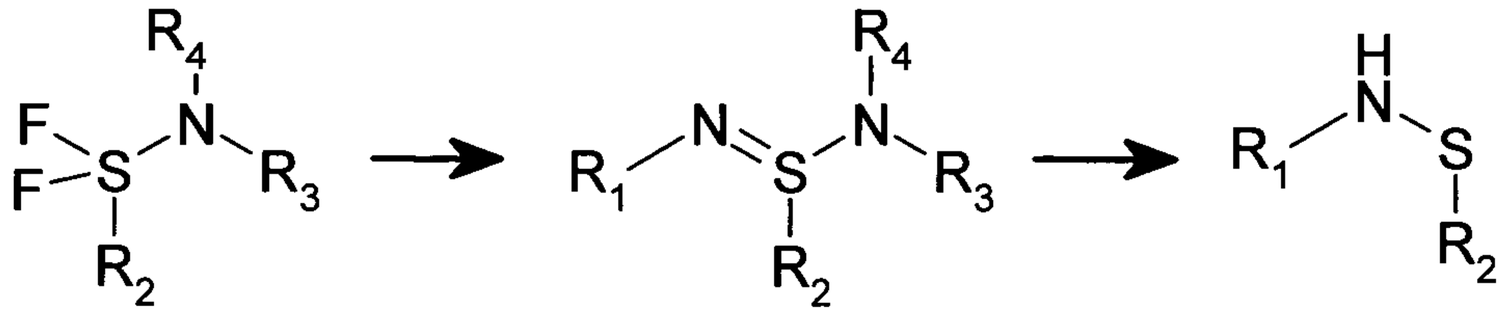
c) R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, alcoxyalkyle ou cycloalkyle ou bien R_3 et R_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle saturé ou insaturé de 3 à 7 chaînons comprenant éventuellement un autre hétéroatome (tel que pipéridinyle, pirrolidinyle ou morpholinyle) ;

caractérisé en ce que l'on mette en œuvre les étapes suivantes :

- une 1ère étape, dans laquelle le composé de formule (IV) est condensé à un composé de formule (V) en présence d'une amine tertiaire (telle que triéthylamine, *N*,*N*-diisopropyléthylamine, pyridine, 2,6-lutidine) dans un solvant organique, de préférence dans un solvant non polaire tel que le dichlorométhane, pour donner le composé de formule (III), dans lesquelles R_1, R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment et R_5, R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi les groupes alkyle ou aryle éventuellement substitué ;



- une 2ème étape, dans laquelle le composé de formule (III) est lui-même condensé à un composé de formule R_1NH_2, où R_1 est tel que défini précédemment, en présence d'une amine tertiaire (telle que triéthylamine, *N*,*N*-diisopropyléthylamine, pyridine, 2,6-lutidine) dans un solvant organique, pour donner un sulfanylamide de formule (I) ou un composé sulfinamidine de formule (II), dans lesquelles R_1, R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment ;



(III) (II) (I)

- éventuellement une 3ème étape, dans laquelle le composé sulfinamidine de formule (II) est transformé dans un solvant organique en présence d'un acide pour donner un composé sulfanylamide de formule (I), dans lesquelles R_1 et R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

On entend notamment par aryle éventuellement substitué, un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple de 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- alkynyle,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- $-NO_2$,
- hétérocycloalkyl,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,

- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,
- $-OSO_2R_c$,
- $-SO_2N(R_a)(R_b)$,
- $-SO_2(R_c)$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a et R_b sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle éventuellement substitué, (C_1-C_4)fluoroalkyle, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle et R_c prend les valeurs de R_a sauf hydrogène, ou bien R_a et R_b forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle saturé ou insaturé de 3 à 7 chaînons, comprenant éventuellement un autre hétéroatome.

On entend notamment par hétéroaryle éventuellement substitué, un groupe hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- alkynyle,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,

- -CN,
- $-NO_2$,
- hétérocycloalkyle,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,
- $-OSO_2R_c$,
- $-SO_2N(R_a)(R_b)$,
- $-SO_2(R_c)$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;

On entend notamment par alkyle éventuellement substitué, un groupe alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- hétérocycloalkyle,
- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- $-NO_2$,
- $-SO_2N(R_a)(R_b)$,

- $-SO_2(R_c)$,
- $-COR_b$,
- $-COOR_c$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$, et
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;

Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode.
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé comprenant de 1 à 12 atomes de carbone (avantageusement, de 1 à 6 atomes de carbone) et étant linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, hexyle, etc.
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que défini précédemment.
- un groupe alcoxyalkyle : un radical de formule alkyle-O-alkyle, où les groupes alkyles, identiques ou différents l'un de l'autre, sont tels que définis précédemment.
- un groupe fluoroalkyle : un groupe alkyle tel que défini ci-dessus et comprenant entre 1 et 13 atomes de fluor, préférentiellement de 1 à 5. A titre d'exemples, on peut citer les groupes $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ et $-CF_2CF_3$. Le groupe est dit perfluoroalkyl quand chaque atome d'hydrogène du groupe alkyle est remplacé par un atome de fluor comme dans $-CF_2CF_3$.
- un groupe fluoroalcoxy : un groupe alcoxy tel que défini ci-dessus et comprenant entre 1 et 9 atomes de fluor. A titre d'exemples, on peut citer les groupes $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CF_3$ et $-OCF_2CF_3$, $-OCH(CF_3)_2$. Le groupe est dit perfluoroalcoxy quand chaque atome d'hydrogène du groupe alkyle est remplacé par un atome de fluor comme dans $-OCF_2CF_3$.
- un groupe alkylène : un groupe hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations et ayant de 2 à 12 atomes de carbone, préférentiellement entre 2 et 6 atomes de carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-2-ènyle, Z-1-méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthyl-prop-1-

ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diényle, 1-méthylidènyl-prop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diényle, E-2-méthylbut-1,3-diényle, 2-méthyl-1-méthylidènylprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle sont des exemples de substituant alkylène.

- un groupe alkynyle : un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant au moins deux insaturations portées par une paire d'atomes de carbone vicinaux, ayant de 2 à 12 atomes de carbone, préférentiellement entre 2 et 6 atomes de carbone. Les substituants éthynyle, prop-1-ynyle, prop-2-ynyle, et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

- un groupe cycloalkyl : un groupe hydrocarboné mono ou polycyclique saturé ou partiellement insaturé, ayant de 3 à 12 atomes de carbone, préférentiellement entre 3 et 6 atomes de carbone. Les substituants cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclopentènyle, cyclopentadiényle, cyclohexyle, cyclohexènyle, cycloheptyle, bicyclo[2.2.1]heptyle, cyclooctyle, bicyclo[2.2.2]octyle, adamantyle et perhydronapthyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

- un groupe hétérocycloalkyle : un groupe carboné cyclique comprenant entre 4 et 8 chaînons et entre 1 et 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre. Ce groupe hétérocycloalkyle peut être substitué, en une position quelconque, y compris sur des atomes d'azote du cycle, par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi le fluor et les groupes alkyle éventuellement substitué, alcoxy, alcoxyalkyle, oxo, -CF_3, -OCF_3, -COOalkyle, -CO-NRR' , NRCOR' et -NRR', où R et R' représentent un atome d'hydrogène ou un groupe -(C_1-C_4)alkyle. A titre d'exemple, on peut citer les groupes morpholine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, 2-pyrrolidinone, 2-pipéridinone, imidazoline, et imidazolidine dione-2,4.

- un groupe aryl : un substituant aromatique mono- ou polycyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone. Les substituants phényle, napht-1-yle, napht-2-yle, anthracen-9-yle, 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle et 1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yle sont des exemples de substituant aryl.

- un groupe hétéroaryle : un substituant hétéroaromatique mono- ou polycyclique ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle, pyrrol-2-yle, pyrrol-3-yle, furyle, thiényle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, 1,2,4-triazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, 1,3,5-triazinyle, indolyle, benzo[b]furyle, benzo[b]thiényle, indazolyle, benzimidazolyle, azaindolyle, quinoléyle, isoquinoléyle, carbazolyle et acridyle sont des exemples de substituant hétéroaryle.

- un « hétéroatome » : un atome au moins divalent, différent du carbone. N, O et S sont des exemples d'hétéroatome.

On peut citer un procédé de préparation conforme à la présente invention tel que défini précédemment pour lequel R_1 représente :

- soit un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :
  - halogène,
  - alkyle éventuellement substitué,
  - alcoxy,
  - aryle éventuellement substitué,
  - hétéroaryle éventuellement substitué,
  - alkylène,
  - alkynyle,
  - fluoroalkyle,
  - fluoroalcoxy,
  - -S-fluoroalkyle,
  - -CN,
  - $-NO_2$,
  - hétérocycloalkyl,
  - $-N(R_a)(R_b)$,
  - $-N(R_a)CO(R_b)$,
  - $-N(R_a)COO(R_c)$,
  - $-OSO_2R_c$,
  - $-CON(R_a)(R_b)$,
  - $-COR_b$ et
  - $-COOR_c$,

  où R_a et R_b sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle éventuellement substitué, $(C_1\text{-}C_4)$ fluorooalkyle, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle et R_c prend les valeurs de R_a sauf hydrogène, ou bien R_a et R_b forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle saturé ou insaturé de 3 à 7 chaînons comprenant éventuellement un autre hétéroatome ;
- soit un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -CN,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;

- soit un alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :
  - halogène,
  - aryle éventuellement substitué,
  - hétéroaryle éventuellement substitué,
  - hétérocycloalkyle,
  - alcoxy,
  - -S-alkyl,
  - fluoroalkyle,
  - fluoroalcoxy,
  - -CN,
  - $-NO_2$
  - $-COOR_c$,
  - $-CON(R_a)(R_b)$,
  - $-N(R_a)(R_b)$,
  - $-N(R_a)CO(R_b)$,
  - $-N(R_a)COO(R_c)$,
  - $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$, et
  - $-N(R_a)SO_2(R_c)$,

  où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;
- soit un groupe $-SO_2$-aryle où l'aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :
  - halogène,

- alkyle,
- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -CN,
- $-NO_2$,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;

- soit un groupe $-SO_2$-hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :
  - halogène,
  - alkyle,
  - alcoxy,
  - fluoroalkyle,
  - fluoroalcoxy,
  - -CN,
  - $-N(R_a)(R_b)$,
  - $-COR_b$ et
  - $-COOR_c$,

  où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;
- soit un groupe $-SO_2$-fluoroalkyle ;
- soit un groupe $-CO_2$-alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :
  - fluor,
  - aryle éventuellement substitué,
  - hétéroaryle éventuellement substitué,
  - hétérocycloalkyl,
  - alcoxy,
  - -S-alkyl,
  - fluoroalkyle,

- fluoroalcoxy,
- -CN,
- $-NO_2$
- $-COOR_c$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$, et
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment .

De plus, on peut citer un procédé de préparation conforme à la présente invention tel que défini précédemment pour lequel R_1 représente :

- soit un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome d'halogène (tel que Cl et F), un groupe $-(C_1-C_4)$alkyle, $-(C_1-C_4)$alcoxy, $-(C_1-C_4)$perfluoroalkyl, $-(C_1-C_4)$perfluoroalcoxy, $-NO_2$, $-(C_3-C_6)$hétérocycle éventuellement substitué, $-N(R_a)(R_b)$, $-N(R_a)CO(R_b)$, $-OSO_2R_c$, $-COR_b$ et $-COOR_c$, où R_a et R_b sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe $-(C_1-C_4)$alkyle éventuellement substitué ou (C_1-C_4)perfluoroalkyl et R_c prend les valeurs de R_a sauf hydrogène ;
- soit un groupe $-SO_2$-aryle où l'aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe $-(C_1-C_4)$alkyle, $-(C_1-C_4)$alcoxy, $-(C_1-C_4)$perfluoroalkyle, $-(C_1-C_4)$perfluoroalcoxy ;
- soit un groupe $-SO_2$-hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe $-(C_1-C_4)$alkyle, $-(C_1-C_4)$alcoxy, $-(C_1-C_4)$perfluoroalkyle, $-(C_1-C_4)$perfluoroalcoxy ;
- soit un groupe $-SO_2-(C_1-C_4)$perfluoroalkyl ;
- soit un groupe $-CO_2-(C_1-C_3)$alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents

les uns des autres, choisis parmi un atome de fluor, un groupe -(C_1-C_4)perfluoroalkyl, -(C_1-C_4)perfluoroalcoxy, aryle éventuellement substitué, -NO_2, -$N(R_a)(R_b)$, -COR_b, -$COOR_c$, où R_a, R_b et R_c sont tels que défini précédemment ;

- soit un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -(C_1-C_4)alkyl, -(C_1-C_4)perfluoroalkyl, -(C_1-C_4)perfluoroalcoxy, -(C_1-C_4)alcoxy, -CN, -COR_b, -$COOR_c$, où R_b et R_c sont tels que défini précédemment ;
- soit un -(C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome de fluor, un groupe -(C_1-C_4)perfluoroalkyl, -NO_2, -CN, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou -NR_dR_e, où R_d et R_e sont H ou -(C_1-C_4)alkyle.

On peut également citer un procédé de préparation conforme à la présente invention tel que défini précédemment pour lequel R_1 représente :

- soit un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome d'halogène (tel que Cl et F), un groupe -(C_1-C_4)alkyle, -(C_1-C_4)alcoxy, -CF_3, -NO_2, -$NHCOR_d$ (avec R_d, tel que défini ci-dessus), -$CO(C_1$-C_4)alkyle, -(C_3-C_6)hétérocycloalkyl éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un groupe oxo et (C_1-C_2)alkyle éventuellement substitué par un hétéroaryle ;
- soit un groupe -SO_2-aryle où l'aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -(C_1-C_4)alkyle, -(C_1-C_4)alcoxy, -(C_1-C_4)perfluoroalkyle, -(C_1-C_4)perfluoroalcoxy ;
- soit un groupe -SO_2-hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -(C_1-C_4)alkyle, -(C_1-C_4)alcoxy, -(C_1-C_4)perfluoroalkyle, -(C_1-C_4)perfluoroalcoxy ;
- soit un groupe -SO_2-(C_1-C_4)perfluoroalkyl ;

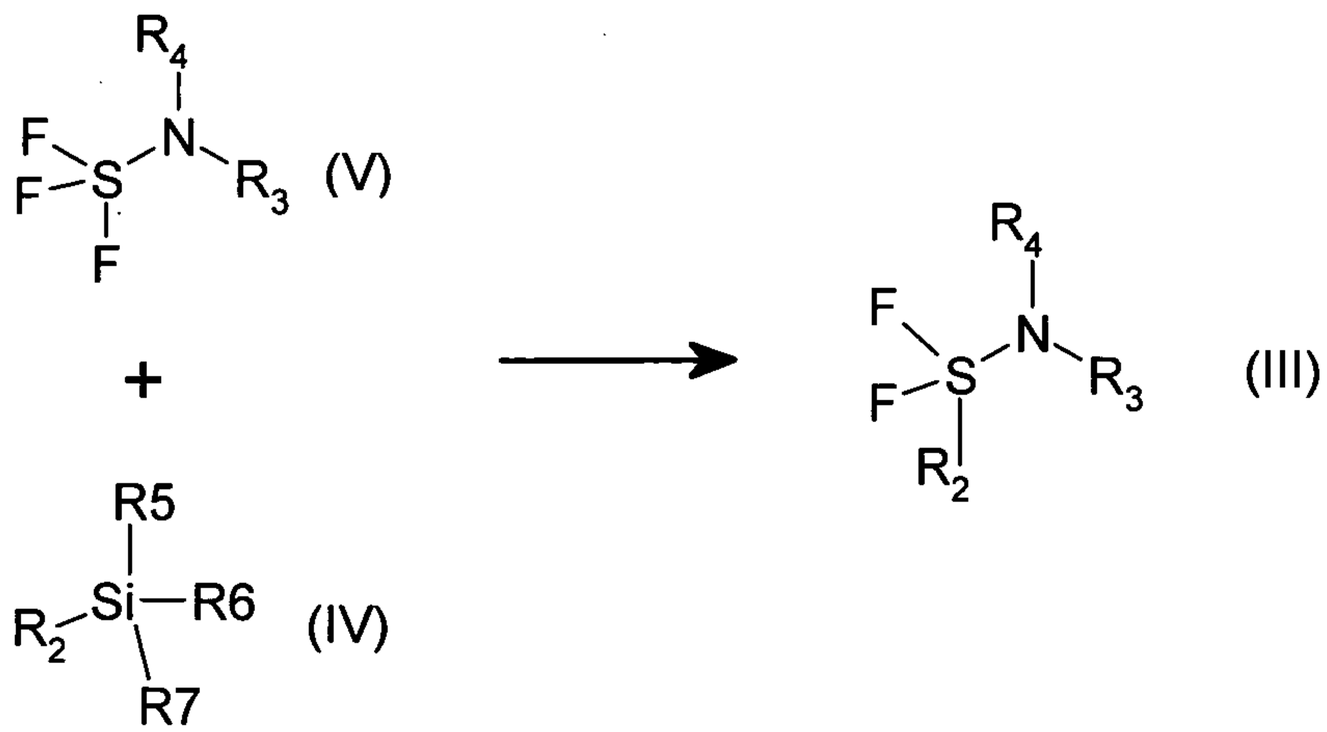
- soit un groupe -CO_2-(C_1-C_3)alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome de fluor, un groupe -(C_1-C_4)perfluoroalkyl, -(C_1-C_4)perfluoroalcoxy, aryle éventuellement substitué, -NO_2, -$N(R_a)(R_b)$, -COR_b, -$COOR_c$, où R_a, R_b et R_c sont tels que défini précédemment ;
- soit un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -(C_1-C_4)alkyl, -(C_1-C_4)perfluoroalkyl, -(C_1-C_4)perfluoroalcoxy, -(C_1-C_4)alcoxy, -CN, -COR_b, -$COOR_c$, où R_b et R_c sont tels que défini précédemment ;
- soit un alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi un atome de fluor, un groupe -(C_1-C_4)perfluoroalkyl (tel que -CF_3, -CF_2CF_3), -NO_2, -CN, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou -NR_dR_e, où R_d et R_e sont H ou -(C_1-C_4)alkyle .

De préférence, la présente invention a pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment pour lequel R_2 représente un groupe -(C_1-C_2)perfluoroalkyle.

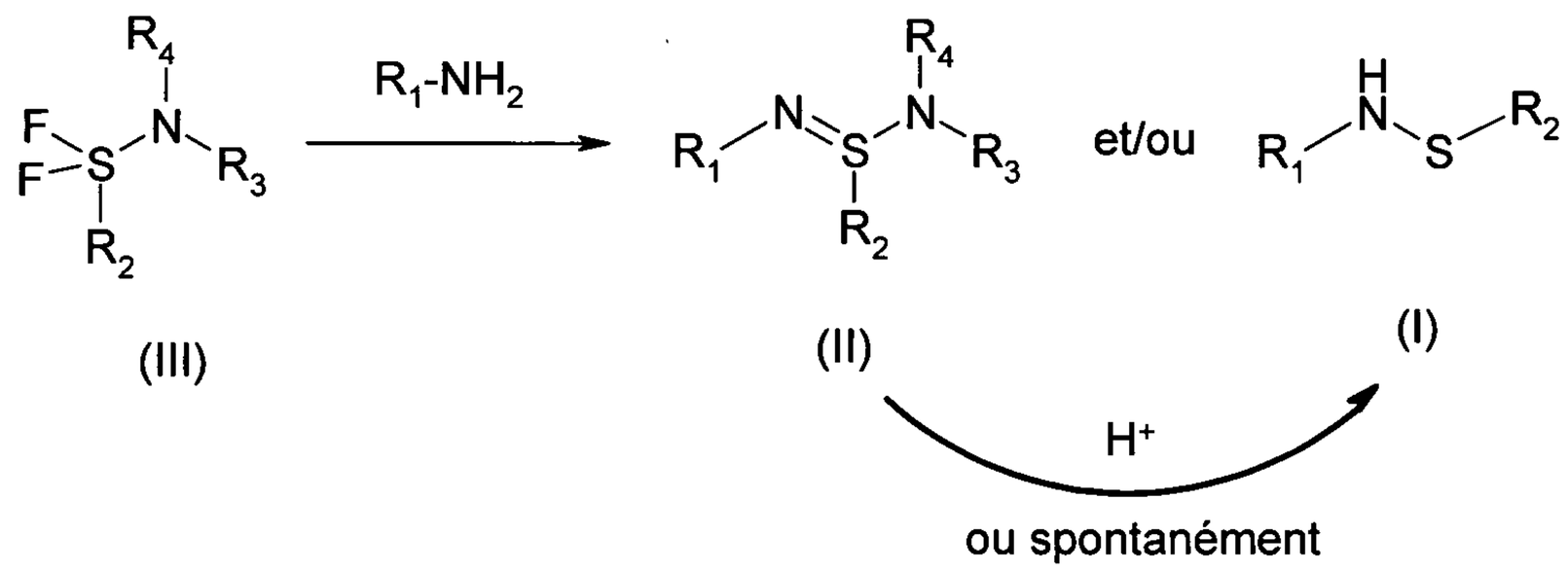
La présente invention a également de préférence, pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment pour lequel R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ou alcoxyalkyl ou bien R_3 et R_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un groupe morpholinyle.

De préférence, la présente invention a pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment pour lequel R_5, R_6 et R_7 représentent un groupe méthyle.

Selon la présente invention, le composé de formule (III) est obtenu par réaction des composés de formule (IV), et (V), de préférence selon un ratio (IV)/(V) entre 1 et 2 équivalents, à une température comprise entre -40°C et 40°C, en présence de préférence de un à deux équivalents, d'une amine tertiaire (telle que triéthylamine, *N*,*N*-diisopropyléthylamine, pyridine, 2,6-lutidine), dans un solvant organique, de préférence un solvant non polaire tel que le dichlorométhane.



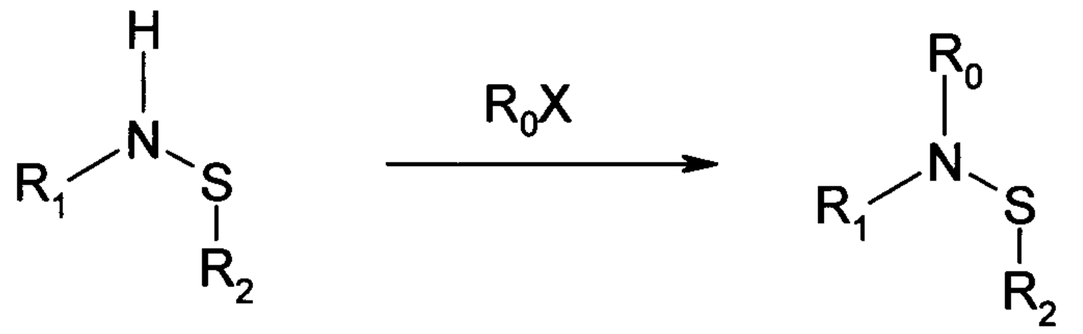
Selon la présente invention, les sulfanylamides de formule (I) et les sulfinamidines de formule (II) sont obtenues en ajoutant, au mélange réactionnel précédent contenant le composé de formule (III), un composé de formule R_1NH_2, de préférence un équivalent, à une température comprise entre -40°C et 40°C.



Lorsque l'intermédiaire sulfinamidine de formule (II) est isolable et stable, il peut être converti en composé sulfanylamide de formule (I), par réaction dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, en présence d'un acide organique ou minéral, par exemple l'acide trifluoroacétique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.

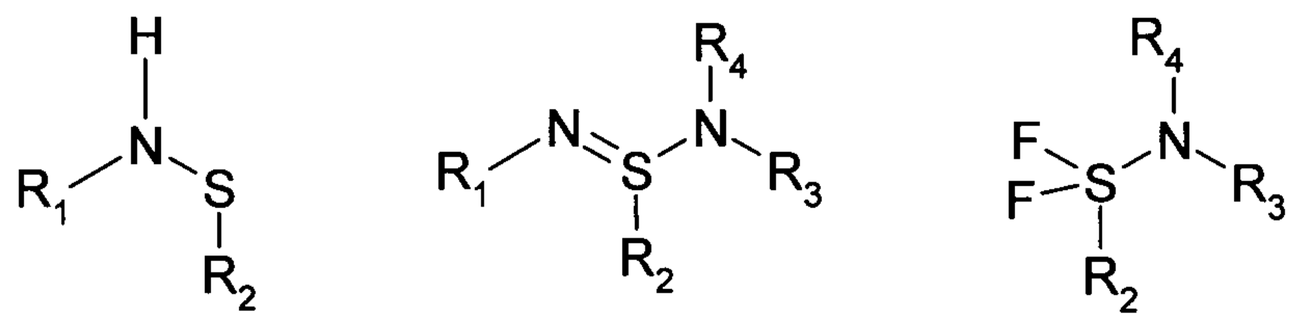
La présente invention est également relative au procédé de préparation d'un composé de formule (I_{bis}) dans lequel R_0 est un groupe alkyl, alkylène, alkynyl, éventuellement substitué, obtenu par alkylation des composés de formule (I), où R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment. Ainsi, selon la présente invention, les composés de formule (I) sont mis en réaction avec un agent alkylant de formule R_0X ou R_0OSO_2R, où X est un atome d'halogène et R est un groupe alkyl ou aryle éventuellement substitué, en présence d'une base organique ou minérale telle l'hydrure de sodium NaH, dans un

solvant aprotique polaire tel que le diméthylformamide, à une température comprise notamment entre –20°C et 60°C.



(I) (Ibis)

La présente invention est également relative aux composés intermédiaires formule (I), (II) et (III) :



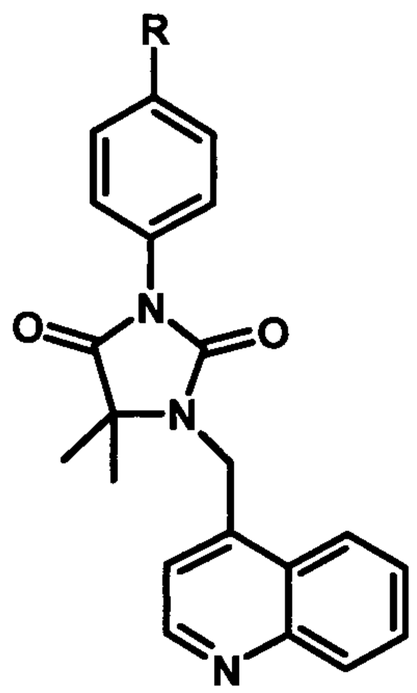
(I) (II) (III)

dans lesquels R_1, R_2 R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

La préparation des intermédiaires de formule (I), (II) et (III)

Les sulfanylamides (I), (Ibis) et sulfinamidines (II) conformes à l'invention peuvent trouver applications dans le domaine de l'agrochimie et de la pharmacie, en tant que substituts aux molécules contenant des groupes hydrophobes fluoroalkyle, fluoroalcoxy, fluoroalkylsulfanyle ou fluoroalkylsulfonyle, tels que CF_3, OCF_3, SCF_3 et SO_2CF_3 en remplaçant les dits groupes hydrophobes par des groupes NR_0SR_2 et $N=S(R_2)NR_3R_4$ comme décrit dans la présente invention et avec R_0, R_2, R_3 et R_4 définis comme précédemment.

A titre d'exemple non limitatif, les molécules ci-dessous sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase IGF1-R [Baserga, R. Exp. Cell. Res., 1999, *253*, 1-6 pour une revue sur cette kinase] :



Le tableau ci-dessous montre que la molécule où R = $NHSCF_3$, préparée selon la présente invention, est comparable, en terme d'activités biochimiques et cellulaires, aux molécules décrites dans le brevet FR2850652 avec R = OCF_3, SCF_3 ou SO_2CF_3.

R	IC_{50} IGF1-R[1] (nM)	IC_{50} ELISA[2] (nM)	IC_{50} MEF[3] (nM)
OCF_3	162	337	274
SCF_3	86	136	197
SO_2CF_3	82	47	16
$NHSCF_3$	200	395	472

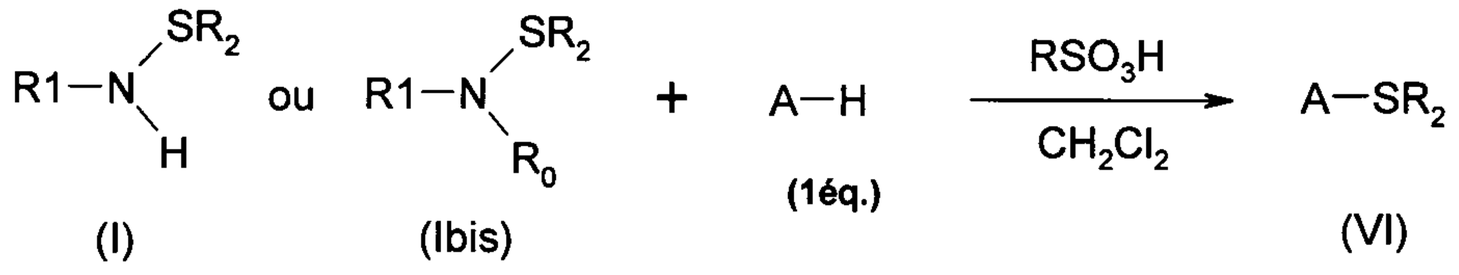
1 : Format HTRF. 2 : Inhibition de l'autophosphorylation de IGF1-R *in cellulo*. 3 : Inhibition de la prolifération induite par IGF1 d'une lignée MEF.

Les sulfanylamides (I) où R_1 est du type -SO_2-aryle, -SO_2-hétéroaryle, -SO_2-fluorooalkyle, -CO_2-alkyle, -CO_2-aryle ou -CO_2-hétéroaryle, où les groupes aryle, hétéroaryle et alkyle peuvent être éventuellement substitués, peuvent trouver applications dans le domaine de la pharmacie, en tant que substituts aux molécules contenant une fonction acide carboxylique en remplaçant le dit acide carboxylique par un groupe -SO_2-NH-S-R_2 ou -OCO-NH-S-R_2 comme décrit dans la présente invention et avec R_2 défini comme précédemment. Ce remplacement est possible dans ces cas en raison du caractère acide des composés R_1-NH-S-R_2. A titre d'exemple non limitatif, le composé *p*-CH_3-C_6H_4–SO_2-NH-SCF_3 a un pKa mesuré de 5,4 (titration par D-Pas dans MeOH/KCl 0.15M à 25°C), alors que le pKa de l'acide benzoïque est de 4,2.

Les sulfanylamides (I) ou (I_{bis}) où R_1 est un groupe aryle (avantageusement phényle), R_2 est un groupe trifluorométhyle et pour le composé de formule (I_{bis}) R_0 est un groupe méthyle peuvent être utilisés comme agent de perfluoroalkylsulfanylation - préférentiellement de trifluorométhyl- et pentafluoroéthyl-sulfanylation de composés

aromatiques, hétéroaromatiques, alkényles et alkynyles, selon les trois équations ci-dessous.

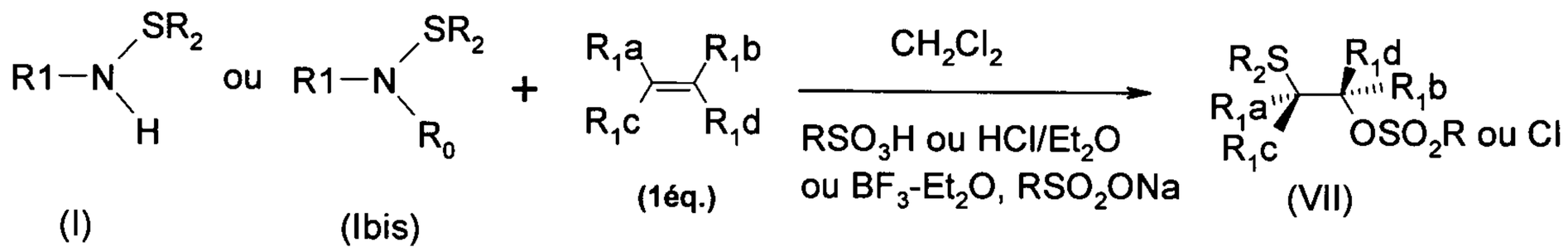
Ainsi la présente invention a aussi pour objet l'utilisation des composés de formule (I) et (I_{bis}) comme agent de perfluoroalkylsulfanylation des composés aryle, hétéroaryle, alkényle et alkynyle tels que définis ci-dessous. Selon l'invention, le substrat insaturé et le composé (I), en quantité équimolaire, sont mis en réaction en présence soit d'un excès d'acide sulfonique (préférentiellement l'acide para-toluènesulfonique ou l'acide camphre sulfonique) ou d'acide chlorhydrique dans l'éther, soit d'un excès d'un sel d'acide sulfonique (préférentiellement le sel de sodium de l'acide para-toluènesulfonique) et d'un acide de Lewis (comme le trifluoroborate d'éthyle), dans un solvant apolaire comme le dichlorométhane et à une température comprise entre 0° et 40°C, pour donner des composés comportant une fonction SR_2.



(I) (Ibis) (VI)

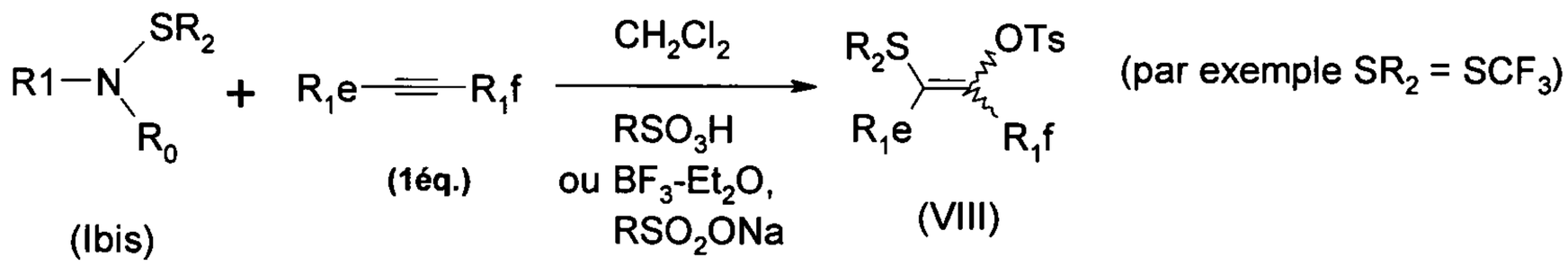
où A= groupe aryle ou hétéroaryle

(par exemple A-SCF_3)



(I) (Ibis) (VII)

(par exemple SR_2 = SCF_3 ou SCF_2CF_3)



(Ibis) (VIII)

(par exemple SR_2 = SCF_3)

un seul stéréoisomère Z ou E de nature non déterminée

Les composés polyfluorés résultants sont des composés potentiellement intéressants pour diverses applications, dont en particulier l'agrochimie et la pharmacie, par exemple en tant que building-blocks pour construire des molécules bio-actives plus complexes.

Les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit ci-dessous, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme de l'art.

L'invention est également décrite par les exemples suivants, donnés à titre d'illustration de l'invention.

<u>Exemple 1</u> : 5,5-Diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanylamino-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione, trifluoroacétate (Composé 1)

1.1 : 3-(4-nitro-phényl)-5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 1,000 g de l'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-[(quinolin-4-ylméthyl)-amino]propionique (préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet FR2850652), dans 40 ml de tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C, est ajouté 1,600 g du 4-nitrophényl isocyanate. Le mélange obtenu est agité à cette même température pendant 18 heures. On ajoute alors 20 ml de méthanol et le mélange est agité pendant 15 minutes à température ambiante. La solution résultante est concentrée sous pression réduite pour donner une poudre jaune qui est reprise dans 150 ml de méthanol. La suspension obtenue est filtrée sur verre fritté pour donner 1,400 g de 3-(4-nitro-phényl)-5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione, sous forme de poudre jaune vif (MS : M^+= 391 g/mol).

1.2 : 3-(4-amino-phényl)-5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

A un mélange de 1,350 g de 3-(4-nitro-phényl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione et de 0,130 g de palladium à 5% sur charbon dans 70 ml d'éthanol, à une température voisine de 55°C, sont ajoutés goutte à goutte 4,4 ml d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel résultant est alors agité à cette même température pendant 3h30 puis refroidi et filtré sur célite. Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite pour donner 1,180 g de 3-(4-amino-phényl)-5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre blanc grisâtre (MS : M^+= 360 g/mol).

1.3 : 5,5-Diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanylamino-phényl) imidazolidine-2,4-dione, trifluoroacétate

A une solution de 0,260 g de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 15 ml de dichlorométhane, sous atmosphère inerte d'argon et à une température voisine de -20°C, est ajouté goutte à goutte 0,135 ml de trifluorure de diéthylaminosoufre (DAST). Le mélange obtenu est agité à cette même température pendant 10 minutes puis refroidi à -20°C avant ajout de 0,150 ml de (trifluorométhyl)triméthylsilane et agitation à -20°C durant 1 heure. Au mélange résultant, on ajoute lentement une suspension de 0,360 g du 3-(4-amino-phényl)-5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione dans 5 ml d'acétate d'éthyle et 5 ml de dichlorométhane. Le mélange est ensuite agité pendant 3 heures à 0°C puis 48 heures à température ambiante, avant ajout d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est mis en solution dans 50 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte 0,500 ml d'acide trifluoroacétique à température ambiante et on laisse le mélange obtenu à la même température pendant 18 heures. La solution est alors concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par LC/MS préparative (gradient eau/acétonitrile à 0.07% d'acide trifluoroacétique). On obtient ainsi 0,010 g de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanylamino-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, trifluoroacétate sous forme de poudre beige clair (Rdt 2 % ; MS M^+= 461 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, DMSO d6) : δ ppm 8,90 (d large, 1H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,29 (d large, 1H) ; 8,10 (d large, 1H) ; 7,85 (t large, 1H) ; 7,72 (t large, 1H) ; 7,64 (d large, 1H) ; 7,36 (d large, 2H) ; 7,20 (d large, 2H) ; 5,15 (s large, 2H) ; 1,42 (s large, 6H).

<u>Exemple 2</u>: 4-méthyl-*N*-[(trifluorométhyl)thio]benzènesulfonamide (Composé 21)

2.1 : *N*-[difluoro(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanyl]-*N,N*-diéthylamine

A une solution de 0,130 g de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 2 ml de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote et à une température voisine de -20°C, est ajouté goutte à goutte 0,135 ml de DAST. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 10 minutes avant l'ajout de 0,150 ml de (trifluorométhyl)triméthylsilane. Après 1 heure, sous agitation à -20°C, on effectue un dosage en RMN^{19}F du milieu réactionnel. Le composé *N*-[difluoro(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanyl]-*N,N*-diéthylamine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-^{19}F (282MHz, $CFCl_3$) : δ ppm +2,31 (q, 2F) ; -64,81 (t, 3F).

2.2 *N*-[(diéthylamino)(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanylidène]-4-méthylbenzènesulfonamide **(Composé 37)**

Au mélange réactionnel de l'étape 2.1, on ajoute à -20°C, 0,171 g de 4-méthylbenzènesulfonamide en solution dans 2 ml d'acétate d'éthyle anhydre. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 18 heures. Le brut réactionnel est par la suite lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ avant d'être séché sur Na_2SO_4. La phase organique est concentrée et purifiée par chromatographie sur silice en présence de 0,5% de triéthylamine (Pentane/ Acétone : 8/1). On obtient 0,325 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune (Rdt 95% ; LC/MS M+= 342 g/mol).

2.3 : 4-méthyl-*N*-[(trifluorométhyl)thio]benzènesulfonamide **(Composé 21)**

A une solution de 0,342 g de *N*-[(diéthylamino)(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanylidène]-4-méthylbenzènesulfonamide dans 2 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,260 ml d'acide trifluoroacétique à température ambiante. Le milieu réactionnel est par la suite agité à 50°C pendant 24 heures. Enfin, le brut réactionnel est lavé à l'eau puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite, on obtient 0,260 g de 4-méthyl-*N*-[(trifluorométhyl)thio]benzènesulfonamide sous forme d'une poudre blanche (Rdt 96% ; LC/MS M+= 271 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,81 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 6,75 (s large, 1H) ; 2,45 (s, 3H).

<u>Exemple 3</u>: 1-(4-{[(trifluorométhyl)thio]amino}phényl)éthanone (Composé 18)

3.1 : 4-[difluoro(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanyl]morpholine

A une solution de 0,130 g de *N*,*N*-diisopropyléthylamine dans 2 ml de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote et à une température voisine de -20°C, est ajouté goutte à goutte 0,137 ml de trifluorure de morpholinosoufre. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 10 minutes avant l'ajout de 0,150 ml de trifluorométhyltriméthylsilane. Après 1 heure, sous agitation à -20°C, on effectue un dosage en RMN^{19}F du milieu réactionnel. Le composé 4-[difluoro(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanyl]morpholine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-^{19}F (282MHz, $CFCl_3$) : δ ppm +2,06 (q, 2F) ; -63,72 (t, 3F).

3.2 : 1-(4-{[morpholin-4-yl(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanylidène]amino}phényl)éthanone **(Composé 36)**

Au mélange réactionnel de l'étape 3.1, on ajoute à -20°C, 0,135 g de 1-(4-aminophényl)éthanone en solution dans 2 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 4 heures. Le brut réactionnel est par la suite lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ avant d'être séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétone : 4/1), on obtient 0,224 g de 1-(4-{[morpholin-4-yl(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanylidène]amino}phényl)éthanone sous forme d'une poudre blanche (Rdt 70% ; LC/MS M+= 320 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,81 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 6,75 (s large, 1H) ; 2,45 (s, 3H).

3.3 : 1-(4-{[(trifluorométhyl)thio]amino}phényl)éthanone **(Composé 18)**

A une température de 0°C, on ajoute goutte à goutte, 0,090 ml d'acide trifluoroacétique à une solution de 0,320 g de composé obtenu à l'étape 3.2 dans 2 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est par la suite agité à température ambiante pendant 12 heures. Enfin, le brut réactionnel est lavé à l'eau puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur silice (Pentane/ Acétone : 60/1) pour donner 0,207 g 1-(4-{[(trifluorométhyl)thio]amino}phényl)éthanone sous forme d'une poudre de couleur beige (Rdt 88% ; LC/MS M+= 235 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,91 (d, 2H) ; 7,16 (d, 2H) ; 6,11 (s large, 1H) ; 2,56 (s, 3H).

<u>Exemple 4</u> : 1-(4-{[(trifluorométhyl)thio]amino}phényl)éthanone (Composé 18)

Alternativement à l'exemple 3, le 1-(4-{[(trifluorométhyl)thio]amino}phényl)éthanone peut être préparé selon la procédure suivante : au mélange réactionnel de l'étape 2.1, on ajoute à -20°C, 0,135 g de 1-(4-aminophényl)éthanone en solution dans 2 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 4 heures avant d'être lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ et d'être séché sur Na_2SO_4. Après filtration et évaporation sous pression réduite, le brut

réactionnel est solubilisé dans 2 ml de dichlorométhane anhydre puis refroidi à une température de 0°C. On ajoute alors goutte à goutte, 0,070 ml d'acide trifluoroacétique et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h. Enfin, le brut réactionnel est lavé à l'eau puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et lavage avec du pentane, on obtient 0,164 g de 1-(4-{[(trifluorométhyl)thio]amino}phényl)éthanone sous forme d'une poudre de couleur beige (Rdt 70% ; LC/MS M+= 235 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,91 (d, 2H) ; 7,16 (d, 2H) ; 6,11 (s large, 1H) ; 2,56 (s, 3H).

<u>Exemple 5</u> : Benzyl[(trifluorométhyl)thio]carbamate (Composé 22)

5.1 : Benzyl[diéthylamino(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanylidène]carbamate **(Composé 42)**

Au mélange réactionnel de l'étape 2.1, on ajoute à -20°C, 0,151 g de benzyloxycarbamate en solution dans 2 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 48 heures. Le brut réactionnel est par la suite lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ avant d'être séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétone : 15/1), on obtient 0,222 g de benzyl[(1Z)-(diéthylamino)(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanylidène]carbamate sous forme d'une huile jaune (Rdt 69 % ; LC/MS M+= 322 g/mol).

5.2 : Benzyl[(trifluorométhyl)thio]carbamate **(Composé 22)**

A une solution de 0,322 g de benzyl[diéthylamino(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanylidène]carbamate en solution dans 2 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,260 ml d'acide trifluoroacétique à température ambiante. Le milieu réactionnel est par la suite agité à 50°C pendant 24 heures. Enfin, le brut réactionnel est lavé à l'eau puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et lavage avec de l'éther diéthylique, on obtient 0,201 g de benzyl[(trifluorométhyl)thio]carbamate sous forme de poudre de couleur orange (Rdt 80% ; LC/MS M+= 251 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,43-7,39 (massif, 5H) ; 6,15 (s large, 1H) ; 5,42 (s, 2H).

<u>Exemple 6</u> : 4-nitro-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (Composé 17)

6.1 : *N*,*N*-diéthyl-1,1,1-trifluoro-*N'*-(4-nitrophényl)méthane sulfinimidamide **(Composé 33)**

Au mélange réactionnel de l'étape 2.1, on ajoute à -20°C, 0,175 ml de *N*,*N*-diisopropyléthylamine, puis 5 minutes plus tard à contre courant de N_2, 0,140 g de 4-nitroaniline. Le milieu réactionnel est par la suite agité à 0°C pendant 3 heures. Enfin, le brut réactionnel est lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel en présence de 0,5% de triéthylamine (Pentane/ Acétone : 30/1), on obtient 0,247 g de *N*,*N*-diéthyl-1,1,1-trifluoro-*N'*-(4-nitrophényl)méthane sulfinimidamide sous forme d'une huile de couleur brune (Rdt 80% ; LC/MS M+= 309 g/mol).

6.2 : 4-nitro-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline **(Composé 17)**

A une température de 0°C, on ajoute goutte à goutte, 0,090 ml d'acide trifluoroacétique à une solution de 0,309 g de composé obtenu à l'étape 6.1 dans 2 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est par la suite agité à température ambiante pendant 1h. Enfin, le brut réactionnel est lavé à l'eau puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite, on obtient 0,238 g de 4-nitro-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline sous forme d'une poudre de couleur brune. Le rendement est quantitatif (LC/MS M+= 238 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 8,22 (m, 2H) ; 7,20 (m, 2H) ; 5,64 (s large, 1H).

<u>Exemple 7</u> : *N*-{[1,3-benzoxazol-2-yl(difluoro)méthyl]thio}-1-phénylméthanamine (Composé 8)

7.1 : *N*-{[1,3-benzoxazol-2-yl(difluoro)méthyl](difluoro)-λ^4-sulfanyl}-*N,N*-diéthylamine

A une solution de 0,130 g de *N*,*N*-diisopropyléthylamine dans 2 ml de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote et à une température de -20°C, sont ajoutés goutte à goutte 0,135 ml de trifluorure de diéthylaminosoufre. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 10 minutes avant l'ajout de 0,241 g de 2-[difluoro(triméthylsilyl)méthyl]-1,3-benzoxazole. Après 1 heure, sous agitation à température ambiante, on effectue un dosage en RMN^{19}F du milieu réactionnel. Le composé *N*-{[1,3-benzoxazol-2-yl(difluoro)méthyl](difluoro)-λ^4-sulfanyl}-*N,N*-diéthylamine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-^{19}F (282MHz, $CFCl_3$) : δ ppm -0,92 (m, 2F) ; -91,06 (m, 3F).

7.2 : *N*-{[1,3-benzoxazol-2-yl(difluoro)méthyl]thio}-1-phénylméthanamine **(Composé 8)**

A température ambiante, on ajoute goutte à goutte 0,110 ml de benzylamine au mélange réactionnel de l'étape 7.1. Le milieu réactionnel est par la suite agité à température ambiante pendant 24h. Enfin, le brut réactionnel est lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ acétate d'éthyle : 40/1), on obtient 0,107 g de *N*-{[1,3-benzoxazol-2-yl(difluoro)méthyl]thio}-1-phénylméthanamine sous forme d'une poudre blanche (Rdt 35% ; LC/MS M+= 306 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,86 (m, 1H) ; 7,64 (m, 1H) ; 7,53-7,44 (massif, 2H) ; 7,40-7,26 (massif, 5H) ; 4,28 (d, 2H) ; 3,27 (s large, 1H).

<u>Exemple 8</u> : *N'*-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-pyrazol-5-yl}-*N,N*-diéthyl-1,1,2,2,2-pentafluoroéthane sulfinimidamide (Composé 25)

8.1 : *N'*-[difluoro(pentafluoroéthyl)-λ^4-sulfanyl]-*N,N*-diéthylamine

A une solution de 0,130 g de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 2 ml de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote et à une température voisine de -20°C, est ajouté goutte à goutte 0,135 ml de trifluorure de diéthylaminosoufre (DAST). Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 10 minutes avant l'ajout de 0,180 ml de (pentafluoroéthyl)triméthylsilane. Après 1 heure, sous agitation à -20°C, on effectue un dosage en RMN^{19}F du milieu réactionnel. Le composé *N'*-[difluoro(pentafluoroéthyl)-λ^4-sulfanyl]-*N,N*-diéthylamine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-^{19}F (282MHz, $CFCl_3$) : δ ppm +3,32 (m, 2F) ; -78,52 (t, 3F) ; -106,18 (m, 2F).

8.2 : *N'*-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-pyrazol-5-yl}-*N,N*-diéthyl-1,1,2,2,2-pentafluoroéthane sulfinimidamide **(Composé 25)**

A une température de -20°C, on ajoute à contre courant de N_2, 0,322 g de 1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-cyano-5-aminopyrazole sous forme solide au mélange réactionnel de l'étape 8.1. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante

pendant 48h. Enfin, le brut réactionnel est lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et lavage au pentane, on obtient 0,054 g de *N'*-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-pyrazol-5-yl}-*N*,*N*-diéthyl-1,1,2,2,2-pentafluoroéthane sulfinimidamide sous forme d'une poudre de couleur brune (Rdt 10% ; LC/MS M+= 542g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,69 (m, 2H) ; 5,90 (s, 1H) ; 3,40 (m, 4H) ; 1,23 (t, 6H).

<u>Exemple 9</u> : *N*,*N*-diéthyl-*N'*-[(pentafluoroéthyl)thio]pentane-1,4-diamine (Composé 7)

A une température de -20°C, on ajoute goutte à goutte, 0,200 ml de *N*,*N*-diéthylpentane-1,4-diamine au mélange réactionnel de l'étape 8.1. Le milieu réactionnel est par la suite agité à température ambiante pendant 4h. Enfin, le brut réactionnel est lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétone : 1/1), on obtient 0,062 g de *N*,*N*-diéthyl-*N'*-[(pentafluoroéthyl)thio]pentane-1,4-diamine sous forme d'une huile incolore (Rdt 20% ; LC/MS M+= 308 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 3,34 (s large, 1H) ; 3,05 (m, 1H) ; 2,60 (q, 4H) ; 2,49 (t, 2H) ; 1,55-1,44 (massif, 4H) ; 1,16 (d, 3H) ; 1,07 (t, 6H).

<u>Exemple 10</u> : *N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (Composé 9)

A une température de -20°C, on ajoute goutte à goutte, 0,091 ml d'aniline au mélange réactionnel de l'étape 2.1. Le milieu réactionnel est par la suite agité à température ambiante pendant 12 heures. Enfin, le brut réactionnel est lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétone : 60/1), on obtient 0,156 g de *N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline sous forme d'une huile jaune (Rdt 81 % ; LC/MS M+= 193 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,35 (m, 2H) ; 7,15 (m, 2H) ; 7,06 (m, 1H) ; 5,09 (s large, 1H).

<u>Exemple 11</u> : 4-chloro-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (Composé 11)

A une température de -20°C, on ajoute à contre courant de N_2, 0,127 g de 4-chloroaniline au mélange réactionnel de l'étape 2.1. Le milieu réactionnel est par la suite agité à température ambiante pendant 12 heures. Enfin, le brut réactionnel est lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétate d'éthyle : 50/1), on obtient 0,150 g de 4-chloro-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline sous forme d'une huile jaune (Rdt 66% ; LC/MS M+= 227 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,26 (d, 2H) ; 7,04 (d, 2H) ; 5,14 (s large, 1H).

<u>Exemple 12</u> : Benzyl(4-{[(trifluorométhyl)thio]amino}phényl)carbamate (Composé 19)

Au mélange réactionnel de l'étape 2.1, on ajoute à -20°C, 0,175 ml de *N,N*-diisopropyléthylamine, puis 5 minutes plus tard à contre courant de N_2, 0,242 g de benzyl(4-aminophényl)carbamate. Le milieu réactionnel est par la suite agité à 0°C pendant 3 heures avant d'être lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ et d'être séché sur Na_2SO_4. Après filtration et évaporation sous pression réduite, le brut réactionnel est solubilisé dans 2 ml de dichlorométhane anhydre puis refroidi à une température de 0°C. On ajoute alors goutte à goutte, 0,030 ml d'acide trifluoroacétique. Après 1 heure, sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétone : 8/1), on obtient 0,150 g de benzyl(4-{[(trifluorométhyl)thio]amino}phényl)carbamate sous forme d'une poudre de couleur brune (Rdt 44% ; LC/MS M+= 342 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,41-7,26 (massif, 7H) ; 7,01 (m, 2H) ; 6,68 (s large, 1H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,14 (s large, 1H).

<u>Exemple 13</u> : *N'*-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,1,1-trifluoro-*N,N*-bis(2-méthoxyéthyl)méthane sulfinimidamide (Composé 27)

13.1 : *N*-[difluoro(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanyl]-bis(2-méthoxyéthyl)amine

A une solution de 0,130 g de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 2 ml de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote et à une température voisine de -20°C, est ajouté goutte à goutte, 0,468 ml d'une solution commerciale à 50% molaire

de trifluorure de bis-(méthoxyéthyl)aminosoufre (Deoxofluor®) dans le tétrahydrofuranne. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 10 minutes avant l'ajout de 0,150 ml de (trifluorométhyl)triméthylsilane. Après 1 heure, sous agitation à -20°C, on effectue un dosage en RMN^{19}F du milieu réactionnel. Le composé *N*-[difluoro(trifluorométhyl)-λ^4-sulfanyl]-bis(2-méthoxyéthyl)amine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-^{19}F (282MHz, $CFCl_3$) : δ ppm +2,04 (q, 2F) ; -65,53 (t, 3F).

13.2 : *N'*-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,1,1-trifluoro-*N*,*N*-bis(2-méthoxyéthyl)méthane sulfinimidamide **(Composé 27)**

A une température de -20°C, on ajoute à contre courant de N_2, 0,322 g de 1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-cyano-5-aminopyrazole sous forme solide au mélange réactionnel de l'étape 13.1. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 18 h. Enfin, le brut réactionnel est lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétone : 10/1), on obtient 0,429 g de *N'*-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,1,1-trifluoro-*N*,*N*-bis(2-méthoxyéthyl)méthane sulfinimidamide sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune (Rdt 78 % ; LC/MS M+= 552 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,69 (s, 2H) ; 6,15 (s, 1H) ; 3,58-3,42 (massif, 8H) ; 3,33 (s, 6H).

<u>Exemple 14</u> : *N*-{[difluoro(phénylthio)méthyl]thio}aniline (Composé 14)

14.1 : *N'*-{[difluoro(phénylthio)méthyl](difluoro)-λ^4-sulfanyl}-*N*,*N*-diéthylamine

A une solution de 0,130 g de *N*,*N*-diisopropyléthylamine dans 2 ml de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote et à une température voisine de -20°C, est ajouté goutte à goutte 0,135 ml de trifluorure de diéthylaminosoufre (DAST). Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 10 minutes avant l'ajout de 0,232 g de [difluoro(phénylthio)méthyl]triméthylsilane. Après 1 heure, sous agitation à -20°C, on effectue un dosage en RMN^{19}F du milieu réactionnel. Le composé *N'*-{[difluoro(phénylthio)méthyl](difluoro)-λ^4-sulfanyl}-*N*,*N*-diéthylamine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-^{19}F (282MHz, $CFCl_3$) : δ ppm -0,44 (m, 2F) ; -63,02 (m, 2F).

14.2 : *N*-{[difluoro(phénylthio)méthyl]thio}aniline **(Composé 14)**

A une température de -20°C, on ajoute goutte à goutte, 0,091 ml d'aniline au mélange réactionnel de l'étape 14.1. Le milieu réactionnel est par la suite agité à température ambiante pendant 48 heures. Enfin, le brut réactionnel est lavé par une solution aqueuse (6%) de $NaHCO_3$ puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétone : 60/1), on obtient 0,158 g de *N*-{[difluoro(phénylthio)méthyl]thio}aniline sous forme d'une huile incolore (Rdt 56% ; LC/MS M+= 283 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,69 (m, 2H) ; 7,55-7,42 (massif, 3H) ; 7,24 (m, 2H) ; 7,00-6,92 (massif, 3H) ; 5,23 (s large, 1H).

<u>Exemple 15</u> : *N*-méthyl-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (Composé 43)

A une solution, refroidie à -10°C, de 0,193 g de N-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 9, Exemple 10*) dans 2 ml de diméthylformamide anhydre, est ajouté 0,048 g de NaH sous forte agitation. Le mélange résultant est maintenu pendant 10 minutes à -10°C avant l'introduction de 0,075 ml d'iodométhane, au goutte à goutte. On laisse ensuite le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. Le mélange obtenu est alors repris par un mélange Pentane/ H_2O. La phase organique est séparée, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie sur silice (Pentane). On obtient 0,172 g de *N*-méthyl-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline sous forme d'une huile incolore (Rdt 83% ; LC/MS M+= 207 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,34-7,22 (massif, 4H) ; 6,97 (m, 1H) ; 3,50 (s, 3H).

<u>Exemple 16</u> : *N*-[(trifluorométhyl)thio]-*N*-undecylaniline (Composé 46)

A une solution, refroidie à -10°C, de 0,193 g de *N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 9, Exemple 10*) dans 2 ml de diméthylformamide anhydre, est ajouté 0,048 g de NaH sous forte agitation. Le mélange résultant est maintenu pendant 10 minutes à -10°C avant l'introduction de 0,278 ml de 1-iodoundécane au goutte à goutte. On laisse ensuite le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. Le mélange obtenu est repris par un mélange Pentane/ H_2O. La phase organique est

séparée, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie sur silice (Pentane). On obtient 0,264 g de *N*-[(trifluorométhyl)thio]-*N*-undecylaniline sous forme d'une huile incolore (Rdt 76% ; LC/MS M+= 347 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,33-7,22 (massif, 4H) ; 6,97 (m, 1H) ; 3,73 (m large, 2H) ; 1,72 (m, 2H) ; 1,33-1,28 (massif, 16H) ; 0,9 (t, 3H).

L'utilisation des composés obtenus selon la présente invention comme agent de perfluoroalkylsulfanylation des composés aromatiques, hétéroaromatiques, alkényles et alkynyles est également décrite par les exemples suivants :

<u>Exemple 17</u> : (1R*,2R*)-2-[(trifluorométhyl)thio]cyclohexyl-4-méthylbenzène sulfonate (Composé 68)

A une solution de 0,193 g de *N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 9, Exemple 10*) dans 2 mL de dichlorométhane, on additionne 0,102 ml de cyclohexène, puis 5 minutes plus tard on ajoute 0,475 g d'acide para-toluènesulfonique monohydrate sous forme solide. Le milieu réactionnel est alors chauffé pendant 18h à 50°C. Le brut réactionnel est enfin lavé à l'eau puis séché sur Na_2SO_4. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur silice (Pentane/ Acétone : 80/1). On obtient 0,276 g de (1R*,2R*)-2-[(trifluorométhyl)thio]cyclohexyl-4-méthylbenzènesulfonate sous forme d'une poudre de couleur jaune (Rdt 78% ; LC/MS M+= 354 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,80 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 4,49 (ddd, 1H) ; 3,29 (ddd, 1H) ; 2,44 (s, 3H) ; 2,22 (m, 1H) ; 2,03 (m, 1H) ; 1,69-1,65 (massif, 3H) ; 1,48-1,44 (massif, 3H).

<u>Exemple 18</u> : (1R*,2R*)-1-propyl-2-[(trifluorométhyl)thio]pentyl-4-méthylbenzène sulfonate (Composé 61)

A une solution de 2 ml de dichlorométhane contenant 0,207 g de *N*-méthyl-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 43, Exemple 15*), 0,112 g de (Z)-oct-4-ène et 0,291 g de sel de sodium de l'acide para-toluène sulfonique, on ajoute, goutte à goutte et sous vive agitation, 0,635 ml d'une solution commerciale de BF_3-Et_2O à 48%. Le mélange résultant est alors agité pendant 4 heures à température ambiante puis est dilué par un mélange Et_2O/ H_2O. La phase organique est séparée, lavée deux fois à l'aide d'une solution de HCl 2N, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié

par chromatographie sur silice (Pentane/ Acétone : 100/1) pour donner 0,246 g de (1R*,2R*)-1-propyl-2-[(trifluorométhyl)thio]pentyl-4-méthylbenzènesulfonate, sous forme d'une huile incolore (Rdt 64% ; LC/MS M+= 384 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,81 (m, 2H) ; 7,37 (m, 2H) ; 4,68 (dt, 1H) ; 3,30 (dt, 1H) ; 2,45 (s, 3H) ; 1,80-1,48 (massif, 4H) ; 1,38-1,24 (massif, 3H) ; 1,12 (m, 1H) ; 0,86 (t, 3H) ; 0,81 (t, 3H).

<u>Exemple 19</u> : (1R*,2R*)-2-chlorocyclohexyltrifluorométhyl sulfide (Composé 74)

Dans une solution de 1 ml de dichlorométhane contenant 0,193 g de *N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 9, Exemple 10*), on ajoute 0,101 ml de cyclohexène. Après 5 minutes, on ajoute, goutte à goutte 1 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'éther diéthylique. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 2 heures. Le brut réactionnel est enfin extrait par un mélange Et_2O/ H_2O. La phase organique est séparée, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide pour donner 0,205 g de (1R*,2R*)-2-chlorocyclohexyltrifluorométhylsulfide (Rdt 94% ; LC/MS M+= 218 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 4,10 (m, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 2,39 (m, 1H) ; 2,22 (m, 1H) ; 1,86-1,67 (massif, 3H) ; 1,62-1,38 (massif, 3H).

<u>Exemple 20</u> : 1-{[(trifluorométhyl)thio]méthylène}heptyl-4-méthyl-benzènesulfonate (Composé 79)

A une solution de 2 ml de dichlorométhane contenant 0,207 g de *N*-méthyl-*N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 43, Exemple 15*), 0,152 ml d'oct-1-yne et 0,291g de tosylate de sodium dans 2 ml dichlorométhane, sont ajoutés, goutte à goutte et sous vive agitation, 0,635 ml d'une solution commerciale de BF_3-Et_2O à 48%. Le milieu réactionnel est alors agité pendant 48 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est ensuite repris par un mélange Et_2O/ H_2O avant d'être lavé deux fois à l'aide d'une solution de HCl 2N. On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et on obtient 0,170 g de 1-{[(trifluorométhyl)thio]méthylène}heptyl-4-méthyl-benzènesulfonate après purification par chromatographie sur silice (Pentane/ Acétone : 100/1) du brut réactionnel (Rdt 41% ; LC/MS M+= 414 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,80 (m, 2H) ; 7,37 (m, 2H) ; 5,87 (s, 1H) ; 2,47 (s, 3H) ; 2,38 (t, 2H) ; 1,42 (m, 2H) ; 1,32-1,17 (massif, 6H) ; 0,86 (t, 3H).

<u>Exemple 21</u> : 3-[(trifluorométhyl)thio]-indole (Composé 80)

Dans une solution de 2 ml de dichlorométhane contenant 0,193 g de N-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 9, Exemple 10*), on ajoute 0,117 g d'indole. Après 5 minutes, on ajoute 0,485 g d'acide para-toluènesulfonique monohydrate et le mélange réactionnel est alors chauffé pendant 18 heures à 50°C. Le brut réactionnel est enfin extrait par un mélange Et_2O/ H_2O. La phase organique est séparée, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (Pentane/ Acétone : 20/1) pour donner 0,156 g de 3-[(trifluorométhyl)thio]-indole (Rdt 72% ; LC/MS M^+= 217 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 8,56 (s large, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,53 (d, 1H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,32-7,24 (massif, 2H).

<u>Exemple 22</u> : 2,4-diméthoxy-[(trifluorométhyl)thio]-benzène (Composé 88)

Dans une solution de 2 ml de dichlorométhane contenant 0,193 g de *N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 9, Exemple 10*), on ajoute 0,134 g de 1,3-(diméthoxy)benzène. Après 5 minutes, on ajoute 0,485 g d'acide para-toluènesulfonique monohydrate et le mélange réactionnel est alors chauffé pendant 18 heures à 50°C. Le brut réactionnel est enfin extrait par un mélange Et_2O/ H_2O. La phase organique est séparée, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (Pentane/ Acétone : 200/1) pour donner 0,214 g de 2,4-diméthoxy-[(trifluorométhyl)thio]-benzène (Rdt 90% ; LC/MS M+= 238 g/mol).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,53 (m, 1H) ; 6,54-6,50 (massif, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H).

<u>Exemple 23</u> : 2-[(trifluorométhyl)thio]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène (Composé 77)

Dans une solution de 2 ml de dichlorométhane contenant 0,193 g de *N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (*Composé 9, Exemple 10*), on ajoute 0,150 ml de 4-Phénylbut-1-ène. Après 5 minutes, on ajoute 0,180 ml d'acide triflique, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 24h. Le brut réactionnel est enfin extrait par un mélange Et_2O/ H_2O. La phase organique est séparée, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (Pentane/ Acétone : 80/1) pour donner 0,165 g de 2-[(trifluorométhyl)thio]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène (Rdt 71% ; LC/MS M+= 232 g/mol).

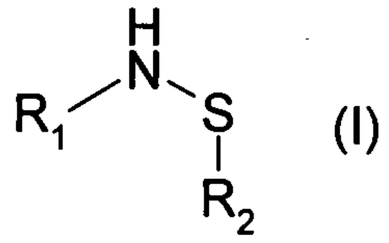
RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 7,16-7,05 (massif, 4H) ; 3,69 (m, 1H) ; 3,27 (m, 1H) ; 3,04-2,86 (massif, 3H) ; 2,30 (m, 1H) ; 1,98 (m, 1H).

Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule (I), formule (II) et formule (I_{bis}) selon l'invention.

Dans ces tableaux :

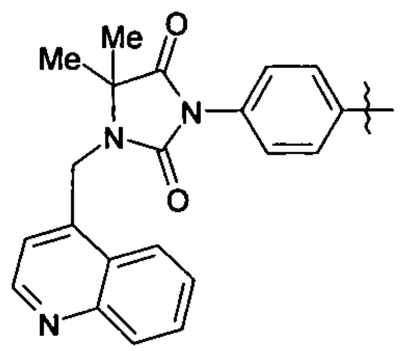
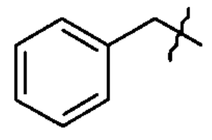
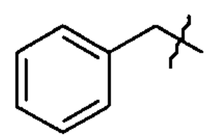
- dans la colonne PF (point de fusion), « - » représente une huile à température ambiante, et
- « Me » et « Et » représentent respectivement des groupes méthyle et éthyle.

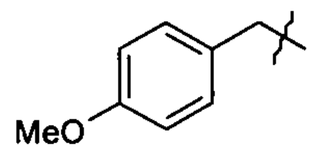
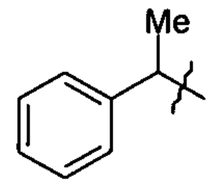
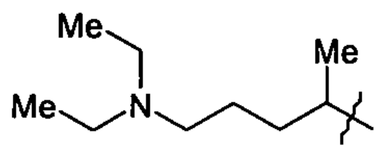
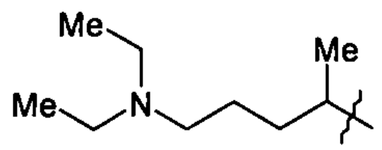
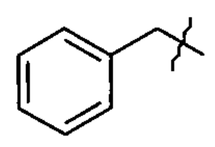
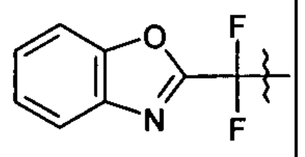
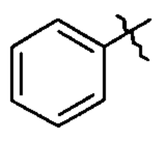
Tableau I



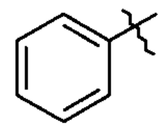
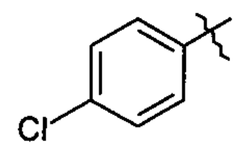
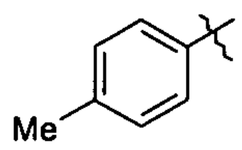
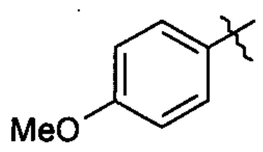
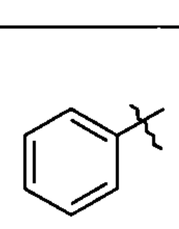
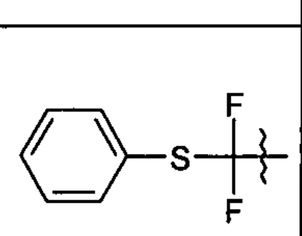
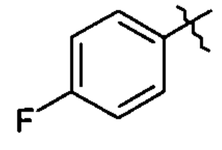
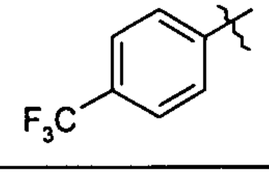
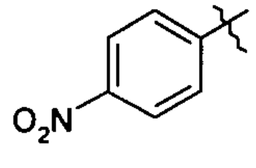
(I)

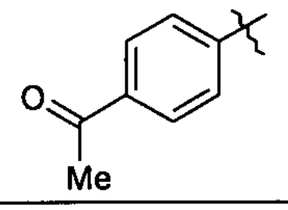
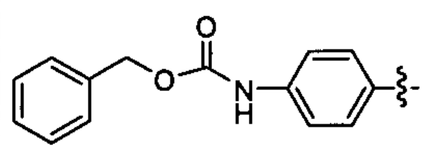
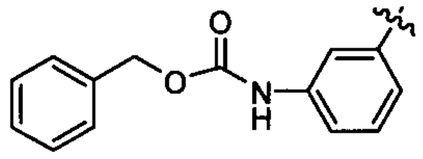
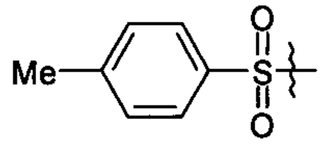
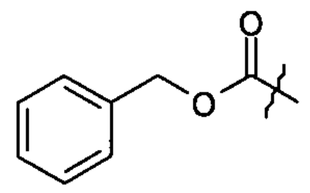
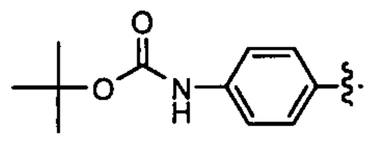
Les composés **1** à **23** ci-dessous ont été préparés à partir des composés intermédiaires **III** (eux-mêmes préparés selon l'étape ou l'exemple indiqué), soit directement, soit après réaction avec l'acide trifluoroacétique (TFA), comme indiqué.

N°	R_1	R_2	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Composé III	Procédure	Rendement
1		CF_3	8,90 (d large, 1H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,29 (d large, 1H) ; 8,10 (d large, 1H) ; 7,85 (t large, 1H) ; 7,72 (t large, 1H) ; 7,64 (d large, 1H) ; 7,36 (d large, 2H) ; 7,20 (d large, 2H) ; 5,15 (s large, 2H) ; 1,42 (s large, 6H)[1]	Non mesuré	**Etape 2.1**	**TFA Exemple 1**	**2 %**
2		CF_3	7,36-7,40 (massif, 5H) ; 4,26 (d, 2 H) ; 3,17 (s large, 1H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe selon exemple 10**	**64%**
3		CF_2CF_3	7,36-7,28 (massif, 5H) ; 4,24 (d, 2H) ; 3,06 (s large, 1H)	-	**Etape 8.1**	**Obtention directe selon exemple 10**	**36%**

N°	R_1	R_2	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Composé III	Procédure	Rendement
4		CF_3	7,32 (m, 2H) ; 7,06 (m, 2H) ; 4,15 (d, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,08 (s large, 1H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe selon exemple 10**	**65%**
5		CF_3	7,35-7,33 (massif, 5H) ; 4,28 (m, 1H) ; 3,31 (s large, 1H) ; 1,53 (d, 3H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe selon exemple 10**	**41%**
6		CF_3	3,48 (s large, 1H) ; 3,05 (m, 1H) ; 2,51 (q, 4H) ; 2,40 (t, 2H) ; 1,53-1,41 (massif, 4H) ; 1,14 (d, 3H) ; 1,01 (t, 6H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe selon exemple 9**	**50%**
7		CF_2CF_3	3,34 (s large, 1H) ; 3,05 (m, 1H) ; 2,60 (q, 4H) ; 2,49 (t, 2H) ; 1,55-1,44 (massif, 4H) ; 1,16 (d, 3H) ; 1,07 (t, 6H)	-	**Etape 8.1**	**Obtention directe Exemple 9**	**20%**
8			7,86 (m, 1H) ; 7,64 (m, 1H) ; 7,53-7,44 (massif, 2H) ; 7,40-7,26 (massif, 5H) ; 4,28 (d, 2H) ; 3,27 (s large, 1H)	46-47	**Etape 7.1**	**Obtention directe selon étape 7.2**	**35%**
9		CF_3	7,35 (m, 2H) ; 7,15 (m, 2H) ; 7,06 (m, 1H) ; 5,09 (s large, 1H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe Exemple 10**	**81%**

CA 02677295 2009-08-04

N°	R_1	R_2	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Composé III	Procédure	Rendement
10		CF_2CF_3	7,28 (m, 2H) ; 7,08 (m, 2H) ; 6,97 (m, 1H) ; 4,97 (s large, 1H)	-	**Etape 8.1**	**Obtention directe selon exemple 10**	**56%**
11		CF_3	7,26 (d, 2H) ; 7,04 (d, 2H) ; 5,14 (s large, 1H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe Exemple 11**	**66%**
12		CF_3	7,10 (d, 2H) ; 6,99 (d, 2H) ; 4,99 (s large, 1H) ; 2,31 (s, 3H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe selon exemple 10**	**68%**
13		CF_3	7,02 (m, 2H) ; 6,85 (m, 2H) ; 4,97 (s large, 1H) ; 3,78 (s, 3H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe selon exemple 10**	**45%**
14			7,69 (m, 2H) ; 7,55-7,42 (massif, 3H) ; 7,24 (m, 2H) ; 7,00-6,92 (massif, 3H) ; 5,23 (s large, 1H)	-	**Etape 2.1**	**Obtention directe Exemple 14**	**56%**
15		CF_3	7,00-6,94 (massif, 4H) ; 5,03 (s large, 1H)	-	**Etape 2.1**	**TFA selon étape 6.2**	**31%**
16		CF_3	7,54 (d, 2H) ; 7,16 (d, 2H) ; 5,35 (s large, 1H)	-	**Etape 2.1**	**TFA selon étape 6.2**	**35%**
17		CF_3	8,22 (m, 2H) ; 7,20 (m, 2H) ; 5,64 (s large, 1H)	88-89	**Etape 2.1**	**TFA selon étape 6.2**	**80%**

N°	R_1	R_2	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Composé III	Procédure	Rendement
18		CF_3	7,91 (d, 2H) ; 7,16 (d, 2H) ; 6,11 (s large, 1H) ; 2,56 (s, 3H)	90-91	**Etape 2.1 ou 3.1**	**TFA Exemple 3 ou 4**	**70 ou 88 %**
19		CF_3	7,41-7,26 (massif, 7H) ; 7,01 (m, 2H) ; 6,68 (s large, 1H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,14 (s large, 1H)	89-90	**Etape 2.1**	**TFA Exemple 12**	**44%**
20		CF_3	7,40-7,36 (massif, 5H) ; 7,31 (s large, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,07 (s large, 1H) ; 6,91 (m, 1H) ; 6,83 (m, 1H) ; 5,42 (s large, 1H) ; 5,21 (s, 2H)	70-71	**Etape 2.1**	**Obtention directe selon exemple 10**	**70%**
21		CF_3	7,81 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 6,75 (s large, 1H) ; 2,45 (s, 3H)	95-96	**Etape 2.1**	**TFA Exemple 2**	**96%**
22		CF_3	7,43-7,39 (massif, 5H) ; 6,15 (s large, 1H) ; 5,42 (s, 2H)	73-74	**Etape 5.1**	**TFA Etape 5.2**	**80%**
23		CF_3	7,24 (m, 2H) ; 6,99 (m, 2H) ; 6,46 (s large, 1H) ; 5,20 (s large, 1H) ; 1,50 (s, 9H)	92-93	**Etape 2.1**	**TFA selon exemple 12**	**25%**

[1] RMN-^{1}H (300MHz, DMSO d6)

(II)

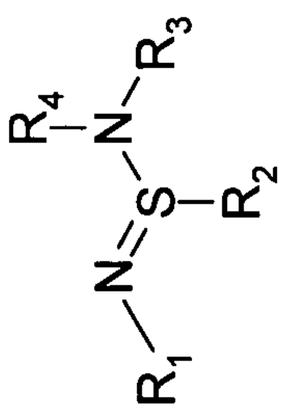
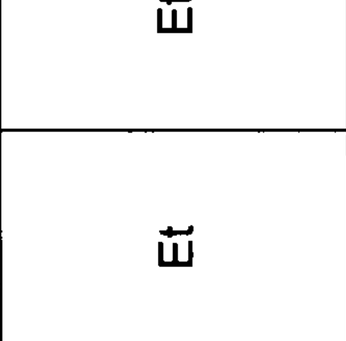
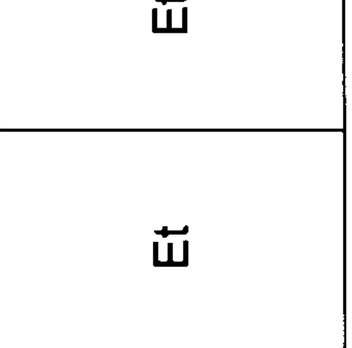
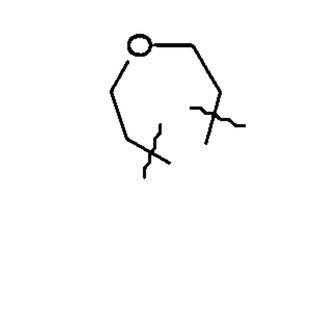
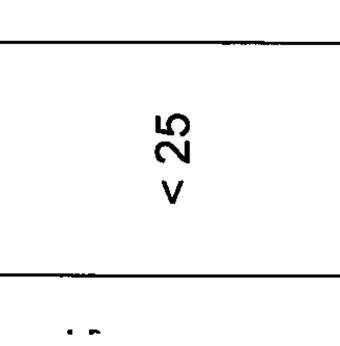
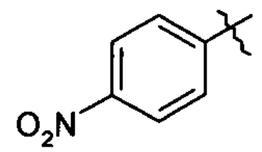
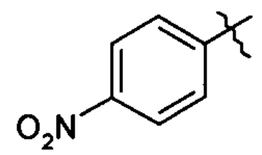
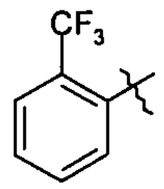
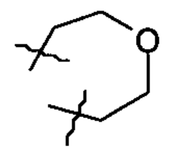
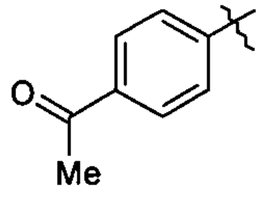
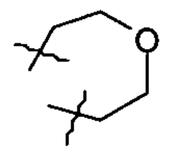
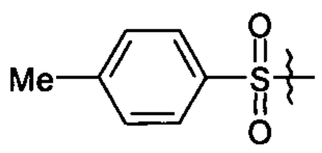
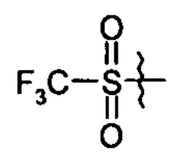


Tableau II

Les composés **24** à **42** ci-dessous ont été préparés à partir des composés intermédiaires **III** selon les étapes ou exemples indiqués.

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Etapes ou Exemples	Rendement
24		CF_3	Et	Et	7,69 (s, 2H) ; 5,96 (s, 1H) ; 3,32 (q, 4H) ; 1,18 (q, 6H)	93-94	**Etapes 2.1 et 8.2**	**49%**
25		CF_2CF_3	Et	Et	7,69 (m, 2H) ; 5,90 (s, 1H) ; 3,40 (m, 4H) ; 1,23 (t, 6H)	113-114	**Exemple 8**	**10%**
26		CF_3			7,70 (s, 2H) ; 6,07 (s, 1H) ; 3,80-3,65 (massif, 4H) ; 3,41 (m, 2H) ; 3,19 (m, 2H)	129-130	**Etapes 3.1 et 8.2**	**24%**

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	RMN-^{1}H (δ = (300MHz, $CDCl_3$))	PF (°C)	Etapes ou Exemples	Rendement
27		CF_3	CH_2CH_2-OMe	CH_2CH_2-OMe	7,69 (s, 2H) ; 6,15 (s, 1H) ; 3,58-3,42 (massif, 8H) ; 3,33 (s, 6H)	< 25	Exemple 13	78%
28		CF_3	Et	Et	6,94-6,82 (massif, 4H) ; 3,37 (q, 4H) ; 1,21 (t, 6H)	-	Etapes 2.1 et 6.1	31%
29		CF_3	Et	Et	7,56 (m, 1H) ; 7,41 (m, 1H) ; 6,99-6,90 (massif, 2H) ; 3,42 (m, 4H) ; 1,24 (t, 6H)	-	Etapes 2.1 et 3.2 (*ou* 2.1 et 6.1)	21%
30		CF_3	Et	Et	7,43 (d, 2H) ; 6,93 (d, 2H) ; 3,38 (q, 4H) ; 1,21 (t, 6H)	-	Etapes 2.1 et 6.1	35%
31		CF_3	Et	Et	7,61 (m, 1H) ; 7,38 (m, 1H) ; 6,98-6,92 (massif, 2H) ; 3,41 (q, 4H) ; 1,23 (t, 6H)	-	Etapes 2.1 et 3.2 (*ou* 2.1 et 6.1)	23%
32		CF_3	Et	Et	7,72-7,68 (massif, 2H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,24 (m, 1H) ; 3,43 (q, 4H) ; 1,24 (t, 6H)	-	Etapes 2.1 et 3.2 (*ou* 2.1 et 6.1)	57%

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Etapes ou Exemples	Rendement
33		CF_3	Et	Et	7,97 (m, 2H) ; 6,78 (m, 2H) ; 3,31 (q, 4H) ; 1,11 (t, 6H)	-	**Etape 6.1**	**80%**
34		CF_3	CH_2CH_2-OMe	CH_2CH_2-OMe	8,08 (m, 2H) ; 7,04 (m, 2H) ; 3,65-3,51 (massif, 8H) ; 3,30 (s, 6H)	-	**Etapes 13.1 et 6.1**	**56%**
35		CF_3			7,53 (m, 1H) ; 7,36 (m, 1H) ; 6,96 (m, 2H) ; 3,77-3,71 (massif, 4H) ; 3,51 (m, 2H) ; 3,24 (m, 2H)	-	**Selon l'exemple 3**	**43%**
36		CF_3			7,77 (m, 2H) ; 6,92 (m, 2H) ; 3,75 (ddd, 2H) ; 3,67 (ddd, 2H) ; 3,44 (ddd, 2H) ; 3,25 (ddd, 2H) ; 2,4 (s, 3H)	61-62	**Exemple 3**	**70%**
37		CF_3	Et	Et	7,77 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 3,36 (dq, 2H) ; 3,27 (dq, 2H) ; 2,39 (s, 3H) ; 1,17 (t, 6H)	-	**Etape 2.2**	**95%**
38		CF_3	Et	Et	3,49 (dq, 2H) ; 3,40 (dq, 2H) ; 1,25 (t, 6H)	-	**Etape 2.2**	**94%**

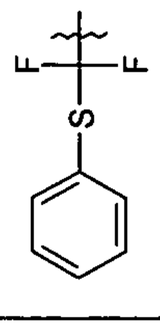
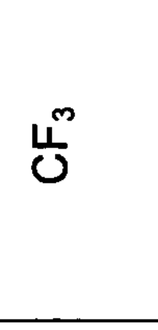
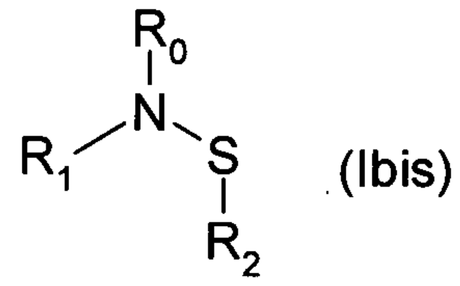
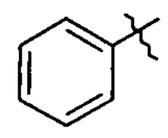
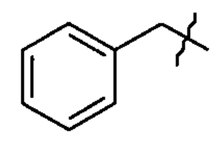
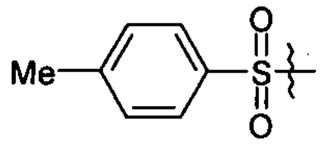
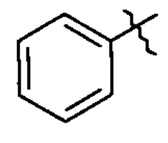
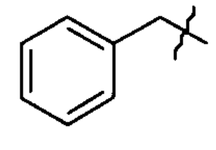
N°	R_1	R_2	R_3	R_4	δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Etapes ou Exemples	Rendement
39			Et	Et	7,65 (m, 2H) ; 7,52 (m, 1H) ; 7,43 (m, 2H) ; 3,36 (m, 4H) ; 1,19 (m, 6H)	-	Etapes 14.1 et 2.2	67%
40		CF_3			7,79 (m, 2H) ; 7,28 (m, 2H) ; 3,71 (dd, 2H) ; 3,61 (ddd, 2H) ; 3,43 (ddd, 2H) ; 3,24 (ddd, 2H) ; 2,41 (s, 3H)	113-114	Etapes 3.1 et 2.2	37%
41		CF_3	CH_2CH_2-OMe	CH_2CH_2-OMe	7,74 (m, 2H) ; 7,21 (m, 2H) ; 3,54-3,41 (massif, 8H) ; 3,26 (s, 6H) ; 2,35 (s, 3H)	< 25	Etapes 13.1 et 2.2	84%
42		CF_3	Et	Et	7,40-7,24 (massif, 5H) ; 5,18 (d, 1H) ; 5,13 (d, 1H) ; 3,35 (m, 4H) ; 1,20 (t, 6H)	-	Etapes 2.1 et 5.1	69%

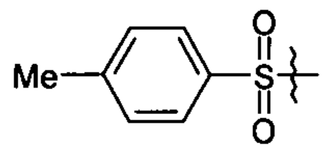
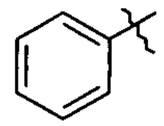
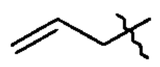
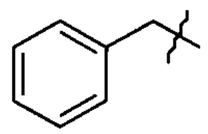
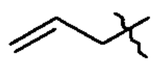
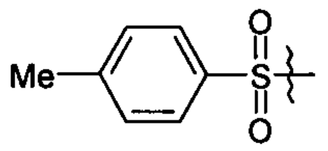
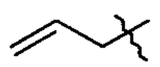
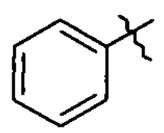
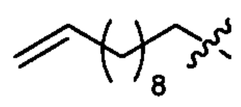
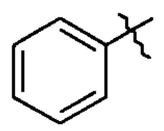
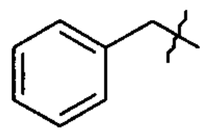
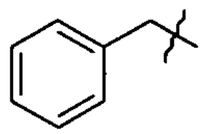
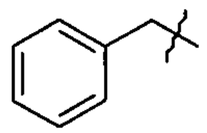
Tableau III



(Ibis)

Les composés **43** à **60** ont été préparés selon les exemples **15** et **16**.

N°	R_1	R_2	R_0	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rendement
43		CF_3	Me	7,34-7,22 (massif, 4H) ; 6,97 (m, 1H) ; 3,50 (s, 3H)	-	**83%**
44		CF_2CF_3	Me	7,39-7,26 (massif, 5H) ; 4,26 (s, 2H) ; 2,88 (q, 3H)	-	**79%**
45		CF_3	Me	7,75 (d, 2H) ; 7,34 (d, 2H) ; 3,31 (s, 3H) ; 2,44 (s, 3H)	-	**55%**
46		CF_3	$-(CH_2)_{10}-CH_3$	7,33-7,22 (massif, 4H) ; 6,97 (m, 1H) ; 3,73 (m large, 2H) ; 1,72 (m, 2H) ; 1,33-1,28 (massif, 16H) ; 0,9 (t, 3H)	-	**76%**
47		CF_3	$-(CH_2)_{10}-CH_3$	7,37-7,26 (massif, 5H) ; 4,28 (s, 2H) ; 2,98 (m, 2H) ; 1,59 (m, 2H) ; 1,32-1,22 (massif, 16H) ; 0,88 (t, 3H)	-	**61%**

N°	R_1	R_2	R_0	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rendement
48		CF_3	$-(CH_2)_{10}-CH_3$	7,77 (m, 2H) ; 7,33 (m, 2H) ; 3,52 (m large, 2H) ; 2,45 (s, 3H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,33-1,16 (massif, 16H) ; 0,88 (t, 2H)	-	**27%**
49		CF_3		7,34-7,25 (massif, 4H) ; 6,99 (m, 1H) ; 5,92 (m, 1H) ; 5,29-5,19 (massif, 2H) ; 4,43 (m large, 2H)	-	**83%**
50		CF_3		7,38-7,26 (massif, 5H) ; 5,85 (ddt, 1H) ; 5,24-5,14 (massif, 2H) ; 4,27 (s, 2H) ; 3,67 (m large, 2H)	-	**73%**
51		CF_3		7,77 (d, 2H) ; 7,33 (d, 2H) ; 5,68 (ddt, 1H) ; 5,26-5,17 (massif, 2H) ; 4,19 (m large, 2H)	-	**40%**
52		CF_3		7,33-7,21 (massif, 4H) ; 6,96 (m, 1H) ; 5,81 (ddt, 1H) ; 5,03-4,91 (massif, 2H) ; 3,72 (m, 2H) ; 2,04 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; 1,32-1,26 (massif, 12H)	-	**99%**
53		CF_3		7,41-7,26 (massif, 9H) ; 7,00 (m, 1H) ; 5,07 (m large, 2H)	-	**61%**
54		CF_3		7,49-7,37 (massif, 10H) ; 4,35 (s, 4H)	-	**89%**

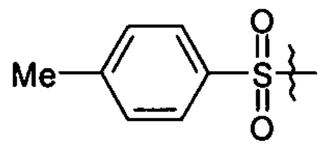
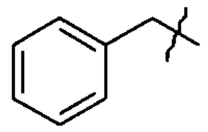
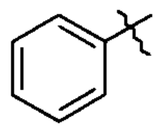
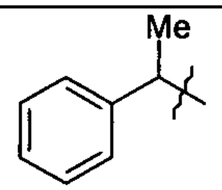
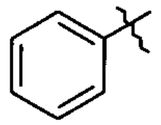
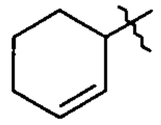
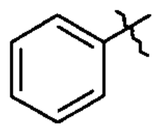
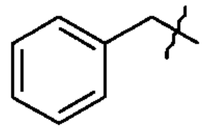
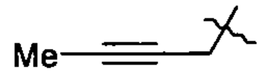
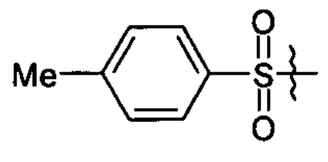
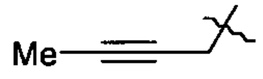
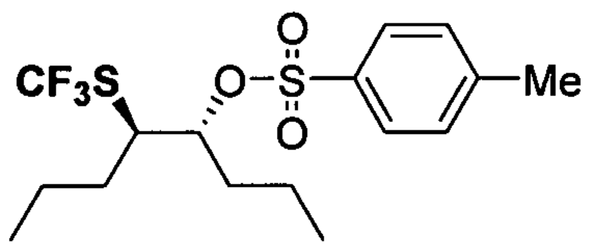
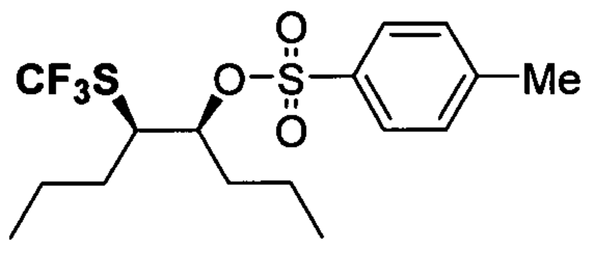
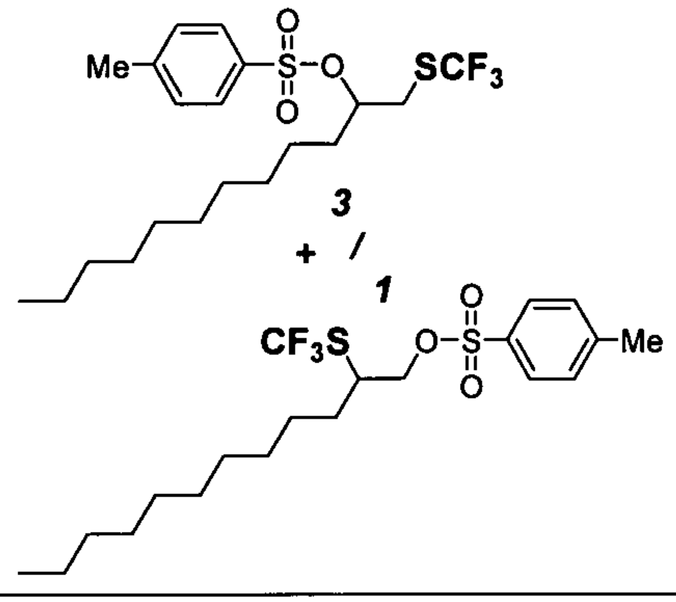
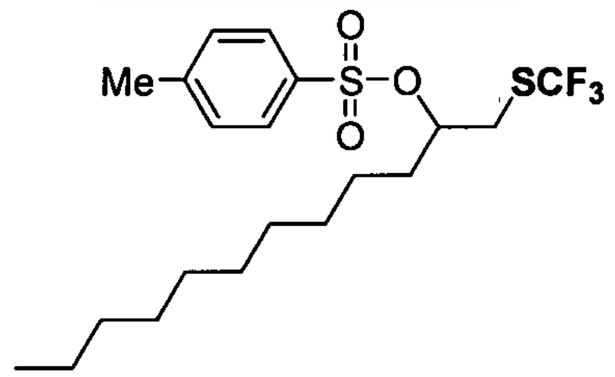
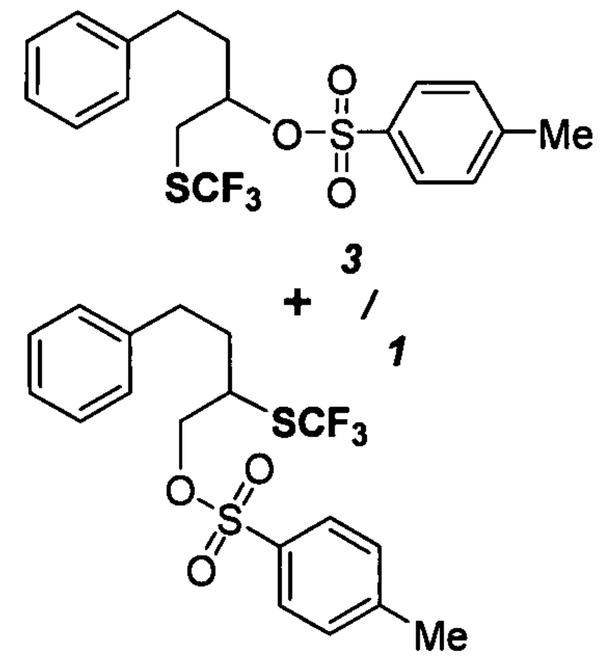
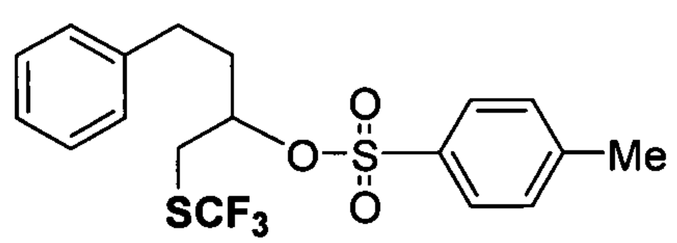
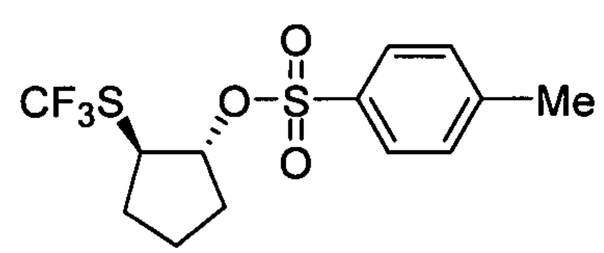
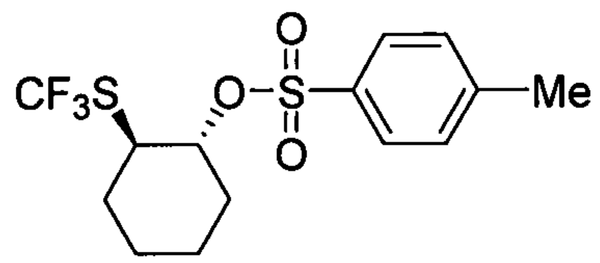
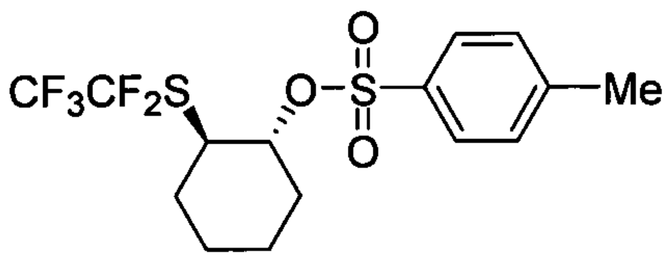
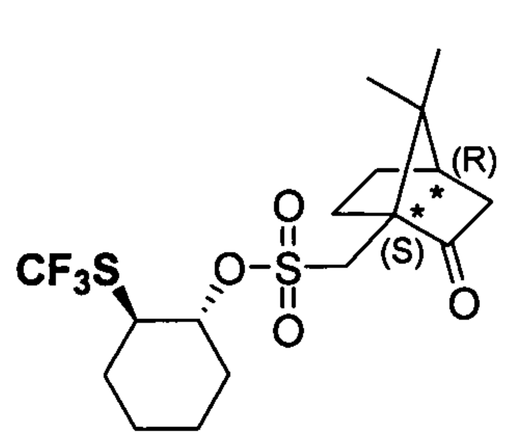
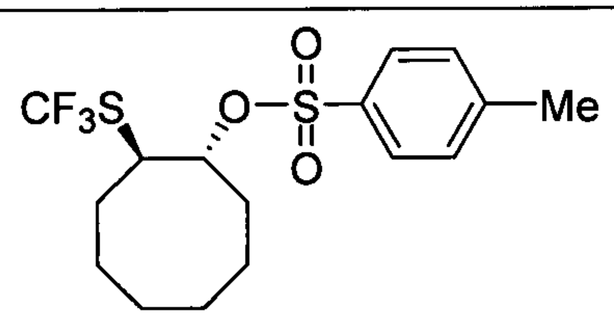
N°	R_1	R_2	R_0	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rendement
55		CF_3		7,78 (d, 2H) ; 7,36-7,33 (massif, 5H) ; 7,25 (m, 2H) ; 4,76 (m large, 2H) ; 2,47 (s, 3H)	71-72	**49%**
56		CF_3		7,33-7,20 (massif, 9H) ; 6,99 (m, 1H) ; 5,11 (q, 1H) ; 1,74 (d, 3H)	-	**75%**
57		CF_3		7,36-7,24 (massif, 4H) ; 7,02 (m, 1H) ; 6,00-5,56 (massif, 2H) ; 4,51 (m, 1H) ; 2,17-1,54 (massif, 6H)	-	**65%**
58		CF_3		7,38-7,31 (massif, 4H) ; 7,03 (m, 1H) ; 4,45 (m large, 2H) ; 1,84 (t, 3H)	-	**55%**
59		CF_3		7,38-7,29 (massif, 5H) ; 4,33 (s, 2H) ; 3,73 (q, 2H) ; 1,87 (t, 3H)	-	**73%**
60		CF_3		7,81 (d, 2H) ; 7,33 (d, 2H) ; 4,39 (m large, 2H) ; 2,43 (s, 3H) ; 1,63 (t, 3H)	-	**21%**

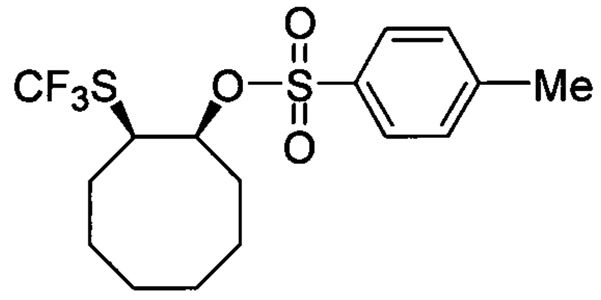
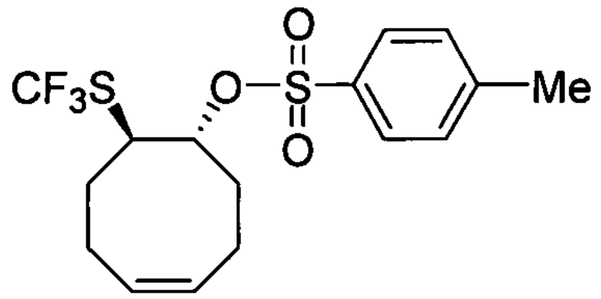
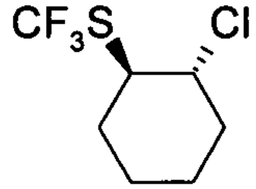
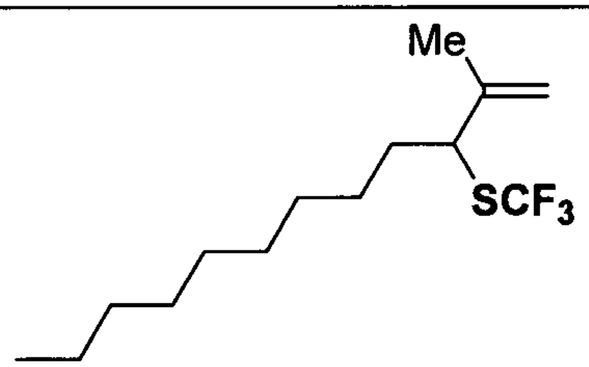
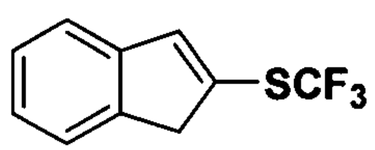
Tableau IV : Exemples de perfluoroalkylsulfanylation selon la présente invention

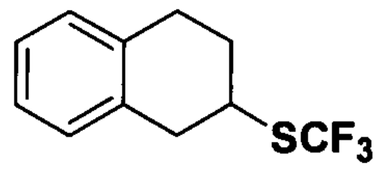
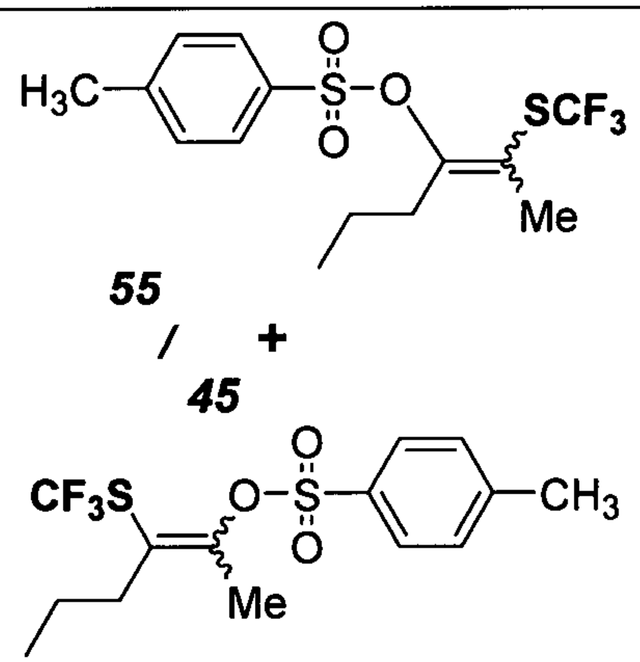
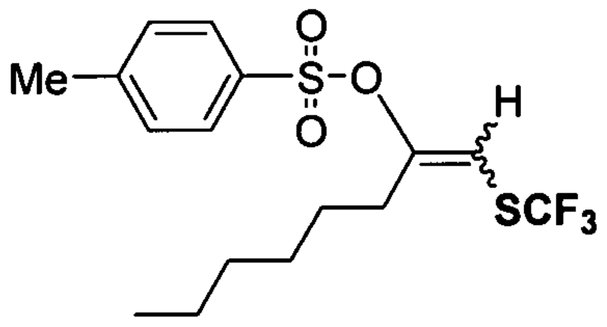
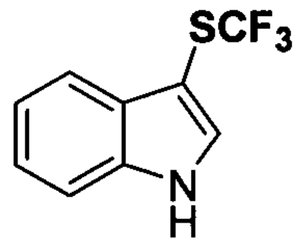
Les composés **61** à **88** ont été préparés selon les exemples indiqués.

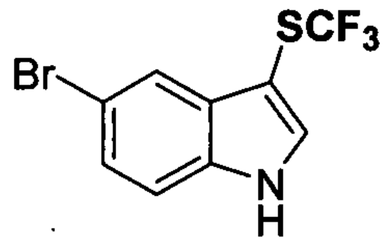
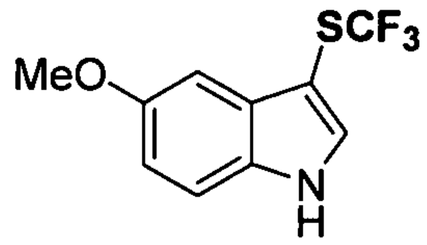
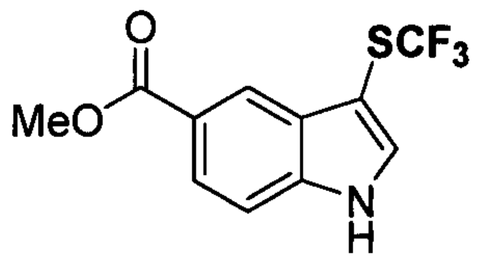
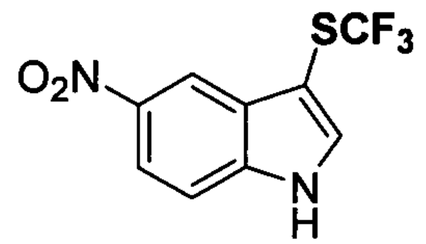
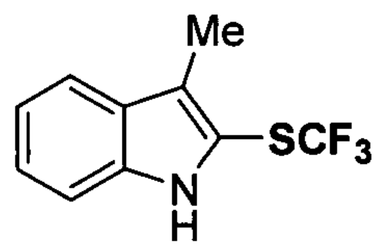
N°	Composé	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
61		7,81 (m, 2H) ; 7,37 (m, 2H) ; 4,68 (dt, 1H) ; 3,30 (dt, 1H) ; 2,45 (s, 3H) ; 1,80-1,48 (massif, 4H) ; 1,38-1,24 (massif, 3H) ; 1,12 (m, 1H) ; 0,86 (t, 3H) ; 0,81 (t, 3H)	-	**51%**	**Selon l'exemple 17**
				64%	**Exemple 18**
62		7,79 (m, 2H) ; 7,33 (m, 2H) ; 4,71 (dt, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; 2,43 (s, 3H) ; 1,76 (m, 1H) ; 1,65-1,13 (massif, 7H) ; 0,89 (t, 3H) ; 0,84 (t, 3H)	-	**29%**	**Selon l'exemple 17**
				62%	**Selon l'exemple 18**
63		7,81-7,78 (massif, 2H) ; 7,37-7,33 (massif, 2H) ; 4,62 (m, 0,75H) ; 4,23 (dd, 0,25H) ; 4,04 (dd, 0,25H) ; 3,28 (m, 0,25H) ; 3,12 (dd, 0,75H) ; 3,01 (dd, 0,75H) ; 2,44-2,43 (massif, 3H) ; 1,74-1,62 (massif, 2H) ; 1,27-1,19 (massif, 16H) ; 0,92-0,88 (massif, 3H)	-	**50%**	**Selon l'exemple 17**

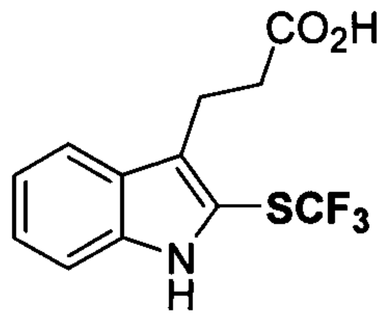
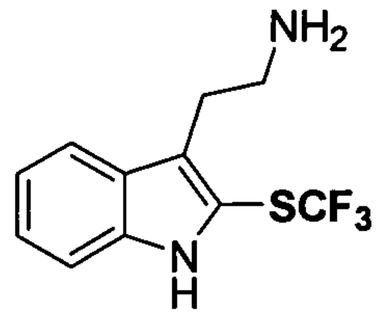
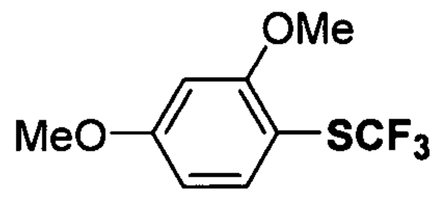
N°	Composé	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
64		7,79 (m, 2H) ; 7,34 (m, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ; 3,12 (dd, 1H) ; 3,01 (dd, 1H) ; 2,44 (s, 3H) ; 1,69 (m, 2H) ; 1,25-1,17 (massif, 16H) ; 0,88 (t, 3H)	-	**67%**	**Selon l'exemple 18**
65		7,82-7,76 (massif, 2H) ; 7,37-7,07 (massif, 7H) ; 4,68 (m, 0,75H) ; 4,28 (dd, 0,25H) ; 4,10 (dd, 0,25H) ; 3,25 (m, 0,25H) ; 3,16 (dd, 0,75H) ; 3,07 (dd, 0,75H) ; 2,83 (m, 0,25H) ; 2,71-2,46 (massif, 4,75H) ; 2,13-1,98 (massif, 1,75H) ; 1,83 (m, 0,25H)	-	**35%**	**Selon l'exemple 17**
66		7,81 (m, 2H) ; 7,36 (m, 2H) ; 7,30-7,20 (massif, 3H) ; 7,08 (m, 2H) ; 4,68 (m, 1H) ; 3,14 (dd, 1H) ; 3,05 (dd, 1H) ; 2,71-2,46 (massif, 5H) ; 2,05 (m, 2H)	-	**61%**	**Selon l'exemple 18**
67		7,79 (m, 2H) ; 7,35 (m, 2H) ; 4,82 (ddd, 1H) ; 3,62 (m, 1H) ; 2,46 (s, 3H) ; 2,34 (m, 1H) ; 2,11-1,57 (massif, 5H)	-	**54%**	**Selon l'exemple 17**
				73%	**Selon l'exemple 18**

N°	Composé	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
68		7,80 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 4,49 (ddd, 1H) ; 3,29 (ddd, 1H) ; 2,44 (s, 3H) ; 2,22 (m, 1H) ; 2,03 (m, 1H) ; 1,69-1,65 (massif, 3H) ; 1,48-1,44 (massif, 3H)	55-56	**78%**	**Exemple 17**
				85%	**Selon l'exemple 18**
69		7,78 (d, 2H) ; 7,32 (d, 2H) ; 4,46 (ddd, 1H) ; 3,39 (ddd, 1H) ; 2,42 (s, 3H) ; 2,21 (m, 1H) ; 2,03 (m, 1H) ; 1,72-1,61 (massif, 3H) ; 1,51-1,38 (massif, 3H)	-	**70%**	**Selon l'exemple 17** ***(en utilisant le composé 10 à la place du composé 9)***
70	 **2 diastéréomères 50/50**	4,71 (ddd, 2H) ; 3,69 (d, 1H) ; 3,65 (d, 1H) ; 3,41 (ddd, 2H) ; 3,09 (d, 1H) ; 3,06 (d, 1H) ; 2,53-2,17 (massif, 8H) ; 2,14-1,99 (massif, 6H); 1,78-1,40 (massif, 16H) ; 1,13 (s, 3H) ; 1,12 (s, 3H) ; 0,89 (s, 3H) ; 0,88 (s, 3H)	-	**69%**	**Selon l'exemple 17** ***(en remplaçant l'acide para-toluène sulfonique par l'acide camphre sulfonique)***
71		7,79 (m, 2H) ; 7,33 (m, 2H) ; 4,60 (ddd, 1H) ; 3,44 (ddd, 1H) ; 2,44 (s, 3H) ; 2,19 (m, 1H) ; 2,01 (m, 2H) ; 1,93-1,27 (massif, 9H)	< 25	**33%**	**Selon l'exemple 17**

N°	Composé	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
72		7,77 (m, 2H) ; 7,33 (m, 2H) ; 4,67 (m, 1H) ; 3,37 (m, 1H) ; 2,44 (s, 3H) ; 1,95-1,66 (massif, 10H) ; 1,52-1,43 (massif, 2H)	-	**41%**	**Selon l'exemple 18**
73		7,78 (m, 2H) ; 7,33 (m, 2H) ; 5,73-5,61 (massif, 2H) ; 4,80 (ddd, 1H) ; 3,56 (dt, 1H) ; 2,47-2,29 (massif, 6H) ; 2,21-2,09 (massif, 2H) ; 2,03-1,89 (massif, 3H)	50-51	**46%**	**Selon l'exemple 17**
				38%	**Selon l'exemple 18**
74		4,10 (m, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 2,39 (m, 1H) ; 2,22 (m, 1H) ; 1,86-1,67 (massif, 3H) ; 1,62-1,38 (massif, 3H)	-	**94 %**	**Exemple 19**
75		4,97 (m, 1H) ; 4,91 (m, 1H) ; 3,84 (t, 1H) ; 1,79 (m, 3H) ; 1,67 (m, 2H) ; 1,35-1,28 (massif, 12H) ; 0,91 (t, 3H)	-	**60%**	**Selon l'exemple 17**
				90%	**Selon l'exemple 18**
76		7,49-7,42 (massif, 2H) ; 7,36-7,25 (massif, 3H) ; 3,68 (m, 2H)	-	**14%**	**Selon l'exemple 17**

N°	Composé	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
77		7,16-7,05 (massif, 4H) ; 3,69 (m, 1H) ; 3,27 (m, 1H) ; 3,04-2,86 (massif, 3H) ; 2,30 (m, 1H) ; 1,98 (m, 1H)	-	**71%**	**Exemple 23**
78	 ***55*** / + ***45***	7,83-7,81 (massif, 4H) ; 7,38-7,35 (massif, 4H) ; 2,69 (t, 2H) ; 2,47 (s, 6H) ; 2,32 (s, 2,7H) ; 2,12 (t, 8H) ; 1,85 (s, 3H) ; 1,52-1,33 (massif, 4H) ; 0,83 (t, 3H) ; 0,79 (t, 7H)	-	**73%**	**Selon l'exemple 20**
79		7,80 (m, 2H) ; 7,37 (m, 2H) ; 5,87 (s, 1H) ; 2,47 (s, 3H) ; 2,38 (t, 2H) ; 1,42 (m, 2H) ; 1,32-1,17 (massif, 6H) ; 0,86 (t, 3H)	-	**41%**	**Exemple 20**
80		8,56 (s large, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,53 (d, 1H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,32-7,24 (massif, 2H).	-	**72%**	**Exemple 21**

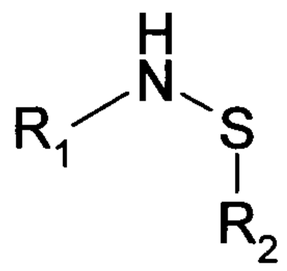
N°	Composé	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
81		8,58 (s large, 1H) ; 7,94 (m, 1H) ; 7,49 (d, 1H) ; 7,36 (dd, 1H) ; 7,25 (dd, 1H)	48-49	**88%**	**Selon l'exemple 21**
82		8,55 (s, 1H) ; 7,49 (d, 1H) ; 7,30-7,26 (massif, 2H) ; 6,96 (m, 1H) ; 3,96 (s, 3H)	-	**26%**	**Selon l'exemple 21**
83		11,39 (s large, 1H) ; 8,46 (m, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,94 (dd, 1H) ; 7,65 (dd, 1H) ; 3,91 (s, 3H)[1]	156-157	**89%**	**Selon l'exemple 21**
84		11,69 (s large, 1H) ; 8,63 (m, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ; 8,17 (m, 1H) ; 7,78 (m, 1H) [1]	151-152	**99%**	**Selon l'exemple 21**
85		8,20 (s large, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,44-7,37 (massif, 2H) ; 7,26 (m, 1H)	95-96	**60%**	**Selon l'exemple 21**

N°	Composé	RMN-^{1}H δ = (300MHz, $CDCl_3$)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
86		8,34 (s large, 2H) ; 7,66 (m, 1H) ; 7,40-7,29 (massif, 2H) ; 7,18 (m, 1H) ; 3,28 (t, 2H) ; 2,74 (t, 2H)	103-104	**90%**	**Selon l'exemple 21**
87		9,69 (s large, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,36-7,25 (massif, 2H) ; 7,14 (m, 1H) ; 3,12-3,10 (massif, 4H) ; 2,27 (s large)	50-51	**19%**	**Selon l'exemple 21**
88		7,53 (m, 1H) ; 6,54-6,50 (massif, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H)	-	**90%**	**Exemple 22**

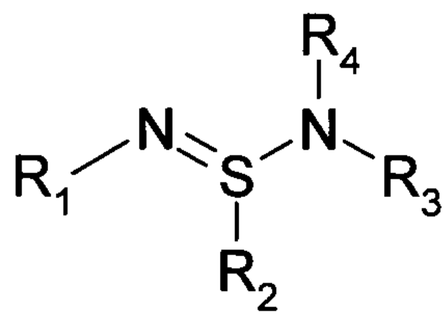
[1] RMN-^{1}H (300MHz, Acétone d-6)

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du composé sulfanylamide de formule (I) et du composé sulfinamidine de formule (II)



(I)



(II)

dans lesquelles

a) R_1 représente :

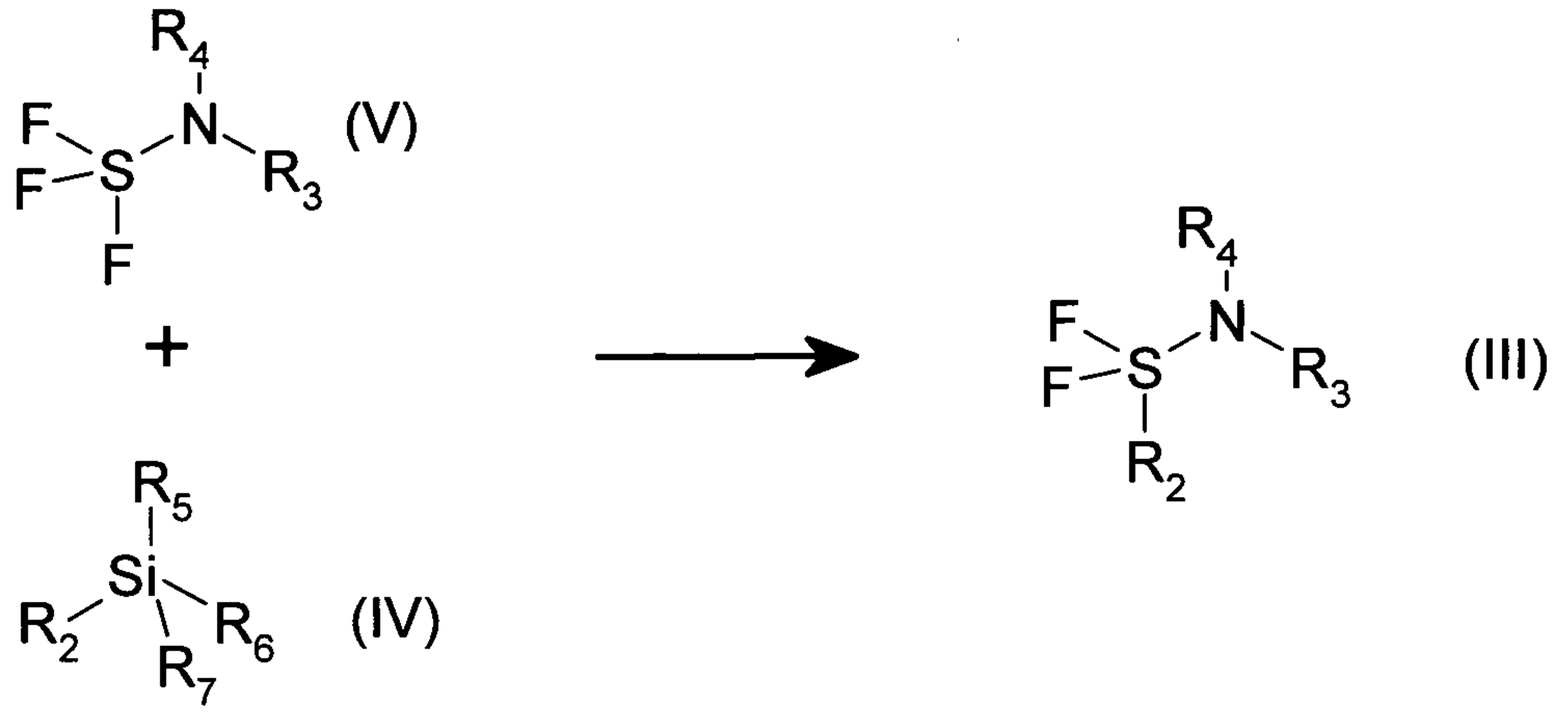
- soit un aryle éventuellement substitué ;
- soit un hétéroaryle éventuellement substitué ;
- soit un alkyle éventuellement substitué ;
- soit un cycloalkyl éventuellement substitué ;
- soit un hétérocycloalkyl éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-SO_2$-aryle où l'aryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-SO_2$-hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-SO_2$-fluoroalkyle ;
- soit un groupe $-CO_2$-aryle où l'aryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-CO_2$-hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-CO_2$-alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué ;

b) R_2 représente un groupe perfluoroalkyle ou difluoromethylène substitué par un groupe -S-aryle, -S-hétéroaryle ou benzoxazol-2-yle éventuellement substitué,

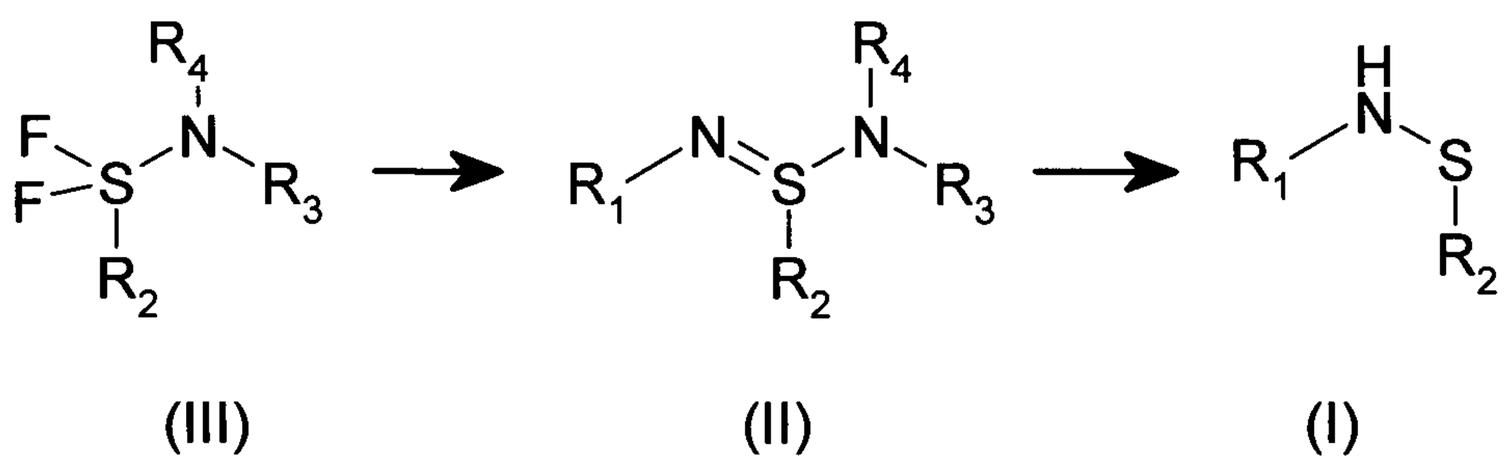
c) R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, alcoxyalkyle ou cycloalkyle ou bien R_3 et R_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle saturé ou insaturé de 3 à 7 chaînons comprenant éventuellement un autre hétéroatome (tel que pipéridinyle, pirrolidinyle ou morpholinyle) ;

caractérisé en ce que l'on met en œuvre les étapes suivantes :

- une 1ère étape, dans laquelle le composé de formule (IV) est condensé à un composé de formule (V) en présence d'une amine tertiaire dans un solvant organique, pour donner le composé de formule (III), dans lesquelles R_1, R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment et R_5, R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi les groupes alkyle ou aryle éventuellement substitué;



- une 2ème étape, dans laquelle le composé de formule (III) est lui-même condensé à un composé de formule R_1NH_2, où R_1 est tel que défini précédemment, en présence d'une amine tertiaire dans un solvant organique, pour donner un sulfanylamide de formule (I) et/ou un composé sulfinamidine de formule (II), dans lesquelles R_1, R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment ;



- éventuellement une 3ème étape, dans laquelle le composé sulfinamidine de formule (II) ou le mélange sulfanylamide de formule (I) et sulfinamidine de formule (II) est transformé dans un solvant organique en présence d'un acide pour donner un composé sulfanylamide de formule (I), dans lesquelles R_1 et R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le groupe aryle quand il est dit substitué, est un groupe aryle substitué par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- alkynyle,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- $-NO_2$,
- hétérocycloalkyl,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,
- $-OSO_2R_c$,
- $-SO_2N(R_a)(R_b)$,
- $-SO_2(R_c)$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a et R_b sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle éventuellement substitué, (C_1-C_4)fluoroalkyle, cycloalkyle, aryle éventuellement

substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle et R_c prend les valeurs de R_a sauf hydrogène, ou bien R_a et R_b forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle saturé ou insaturé de 3 à 7 chaînons, comprenant éventuellement un autre hétéroatome.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisé par le fait que le groupe hétéroaryle quand il est dit substitué, est un groupe hétéroaryle substitué par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- alkynyle,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- $-NO_2$,
- hétérocycloalkyle,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,
- $-OSO_2R_c$,
- $-SO_2N(R_a)(R_b)$,
- $-SO_2(R_c)$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,

- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis dans la revendication 2.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le groupe alkyle quand il est dit substitué, est un groupe alkyle substitué par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- hétérocycloalkyle,
- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- $-NO_2$,
- $-SO_2N(R_a)(R_b)$,
- $-SO_2(R_c)$,
- $-COR_b$,
- $-COOR_c$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$, et
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis dans la revendication 2.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente :

a) soit un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- alkynyle,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -S-fluoroalkyle,
- -CN,
- $-NO_2$,
- hétérocycloalkyl,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-OSO_2R_c$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a et R_b sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle éventuellement substitué, $(C_1\text{-}C_4)$ fluorooalkyle, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle et R_c prend les valeurs de R_a sauf hydrogène, ou bien R_a et R_b forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle saturé ou insaturé de 3 à 7 chaînons comprenant éventuellement un autre hétéroatome ;

b) soit un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,

- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -CN,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;

c) soit un alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- hétérocycloalkyle,
- alcoxy,
- -S-alkyl,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -CN,
- $-NO_2$
- $-COOR_c$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$, et
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;

d) soit un groupe $-SO_2$-aryle où l'aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- alkyle,

- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -CN,
- $-NO_2$,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;

e) soit un groupe $-SO_2$-hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- halogène,
- alkyle,
- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -CN,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-COR_b$ et
- $-COOR_c$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment ;

f) soit un groupe $-SO_2$-fluoroalkyle ;

g) soit un groupe $-CO_2$-alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (par exemple 1 à 3) groupes, identiques ou différents les uns des autres, choisis parmi les atomes et groupes suivants :

- fluor,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- hétérocycloalkyl,
- alcoxy,
- -S-alkyl,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -CN,

- $-NO_2$
- $-COOR_c$,
- $-CON(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)(R_b)$,
- $-N(R_a)CO(R_b)$,
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
- $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$, et
- $-N(R_a)SO_2(R_c)$,

où R_a, R_b et R_c sont tels que définis précédemment.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R_2 représente un groupe $(C_1\text{-}C_2)$perfluoroalkyle.

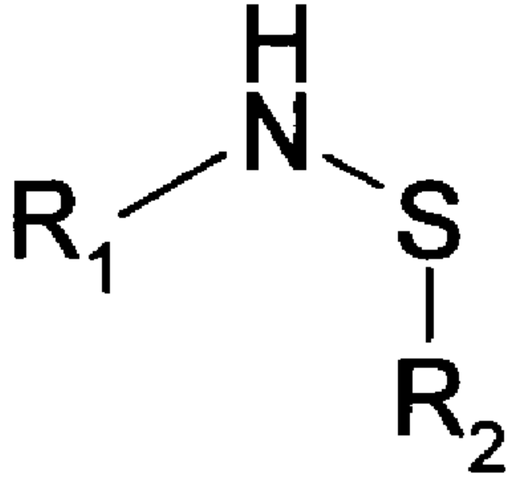
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ou alcoxyalkyle ou bien R_3 et R_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un groupe morpholinyle.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R_5, R_6 et R_7 représentent un groupe méthyle.

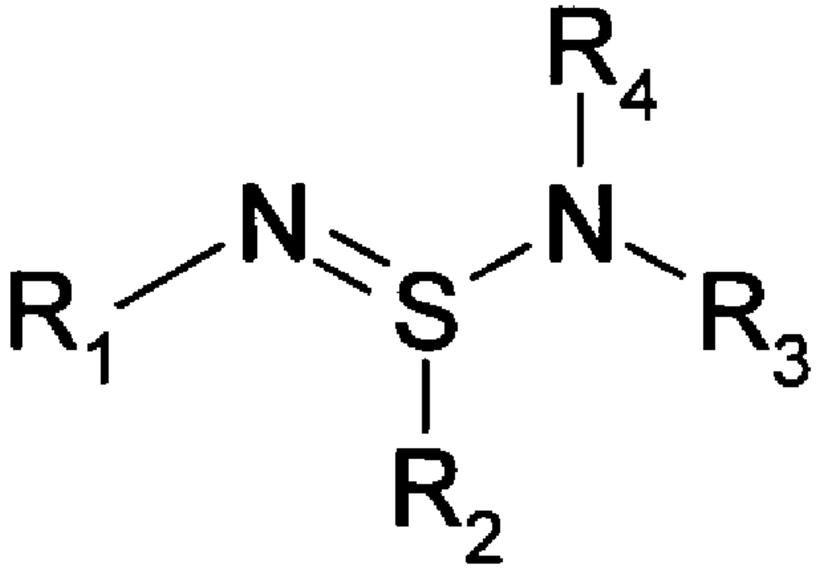
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 6, 7 ou 8, caractérisé en ce que le composé de formule (III) est obtenu par réaction des composés de formule (IV) et (V) à une température comprise entre -40°C et 40°C .

10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'amine tertiaire est choisie parmi triéthylamine, N,N diisopropyléthylamine, pyridine ou 2, 6-lutidine.

11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant organique est un solvant non polaire qui est de préférence le dichlorométhane.



(I)



(II)