

(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 A2

(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)

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).

(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

(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), eurasién (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 :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

(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

(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing new poly-fluorinated sulphonylamides and sulphinamidines and precursors thereof, and to the potential use of such sulphonylamides as potential substitutes for hydrophobic groups or carboxylic groups contained in some bioactive molecules, or as a perfluoroalkylsulphonylation agent.

(57) Abrégé : 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.

WO 2008/110698 A2

PROCEDE DE PREPARATION DE SULFANYLAMIDES ET SULFINAMIDINES
FLUORES ET LEURS UTILISATIONS

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

La présente invention concerne un procédé de préparation de nouvelles
sulfanylamides et sulfynamidines polyfluorés ainsi que de leurs précurseurs et l'utilisation
potentielle de ces sulfanylamides en tant que substitués possibles à des groupes
hydrophobes ou à des acides carboxyliques contenus dans certaines molécules bio-
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
35 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 CF₃, OCF₃, SCF₃, SO₂CF₃, OCHF₂ et SCHF₂ qui se caractérisent tous par un caractère

5 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

10 Chemistry. K. Uneyama. Blackwell Publishing, Oxford, 2006 (c) Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry. 4^{ème} 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

15 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,

20 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 (CF₃TMS) [(a) Prakash et coll. Chem. Rev. 1997, 97, 757-786 (b) Langlois et coll.

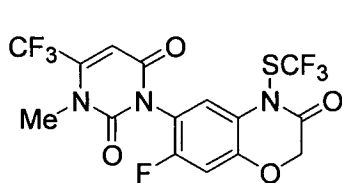
25 Synthesis 2003, 185-194], et par voie électrophile avec le réactif d'Umemoto [Umemoto, T. Chem. Rev. 1996, 96, 1757-1778], ou celles des halogéno-aromatiques [Burton et coll. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 832-834].

Ces méthodes de fluoration présentent souvent des limitations si bien que

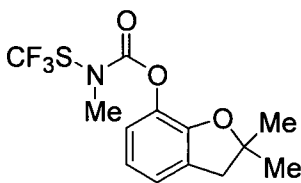
30 l'introduction d'un fluor ou d'un groupe polyfluoré sur une molécule donnée à une position donnée, reste encore aujourd'hui, dans de nombreux cas, un problème délicat pour le chimiste. Compte-tenu de l'importance des molécules fluorées, toutes améliorations des méthodes connues de fluoration ou toutes découvertes de nouvelles méthodologies ou réactifs de fluoration seraient d'une grande utilité dans de nombreux domaines. En

35 particulier, la découverte de nouvelles méthodes d'introduction directe d'un groupe SCF₃ (réactions de trifluorométhylsulfanylation en série aromatique, aliphatique ou sur un hétéro-atome) mettant en œuvre des réactifs non toxiques dans des conditions douces,

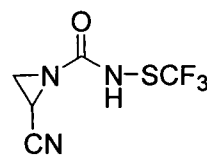
- permettraient de dépasser les limitations des méthodes aujourd'hui décrites et ainsi d'accéder plus aisément à des molécules d'intérêt pour leurs applications potentielles en agrochimie et en pharmacie, domaines où les molécules contenant un groupe SCF₃ sont communes [(a) Inventory of Industrial Fluoro-Biochemicals. A. Becker. Eyrolles, Paris, 5 1996 (b) Fluorine Compounds as Agrochemicals. 2^{ème} 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 SCF₃⁺), nucléophile (*via* une espèce SCF₃⁻) ou radicalaire (*via* une espèce SCF₃[·]) et utilisent des réactifs comme CF₃SCI [Haas *et coll.* : (a) Chem. 10 Ber. 1976, 109, 2475-2484 (b) Helv. Chim. Acta 1979, 62, 1442-1450 (c) J. Fluorine Chem. 1984, 24, 363-368], CF₃SSCF₃ [Peach, M. E. Can. J. Chem. 1967, 45, 429-432], CF₃SH [Harris *et coll.* J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 840-845], Hg(SCF₃)₂ [Brandt *et coll.* J. Chem. Soc. 1952, 2198-2205], AgSCF₃ [Emeléus *et coll.* J. Chem. Soc. 1961, 2597-2599], CuSCF₃ [Yagulpolskii *et coll.* Synthesis 1975, 721-723] ou MSCF₃ (avec M⁺ = Cs⁺ 15 ou Me₄N⁺) [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).
- 20 Parmi les molécules portant un groupe SCF₃, les trifluorométhylsulfanylamides qui sont caractérisés par un groupe N-SCF₃ sont peu documentés car principalement obtenus par réaction d'une amine (primaire ou secondaire) ou d'un amide avec CF₃SCI (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 25 Relat. Elem. 2003, 178, 107-113], ou CF₃SSCF₃ dont la toxicité comparable à celle du phosgène [Peach, M. E. Can. J. Chem. 1967, 45, 429-432]. D'autres méthodes utilisent CF₃SNH₂ [Haas *et coll.* Chem. Ber. 1982, 115, 523-532] ou CF₃SNCO [(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 30 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)].



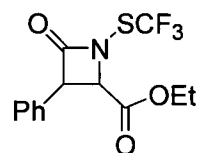
Herbicide



Acaricide



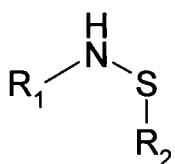
Anticancéreux



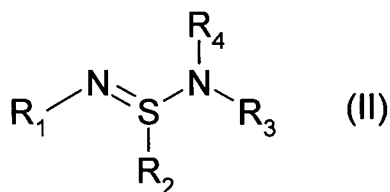
Anti-inflammatoire

Par ailleurs, les trifluorométhylsulfonamidines constituent une autre classe de molécules portant un groupe SCF_3 , ce dernier étant intégré dans un enchaînement du type $\text{N}=\text{S}(\text{CF}_3)\text{-N}$. 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 trifluorométhylsulfonamidines connues.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation du composé sulfanylamide de formule (I) et du composé de sulfonamidine 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 $-\text{SO}_2\text{-aryle}$ où l'aryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-\text{SO}_2\text{-hétéroaryle}$ où l'hétéroaryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-\text{SO}_2\text{-fluoroalkyle}$;
- soit un groupe $-\text{CO}_2\text{-aryle}$ où l'aryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-\text{CO}_2\text{-hétéroaryle}$ où l'hétéroaryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-\text{CO}_2\text{-alkyle}$ où l'alkyle est éventuellement substitué ;

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

5 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) ;

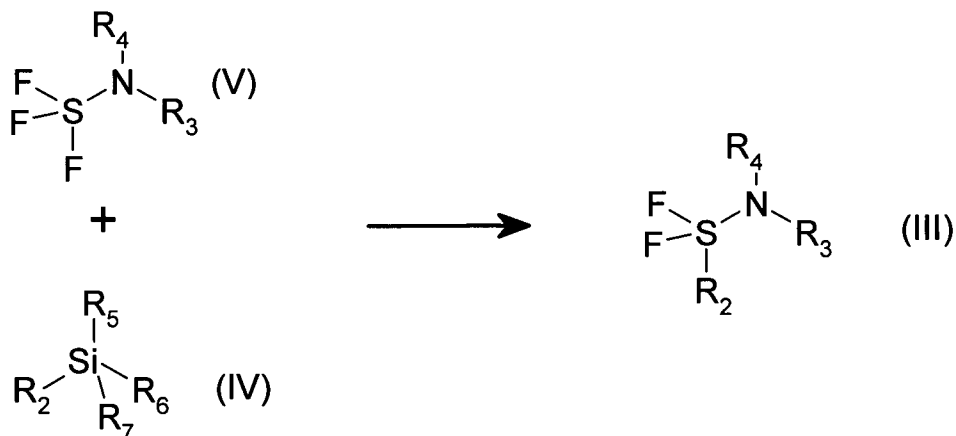
10

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

- une 1^{ère} 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

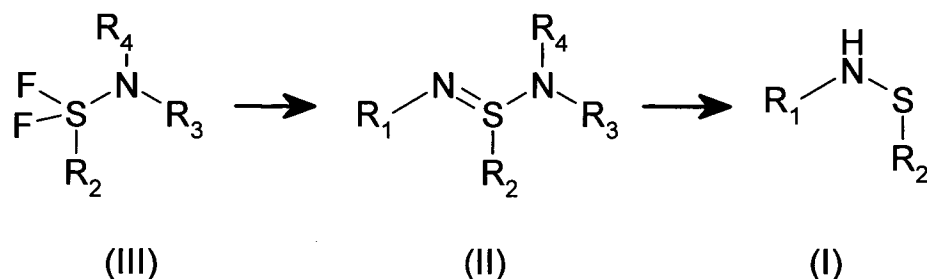
15 préférence dans un solvant non polaire tel que le dichlorométhane, pour donner le composé de formule (III), dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment et R_5 , R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi les groupes alkyle ou aryle éventuellement substitué ;

20



- une 2^{ème} 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

25 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 ;



- 5 - éventuellement une 3^{ème} 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 R₁ et R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment.

On entend notamment par aryle éventuellement substitué, un groupe aryle
 10 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,
- 15 • aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- alkynyle,
- fluoroalkyle,
- 20 • fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- 25 • -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- -NO₂,
- hétérocycloalkyl,
- 30 • -N(R_a)(R_b),
- -N(R_a)CO(R_b),

- 5
- $-N(R_a)COO(R_c)$,
 - $-N(R_c)CON(R_a)(R_b)$,
 - $-N(R_a)SO_2(R_c)$,
 - $-OSO_2R_c$,
 - $-SO_2N(R_a)(R_b)$,
 - $-SO_2(R_c)$,
 - $-CON(R_a)(R_b)$,
 - $-COR_b$ et
 - $-COOR_c$,

- 10 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
- 15 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
- 20 suivants :

- halogène,
- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- aryle éventuellement substitué,
- 25 • hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- alkynyle,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- 30 • $-O$ -aryle éventuellement substitué,
- $-O$ -hétéroaryle éventuellement substitué,
- $-S$ -alkyl,
- $-S$ -fluoroalkyle,
- $-S$ -aryle éventuellement substitué,
- 35 • $-S$ -hétéroaryle éventuellement substitué,

- -CN,
 - -NO₂,
 - hétérocycloalkyle,
 - -N(R_a)(R_b),
 - 5 • -N(R_a)CO(R_b),
 - -N(R_a)COO(R_c),
 - -N(R_c)CON(R_a)(R_b),
 - -N(R_a)SO₂(R_c),
 - -OSO₂R_c,
 - 10 • -SO₂N(R_a)(R_b),
 - -SO₂(R_c),
 - -CON(R_a)(R_b),
 - -COR_b et
 - -COOR_c,
- 15 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 :

- 20 • halogène,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- hétérocycloalkyle,
- alcoxy,
- 25 • fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- 30 • -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- -NO₂,
- 35 • -SO₂N(R_a)(R_b),

- $-\text{SO}_2(\text{R}_c)$,
- $-\text{COR}_b$,
- $-\text{COOR}_c$,
- $-\text{CON}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$,
- 5 • $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$,
- $-\text{N}(\text{R}_a)\text{CO}(\text{R}_b)$,
- $-\text{N}(\text{R}_a)\text{COO}(\text{R}_c)$,
- $-\text{N}(\text{R}_c)\text{CON}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$, et
- $-\text{N}(\text{R}_a)\text{SO}_2(\text{R}_c)$,

10 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.
- 15 - 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 $-\text{O-alkyle}$ où le groupe alkyle est tel que défini
- 20 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
- 25 citer les groupes $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ et $-\text{CF}_2\text{CF}_3$. Le groupe est dit perfluoroalkyl quand chaque atome d'hydrogène du groupe alkyle est remplacé par un atome de fluor comme dans $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.
- 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 $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{CF}_3$ et $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$. Le groupe est dit
- 30 perfluoroalcoxy quand chaque atome d'hydrogène du groupe alkyle est remplacé par un atome de fluor comme dans $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$.
- 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
- 35 et 6 atomes de carbone. Les substituants éthylényle, 1-méthyléthylényle, prop-1-ényle, prop-2-ényle, Z-1-méthylprop-1-ényle, E-1-méthylprop-1-ényle, Z-1,2-diméthyl-prop-1-

èneyle, E-1,2-diméthylprop-1-èneyle, but-1,3-dièneyle, 1-méthylidényl-prop-2-èneyle, Z-2-méthylbut-1,3-dièneyle, E-2-méthylbut-1,3-dièneyle, 2-méthyl-1-méthylidénylprop-2-èneyle, undéc-1-èneyle et undéc-10-èneyle 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, cyclopentèneyle, cyclopentadièneyle, cyclohexyle, cyclohexèneyle, cycloheptyle, bicyclo[2.2.1]heptyle, cyclooctyle, bicyclo[2.2.2]octyle, adamantyle et perhydronaphtyle 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, -CF₃, -OCF₃, -COOalkyle, -CO-NRR', NRCOR' et -NRR', où R et R' représentent un atome d'hydrogène ou un groupe -(C₁-C₄)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, thièneyle, 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]thièneyle, 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 :

- 5 - 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 :
- 10 • halogène,
- alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- 15 • aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- alkynyle,
- fluoroalkyle,
- 20 • fluoroalcoxy,
- -S-fluoroalkyle,
- -CN,
- -NO₂,
- hétérocycloalkyl,
- 25 • -N(R_a)(R_b),
- -N(R_a)CO(R_b),
- -N(R_a)COO(R_c),
- -OSO₂R_c,
- -CON(R_a)(R_b),
- 30 • -COR_b et
- -COOR_c,
- où R_a et R_b sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle éventuellement substitué, (C₁-C₄) 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 ;
- 35 - 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 :

- 5
- halogène,
 - alkyle éventuellement substitué,
 - alcoxy,
 - fluoroalkyle,
 - fluoroalcoxy,
 - -CN,
 - -N(R_a)(R_b),
 - -COR_b et
 - -COOR_c,

10 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 :

- 15
- halogène,
 - aryle éventuellement substitué,
 - hétéroaryle éventuellement substitué,
 - hétérocycloalkyle,
 - alcoxy,
 - -S-alkyl,
 - 20
 - fluoroalkyle,
 - fluoroalcoxy,
 - -CN,
 - -NO₂
 - -COOR_c,
 - 25
 - -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
 - 30
 - -N(R_a)SO₂(R_c),

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

- soit un groupe -SO₂-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 :

- 35
- halogène,

- 5
- alkyle,
 - alcoxy,
 - fluoroalkyle,
 - fluoroalcoxy,
 - -CN,
 - -NO₂,
 - -N(R_a)(R_b),
 - -COR_b et
 - -COOR_c,

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

- soit un groupe -SO₂-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 :

- 15
- halogène,
 - alkyle,
 - alcoxy,
 - fluoroalkyle,
 - fluoroalcoxy,
- 20
- -CN,
 - -N(R_a)(R_b),
 - -COR_b et
 - -COOR_c,

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

- 25
- soit un groupe -SO₂-fluoroalkyle ;
 - soit un groupe -CO₂-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 :

- 30
- fluor,
 - aryle éventuellement substitué,
 - hétéroaryle éventuellement substitué,
 - hétérocycloalkyl,
 - alcoxy,
 - -S-alkyl,
- 35
- fluoroalkyle,

- fluoroalcoxy,
- -CN,
- -NO₂
- -COOR_c,
- 5 • -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
- 10 • -N(R_a)SO₂(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 R₁ représente :

- 15 - 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 -(C₁-C₄)alkyle, -(C₁-C₄)alcoxy, -(C₁-C₄)perfluoroalkyl, -(C₁-C₄)perfluoroalcoxy, -NO₂, -(C₃-C₆)hétérocycle éventuellement substitué, -N(R_a)(R_b), -N(R_a)CO(R_b), -OSO₂R_c, -COR_b et -COOR_c, où R_a et R_b sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe -(C₁-C₄)alkyle éventuellement substitué ou (C₁-C₄)perfluoroalkyl et R_c prend les valeurs de R_a sauf hydrogène ;
- 20 - soit un groupe -SO₂-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 -(C₁-C₄)alkyle, -(C₁-C₄)alcoxy, -(C₁-C₄)perfluoroalkyle, -(C₁-C₄)perfluoroalcoxy ;
- 25 - soit un groupe -SO₂-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 -(C₁-C₄)alkyle, -(C₁-C₄)alcoxy, -(C₁-C₄)perfluoroalkyle, -(C₁-C₄)perfluoroalcoxy ;
- 30 - soit un groupe -SO₂-(C₁-C₄)perfluoroalkyl ;
- 35 - soit un groupe -CO₂-(C₁-C₃)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 ;

- 5 - 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 ;
- 10 - 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.

15

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

- 20 - 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
- 25 parmi un groupe oxo et (C_1-C_2) alkyle éventuellement substitué par un hétéroaryle ;
- 30 - 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 ;
- 35 - 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 ;

- 5
- soit un groupe $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkyle}$ 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 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{perfluoroalkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{perfluoroalcoxy}$, aryle éventuellement substitué, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$, $-\text{COR}_b$, $-\text{COOR}_c$, où R_a , R_b et R_c sont tels que défini précédemment ;
 - 10 - 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 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{perfluoroalkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{perfluoroalcoxy}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alcoxy}$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_b$, $-\text{COOR}_c$, où R_b et R_c sont tels que défini précédemment ;
 - 15 - 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 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{perfluoroalkyl}$ (tel que $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou $-\text{NR}_d\text{R}_e$, où R_d et R_e sont H ou $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$.

De préférence, la présente invention a pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment pour lequel R_2 représente un groupe $-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{perfluoroalkyle}$.

20

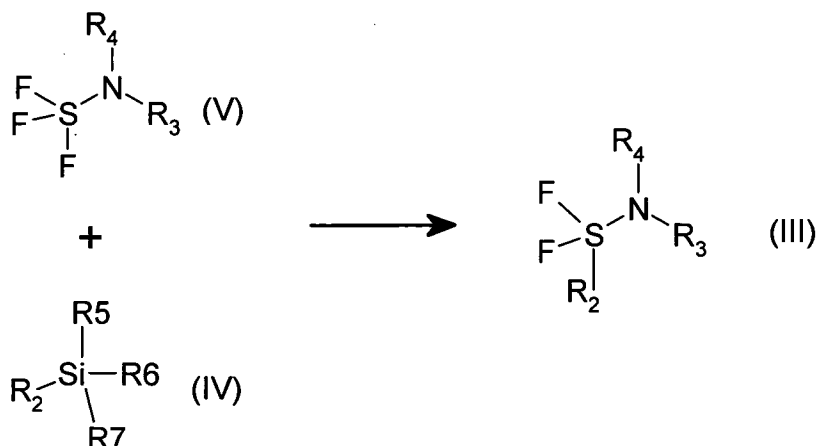
La présente invention a également de préférence, pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment pour lequel R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ou alcoxyalkyl ou bien R_3 et R_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un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

25

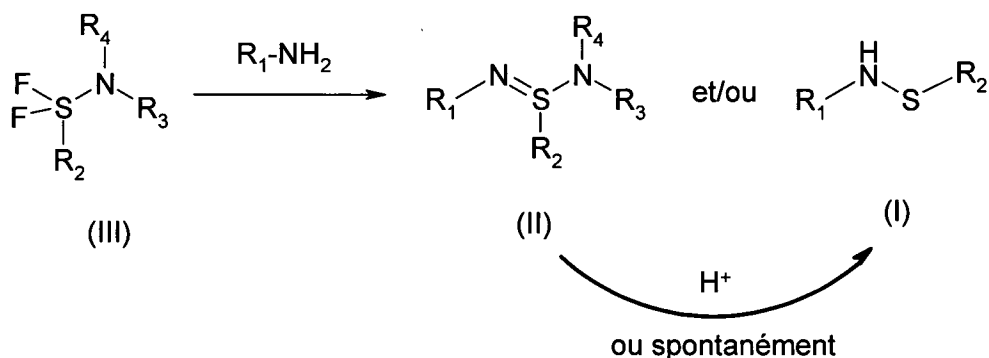
De préférence, la présente invention a pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment pour lequel R_5 , R_6 et R_7 représentent un groupe méthyle.

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.

35



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 .



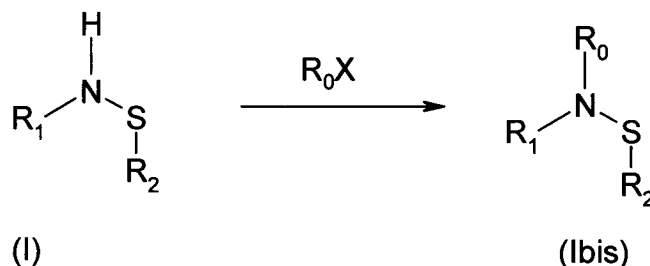
Lorsque l'intermédiaire sulfinamidine de formule (II) est isolable et stable, il peut être converti en composé sulfanylamide de formule (I), par réaction dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, en présence d'un acide organique ou minéral, par exemple l'acide trifluoroacétique, à une température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

15

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)

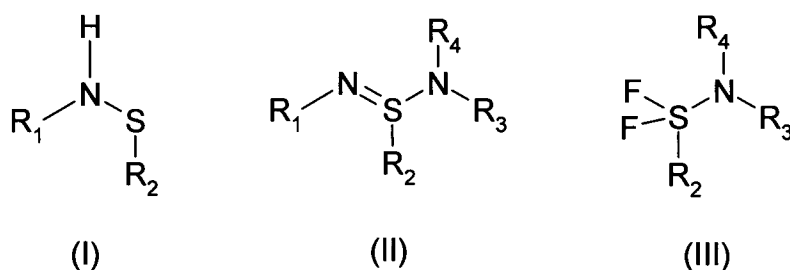
sont mis en réaction avec un agent alkylant de formule R_0X ou $\text{R}_0\text{OSO}_2\text{R}$, où X est un atome d'halogène et R est un groupe alkyl ou aryle éventuellement substitué, en présence d'une base organique ou minérale telle l'hydrure de sodium NaH, dans un

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



5

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



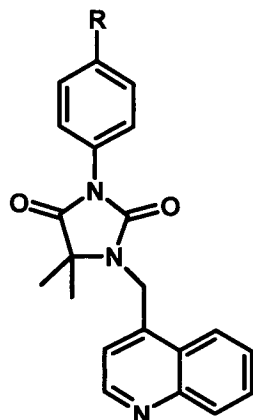
dans lesquels R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

10 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 substitués 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 $\text{N}=\text{S}(\text{R}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$ 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

20 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 $R = \text{NHSCF}_3$, préparée selon la présente invention, est comparable, en terme d'activités biochimiques et cellulaires, aux 5 molécules décrites dans le brevet FR2850652 avec $R = \text{OCF}_3$, SCF_3 ou SO_2CF_3 .

R	IC ₅₀ IGF1-R ¹ (nM)	IC ₅₀ ELISA ² (nM)	IC ₅₀ MEF ³ (nM)
OCF₃	162	337	274
SCF₃	86	136	197
SO₂CF₃	82	47	16
NHSCF₃	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.

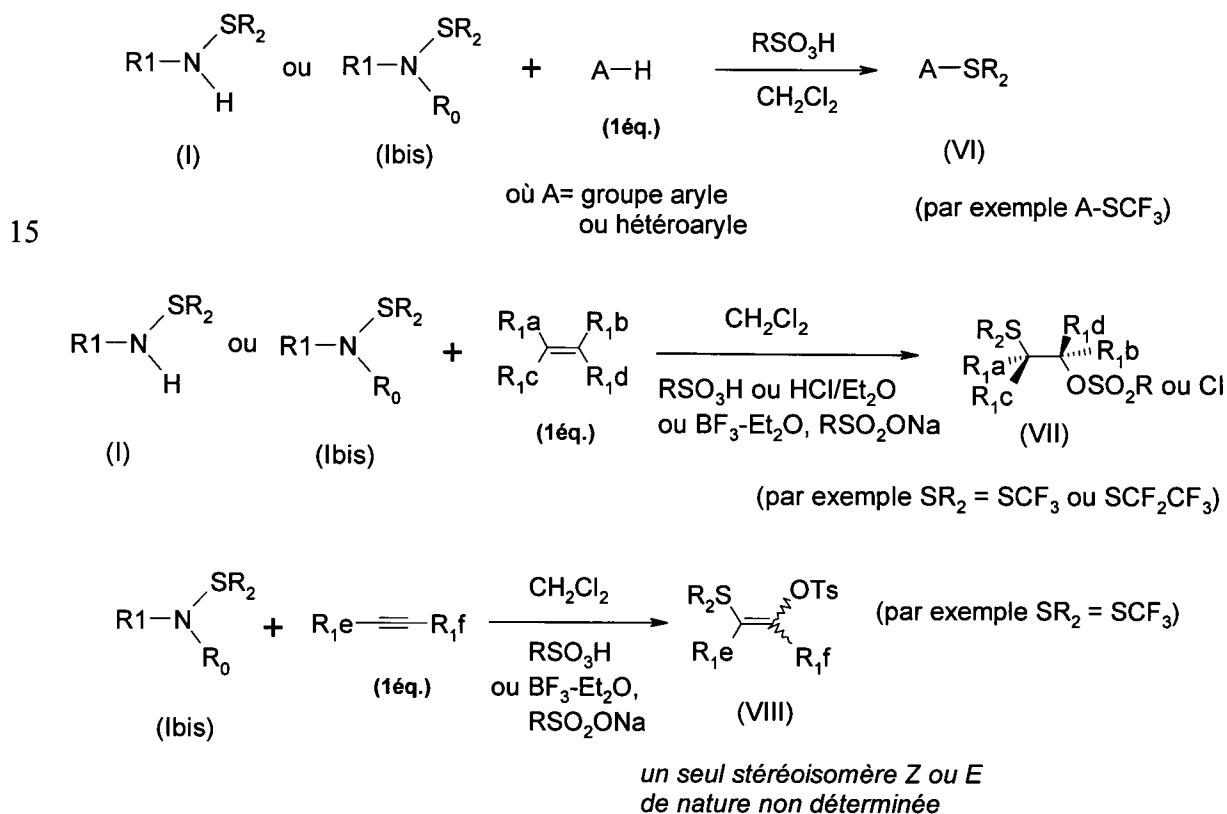
- 10 Les sulfanylamides (I) où R_1 est du type $-\text{SO}_2\text{-aryle}$, $-\text{SO}_2\text{-hétéroaryle}$, $-\text{SO}_2\text{-fluorooalkyle}$, $-\text{CO}_2\text{-alkyle}$, $-\text{CO}_2\text{-aryle}$ ou $-\text{CO}_2\text{-hétéroaryle}$, où les groupes aryle, hétéroaryle et alkyle peuvent être éventuellement substitués, peuvent trouver applications dans le domaine de la pharmacie, en tant que substitués aux molécules contenant une fonction acide carboxylique en remplaçant le dit acide carboxylique par un groupe $-\text{SO}_2\text{-NH-S-R}_2$ ou -
- 15 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 $R_1\text{-NH-S-R}_2$. A titre d'exemple non limitatif, le composé $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-SCF}_3$ 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.

20

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
 5 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
 10 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 SR₂.



20

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.

25

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.

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

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

10

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
- 15 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
- 20 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
- 25

- A un mélange de 1,350 g de 3-(4-nitro-phényl)-5,5-diméthyl-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
- 30 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).

- 35 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-¹H (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).

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

2.1 : *N*-[difluoro(trifluorométhyl)-λ⁴-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 RMN¹⁹F du milieu réactionnel. Le composé *N*-[difluoro(trifluorométhyl)-λ⁴-sulfanyl]-*N,N*-diéthylamine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-¹⁹F (282MHz, CFC_l₃) : 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 NaHCO₃ avant d'être séché sur Na₂SO₄. 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 Na₂SO₄. 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,81 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 6,75 (s large, 1H) ; 2,45 (s, 3H).

25 **Exemple 3: 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 RMN¹⁹F du milieu réactionnel. Le composé 4-[difluoro(trifluorométhyl)- λ^4 -sulfanyl]morpholine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-¹⁹F (282MHz, CFCl₃) : 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)

5 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 NaHCO₃ avant d'être séché sur Na₂SO₄. Après évaporation sous pression réduite et purification par chromatographie sur
10 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,81 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 6,75 (s large, 1H) ; 2,45 (s, 3H).

15

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
20 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 Na₂SO₄. 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
25 (Rdt 88% ; LC/MS M+= 235 g/mol).

 RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,91 (d, 2H) ; 7,16 (d, 2H) ; 6,11 (s large, 1H) ; 2,56 (s, 3H).

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

30

 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
35 pendant 4 heures avant d'être lavé par une solution aqueuse (6%) de NaHCO₃ et d'être séché sur Na₂SO₄. 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 Na₂SO₄. Après évaporation sous pression
5 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,91 (d, 2H) ; 7,16 (d, 2H) ; 6,11 (s large, 1H) ; 2,56 (s, 3H).

10

Exemple 5 : Benzyl[(trifluorométhyl)thio]carbamate (Composé 22)

5.1 : Benzyl[diéthylamino(trifluorométhyl)-λ⁴-sulfanylidène]carbamate (Composé 42)

15 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 NaHCO₃ avant d'être séché sur Na₂SO₄. Après évaporation sous pression réduite et purification par
20 chromatographie sur silice du brut réactionnel (Pentane/ Acétone : 15/1), on obtient 0,222 g de benzyl[(1Z)-(diéthylamino)(trifluorométhyl)-λ⁴-sulfanylidène]carbamate sous forme d'une huile jaune (Rdt 69 % ; LC/MS M+= 322 g/mol).

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

25

A une solution de 0,322 g de benzyl[diéthylamino(trifluorométhyl)-λ⁴-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
30 Na₂SO₄. 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,43-7,39 (massif, 5H) ; 6,15 (s large, 1H) ; 5,42 (s, 2H).

35

Exemple 6 : 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 N₂, 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 NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄. 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 Na₂SO₄. 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 8,22 (m, 2H) ; 7,20 (m, 2H) ; 5,64 (s large, 1H).

25 Exemple 7 : *N*-{[1,3-benzoxazol-2-yl(difluoro)méthyl]thio}-1-phénylméthanamine (Composé 8)**7.1 : *N*-{[1,3-benzoxazol-2-yl(difluoro)méthyl](difluoro)-λ⁴-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 RMN¹⁹F du milieu réactionnel. Le composé *N*-{[1,3-benzoxazol-2-yl(difluoro)méthyl](difluoro)-λ⁴-sulfanyl}-*N,N*-diéthylamine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-¹⁹F (282MHz, CFCI₃) : 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**)

5 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 NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄. Après évaporation sous pression
10 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : 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).

15

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

20 8.1 : *N'*-[difluoro(pentafluoroéthyl)-λ⁴-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
25 avant l'ajout de 0,180 ml de (pentafluoroéthyl)triméthylsilane. Après 1 heure, sous agitation à -20°C, on effectue un dosage en RMN¹⁹F du milieu réactionnel. Le composé *N'*-[difluoro(pentafluoroéthyl)-λ⁴-sulfanyl]-*N,N*-diéthylamine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-¹⁹F (282MHz, CFCI₃) : δ ppm +3,32 (m, 2F) ; -78,52 (t, 3F) ; -106,18 (m, 2F).

30

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

A une température de -20°C, on ajoute à contre courant de N₂, 0,322 g de 1-(2,6-
35 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 NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄. 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
5 poudre de couleur brune (Rdt 10% ; LC/MS M+= 542g/mol).

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,69 (m, 2H) ; 5,90 (s, 1H) ; 3,40 (m, 4H) ; 1,23 (t, 6H).

Exemple 9 : *N,N*-diéthyl-*N'*-[(pentafluoroéthyl)thio]pentane-1,4-diamine (Composé 7)
10 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 NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄. Après
15 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 3,34 (s large, 1H) ; 3,05 (m, 1H) ; 2,60 (q, 4H) ;
20 2,49 (t, 2H) ; 1,55-1,44 (massif, 4H) ; 1,16 (d, 3H) ; 1,07 (t, 6H).

Exemple 10 : *N*-[(trifluorométhyl)thio]aniline (Composé 9)

A une température de -20°C, on ajoute goutte à goutte, 0,091 ml d'aniline au
25 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 NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄. 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
30 forme d'une huile jaune (Rdt 81 % ; LC/MS M+= 193 g/mol).

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,35 (m, 2H) ; 7,15 (m, 2H) ; 7,06 (m, 1H) ; 5,09 (s large, 1H).

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

A une température de -20°C, on ajoute à contre courant de N₂, 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 NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄. Après évaporation sous
5 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,26 (d, 2H) ; 7,04 (d, 2H) ; 5,14 (s large, 1H).

10

Exemple 12 : 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 N₂, 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 NaHCO₃ et d'être séché sur Na₂SO₄. Après filtration et évaporation sous pression réduite, le brut réactionnel est solubilisé dans 2 ml de dichlorométhane anhydre puis refroidi à une
20 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 Na₂SO₄. 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
25 couleur brune (Rdt 44% ; LC/MS M+= 342 g/mol).

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : 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).

Exemple 13 : *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)

30

13.1 : *N*-[difluoro(trifluorométhyl)-λ⁴-sulfanyl]-bis(2-méthoxyéthyl)amine

A une solution de 0,130 g de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 2 ml de
35 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 RMN¹⁹F du milieu réactionnel. Le composé *N*-[difluoro(trifluorométhyl)-λ⁴-sulfanyl]-bis(2-méthoxyéthyl)amine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-¹⁹F (282MHz, CFCI₃) : 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 N₂, 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 NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄. 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,69 (s, 2H) ; 6,15 (s, 1H) ; 3,58-3,42 (massif, 8H) ; 3,33 (s, 6H).

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

25

14.1 : *N'*-{[difluoro(phénylthio)méthyl](difluoro)-λ⁴-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 RMN¹⁹F du milieu réactionnel. Le composé *N'*-{[difluoro(phénylthio)méthyl](difluoro)-λ⁴-sulfanyl}-*N,N*-diéthylamine, non isolé, a été produit quantitativement.

RMN-¹⁹F (282MHz, CFCI₃) : 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
5 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 NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄. 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*-
10 [[difluoro(phénylthio)méthyl]thio]aniline sous forme d'une huile incolore (Rdt 56% ; LC/MS
M+= 283 g/mol).

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : 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).

15 Exemple 15 : *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 -
20 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/ H₂O. La phase organique est
séparée, séchée sur Na₂SO₄ 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*-
25 [(trifluorométhyl)thio]aniline sous forme d'une huile incolore (Rdt 83% ; LC/MS M+= 207
g/mol).

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,34-7,22 (massif, 4H) ; 6,97 (m, 1H) ; 3,50 (s,
3H).

30 Exemple 16 : *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 -
35 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/ H₂O. 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).

- 5 RMN- ^1H (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 :

10

Exemple 17 : (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*
15 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 :
20 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- ^1H (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-
25 1,44 (massif, 3H).

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

- 30 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 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ à 48%. Le mélange résultant est alors agité pendant 4 heures à température ambiante puis est dilué par un
35 mélange $\text{Et}_2\text{O}/ \text{H}_2\text{O}$. 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,81 (m, 2H) ; 7,37 (m, 2H) ; 4,68 (dt, 1H) ;
5 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).

Exemple 19 : (1R*,2R*)-2-chlorocyclohexyltrifluorométhyl sulfide (Composé 74)

Dans une solution de 1 ml de dichlorométhane contenant 0,193 g de N-
10 [(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 Et₂O/ H₂O. La phase organique est séparée, séchée sur Na₂SO₄ puis
15 concentrée sous vide pour donner 0,205 g de (1R*,2R*)-2-chlorocyclohexyltrifluorométhylsulfide (Rdt 94% ; LC/MS M+= 218 g/mol).

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : 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).

20 **Exemple 20 : 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
25 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 BF₃-Et₂O à 48%. Le milieu réactionnel est alors agité pendant 48 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est ensuite repris par un mélange Et₂O/ H₂O avant d'être lavé deux fois à l'aide d'une solution de HCl 2N. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et on obtient
30 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : 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).

35

Exemple 21 : 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 Et₂O/ H₂O. La phase organique est séparée, séchée sur Na₂SO₄ 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).

10 RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : 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).

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

15 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 Et₂O/ H₂O. La phase organique est
20 séparée, séchée sur Na₂SO₄ 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-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,53 (m, 1H) ; 6,54-6,50 (massif, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H).

25

Exemple 23 : 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-
30 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 Et₂O/ H₂O. La phase organique est séparée, séchée sur Na₂SO₄ 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]-
35 1,2,3,4-tétrahydronaphthalène (Rdt 71% ; LC/MS M⁺= 232 g/mol).

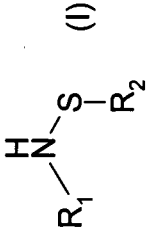
RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 7,16-7,05 (massif, 4H) ; 3,69 (m, 1H) ; 3,27 (m, 1H) ; 3,04-2,86 (massif, 3H) ; 2,30 (m, 1H) ; 1,98 (m, 1H).

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

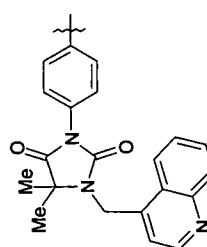
Dans ces tableaux :

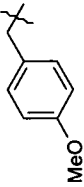
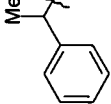
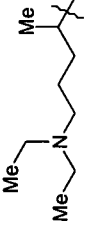
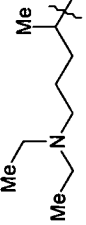
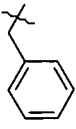
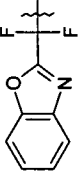
- 10 - dans la colonne PF (point de fusion), « - » représente une huile à température ambiante, et
- « Me » et « Et » représentent respectivement des groupes méthyle et éthyle.

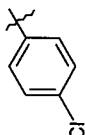
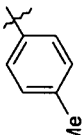
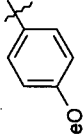
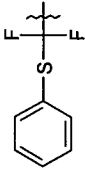
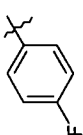
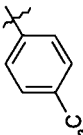
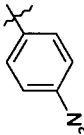
Tableau I

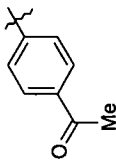
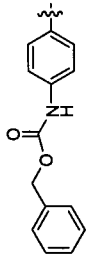
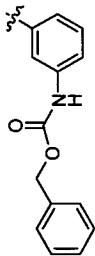
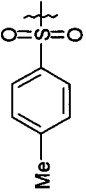
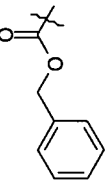
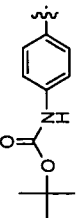


Les composés 1 à 23 ci-dessous ont été préparés à partir des composés intermédiaires III (eux-mêmes préparés selon l'étape ou l'exemple indiqué), soit directement, soit après réaction avec l'acide trifluoroacétique (TFA), comme indiqué.

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 ₂ CF 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%

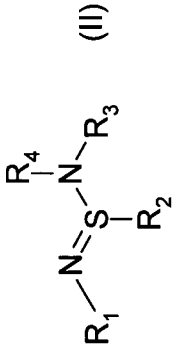
N°	R ₁	R ₂	RMN- ¹ H δ = (300MHz, CDCl ₃)	PF (°C)	Composé III	Procédure	Rendement
4		CF ₃	7,32 (m, 2H) ; 7,06 (m, 2H) ; 4,15 (d, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,08 (s large, 1H)	-	Etape 2.1	Obtention directe selon exemple 10	65%
5		CF ₃	7,35-7,33 (massif, 5H) ; 4,28 (m, 1H) ; 3,31 (s large, 1H) ; 1,53 (d, 3H)	-	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 ₂ CF 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%

N°	R ₁	R ₂	RMN- ¹ H δ = (300MHz, CDCl ₃)	PF (°C)	Composé III	Procédure	Rendement
10		CF ₂ CF 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%

¹RMN-¹H (300MHz, DMSO d6)

Tableau II

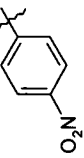
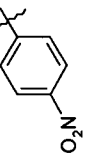
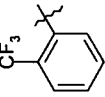
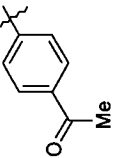
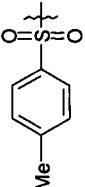


Les composés **24** à **42** ci-dessous ont été préparés à partir des composés intermédiaires **III** selon les étapes ou exemples indiqués.

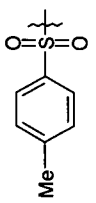
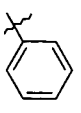
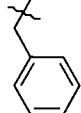
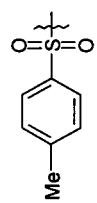
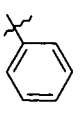
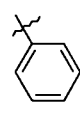
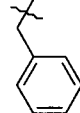
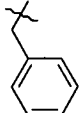
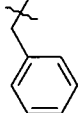
5

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 ₂ CF 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 ₂ CH ₂ - OMe	CH ₂ CH 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 ₂ CH ₂ - OMe	CH ₂ CH 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	RMN- ¹ H 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 (ddd, 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 ₂ CH ₂ - OMe	CH ₂ CH 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%

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%

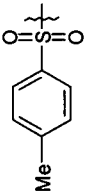
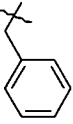
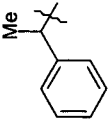
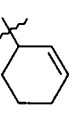
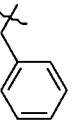
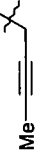
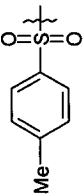
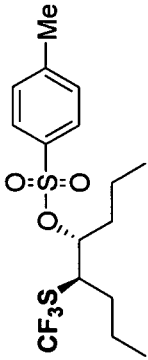
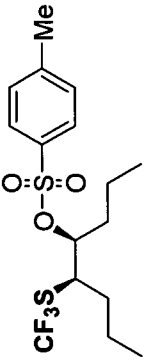
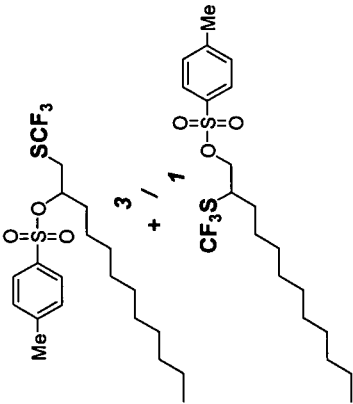
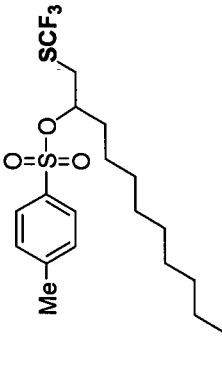
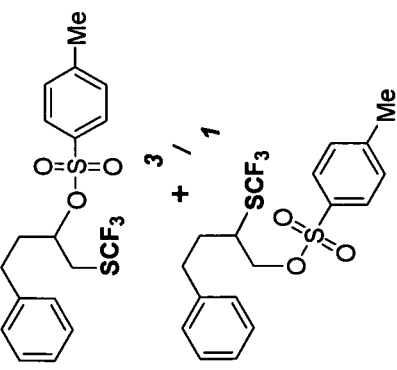
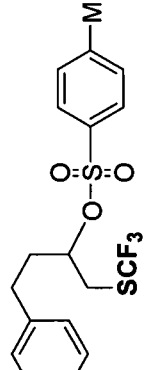
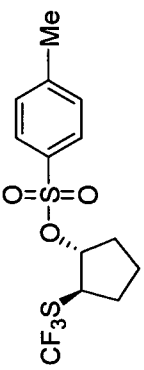
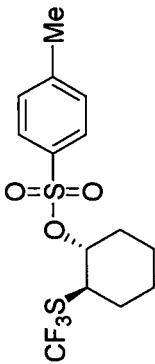
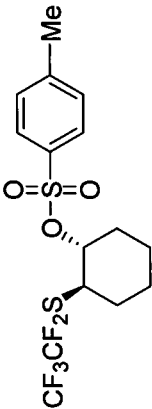
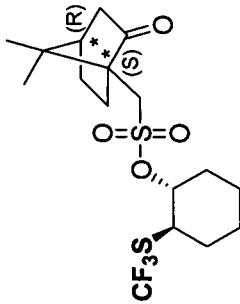
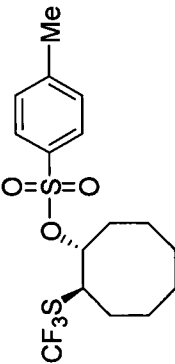
N°	R ₁	R ₂	R ₀	RMN- ¹ H δ = (300MHz, CDCl ₃)	PF (°C)	Rendement
55		CF ₃		7,78 (d, 2H) ; 7,36-7,33 (massif, 5H) ; 7,25 (m, 2H) ; 4,76 (m large, 2H) ; 2,47 (s, 3H)	71-72	49%
56		CF ₃		7,33-7,20 (massif, 9H) ; 6,99 (m, 1H) ; 5,11 (q, 1H) ; 1,74 (d, 3H)	-	75%
57		CF ₃		7,36-7,24 (massif, 4H) ; 7,02 (m, 1H) ; 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%

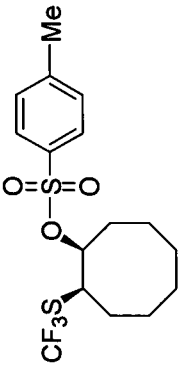
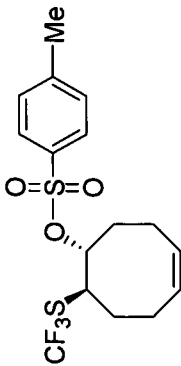
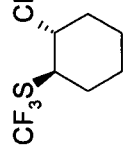
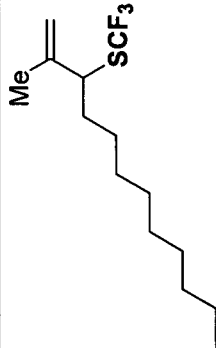
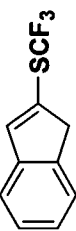
Tableau IV : Exemples de perfluoroalkylsulfanylation selon la présente invention

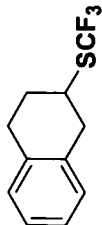
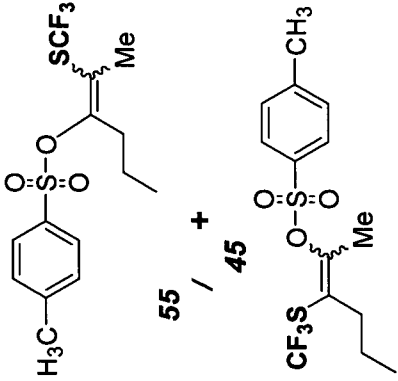
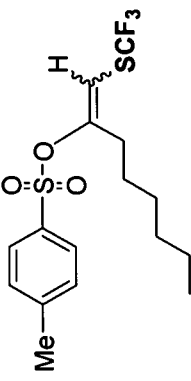
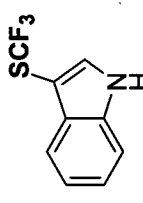
Les composés 61 à 88 ont été préparés selon les exemples indiqués.

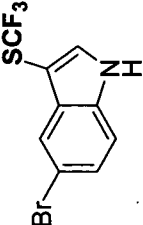
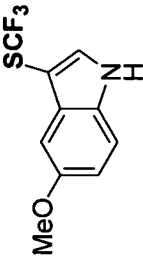
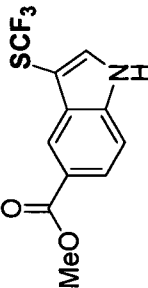
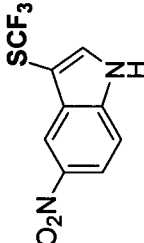
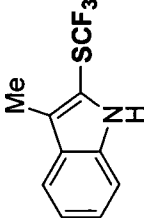
N°	Composé	RMN- ¹ H δ = (300MHz, CDCl ₃)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
61		7,81 (m, 2H) ; 7,37 (m, 2H) ; 4,68 (dt, 1H) ; 3,30 (dt, 1H) ; 2,45 (s, 3H) ; 1,80-1,48 (massif, 4H) ; 1,38-1,24 (massif, 3H) ; 1,12 (m, 1H) ; 0,86 (t, 3H) ; 0,81 (t, 3H)	-	51%	Selon l'exemple 17
				64%	Exemple 18
62		7,79 (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

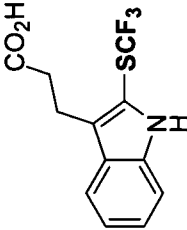
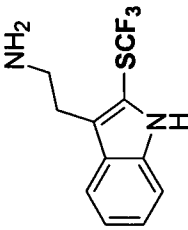
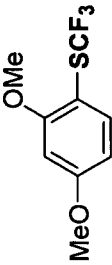
N°	Composé	RMN- ¹ H δ = (300MHz, CDCl ₃)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
64		7,79 (m, 2H) ; 7,34 (m, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ; 3,12 (dd, 1H) ; 3,01 (dd, 1H) ; 2,44 (s, 3H) ; 1,69 (m, 2H) ; 1,25-1,17 (massif, 16H) ; 0,88 (t, 3H)	-	67%	Selon l'exemple 18
65		7,82-7,76 (massif, 2H) ; 7,37-7,07 (massif, 7H) ; 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		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

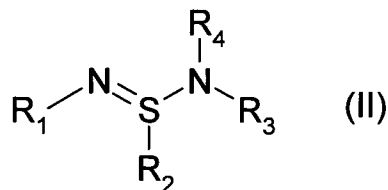
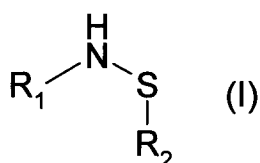
N°	Composé	RMN- ¹ H δ = (300MHz, CDCl ₃)	PF (°C)	Rdt	Conditions de synthèse
81		8,58 (s large, 1H) ; 7,94 (m, 1H) ; 7,49 (d, 1H) ; 7,36 (dd, 1H) ; 7,25 (dd, 1H)	48-49	88%	Selon l'exemple 21
82		8,55 (s, 1H) ; 7,49 (d, 1H) ; 7,30-7,26 (massif, 2H) ; 6,96 (m, 1H) ; 3,96 (s, 3H)	-	26%	Selon l'exemple 21
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-¹H (300MHz, Acétone d-6)

REVENDICATIONS

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



5 dans lesquelles

a) R_1 représente :

- soit un aryle éventuellement substitué ;
- soit un hétéroaryle éventuellement substitué ;
- soit un alkyle éventuellement substitué ;
- 10 - soit un cycloalkyl éventuellement substitué ;
- soit un hétérocycloalkyl éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-\text{SO}_2$ -aryle où l'aryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-\text{SO}_2$ -hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué ;
- 15 - soit un groupe $-\text{SO}_2$ -fluoroalkyle ;
- soit un groupe $-\text{CO}_2$ -aryle où l'aryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-\text{CO}_2$ -hétéroaryle où l'hétéroaryle est éventuellement substitué ;
- soit un groupe $-\text{CO}_2$ -alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué ;

20

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

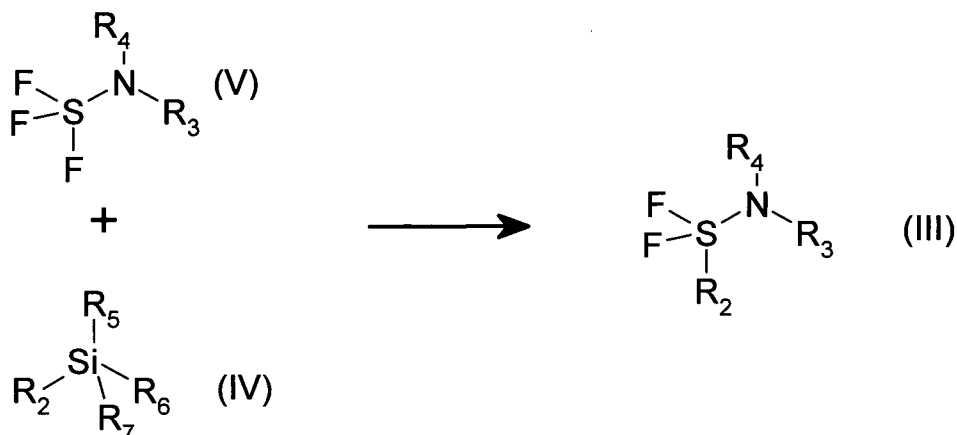
25

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) ;

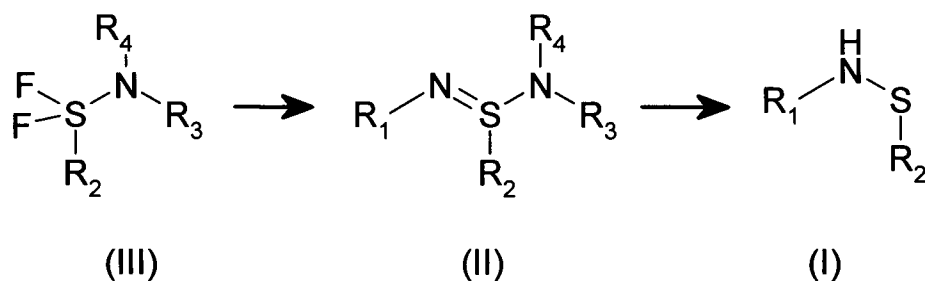
30

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

- une 1^{ère} 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 R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment et R₅, R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi les groupes alkyle ou aryle éventuellement substitué;



- une 2^{ème} étape, dans laquelle le composé de formule (III) est lui-même condensé à un composé de formule R₁NH₂, où R₁ 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 R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment ;



- éventuellement une 3^{ème} 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 R₁ et R₂, R₃ et R₄ 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 :

- 5
 - halogène,
 - alkyle éventuellement substitué,
 - alcoxy,
 - aryle éventuellement substitué,
 - hétéroaryle éventuellement substitué,
- 10
 - alkylène,
 - alkynyle,
 - fluoroalkyle,
 - fluoroalcoxy,
 - -O-aryle éventuellement substitué,
- 15
 - -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
 - -S-alkyl,
 - -S-fluoroalkyle,
 - -S-aryle éventuellement substitué,
 - -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- 20
 - -CN,
 - -NO₂,
 - hétérocycloalkyl,
 - -N(R_a)(R_b),
 - -N(R_a)CO(R_b),
- 25
 - -N(R_a)COO(R_c),
 - -N(R_c)CON(R_a)(R_b),
 - -N(R_a)SO₂(R_c),
 - -OSO₂R_c,
 - -SO₂N(R_a)(R_b),
- 30
 - -SO₂(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 (C₁-
 35 C₄)alkyle éventuellement substitué, (C₁-C₄)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.

5 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,
- 10 • alkyle éventuellement substitué,
- alcoxy,
- aryle éventuellement substitué,
- hétéroaryle éventuellement substitué,
- alkylène,
- 15 • alkynyle,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- 20 • -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- 25 • -NO₂,
- hétérocycloalkyle,
- -N(R_a)(R_b),
- -N(R_a)CO(R_b),
- -N(R_a)COO(R_c),
- 30 • -N(R_c)CON(R_a)(R_b),
- -N(R_a)SO₂(R_c),
- -OSO₂ R_c ,
- -SO₂N(R_a)(R_b),
- -SO₂(R_c),
- 35 • -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
5 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,
- 10 • hétéroaryle éventuellement substitué,
- hétérocycloalkyle,
- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- 15 • -O-aryle éventuellement substitué,
- -O-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -S-alkyl,
- -S-fluoroalkyle,
- -S-aryle éventuellement substitué,
- 20 • -S-hétéroaryle éventuellement substitué,
- -CN,
- -NO₂,
- -SO₂N(R_a)(R_b),
- -SO₂(R_c),
- 25 • -COR_b,
- -COOR_c,
- -CON(R_a)(R_b),
- -N(R_a)(R_b),
- -N(R_a)CO(R_b),
- 30 • -N(R_a)COO(R_c),
- -N(R_c)CON(R_a)(R_b), et
- -N(R_a)SO₂(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 :

- 5
 - halogène,
 - alkyle éventuellement substitué,
 - alcoxy,
 - aryle éventuellement substitué,
 - hétéroaryle éventuellement substitué,
- 10
 - alkylène,
 - alkynyle,
 - fluoroalkyle,
 - fluoroalcoxy,
 - -S-fluoroalkyle,
- 15
 - -CN,
 - -NO₂,
 - hétérocycloalkyl,
 - -N(R_a)(R_b),
 - -N(R_a)CO(R_b),
- 20
 - -N(R_a)COO(R_c),
 - -OSO₂R_c,
 - -CON(R_a)(R_b),
 - -COR_b et
 - -COOR_c,

25 où R_a et R_b sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle éventuellement substitué, (C₁-C₄) 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
 30 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 :

- 35
 - halogène,

- 5
- 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 ;

- 10 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 :

- 15
- halogène,
 - aryle éventuellement substitué,
 - hétéroaryle éventuellement substitué,
 - hétérocycloalkyle,
 - alcoxy,
 - -S-alkyl,
 - fluoroalkyle,
 - 20 • fluoroalcoxy,
 - -CN,
 - -NO₂
 - -COOR_c,
 - -CON(R_a)(R_b),
 - 25 • -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)SO₂(R_c),

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

- d) soit un groupe -SO₂-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 :

- 35
- halogène,
 - alkyle,

5

- alcoxy,
- fluoroalkyle,
- fluoroalcoxy,
- -CN,
- -NO₂,
- -N(R_a)(R_b),
- -COR_b et
- -COOR_c,

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

10

e) soit un groupe -SO₂-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 :

15

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

20

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

f) soit un groupe -SO₂-fluoroalkyle ;

25

g) soit un groupe -CO₂-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 :

30

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

35

- 5
- -NO₂
 - -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)SO₂(R_c),

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

10

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R₂ représente un groupe (C₁-C₂)perfluoroalkyle.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R₃ et R₄ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ou
15 alcoxyalkyle ou bien R₃ et R₄ 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 R₅, R₆ et R₇ représentent un groupe méthyle.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 6, 7 ou 8, caractérisé en
20 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
25 est un solvant non polaire qui est de préférence le dichlorométhane.