

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 560 191

(21) N° d'enregistrement national :

85 02836

(51) Int Cl⁴ : C 07 C 147/14, 149/34, 145/00; A 01 N 41/10;
A 61 K 31/10; C 07 C 148/00.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 27 février 1985.

(30) Priorité : HU, 29 février 1984, n° 813/84.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 35 du 30 août 1985.

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

(71) Demandeur(s) : *RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR*
RT. — HU.

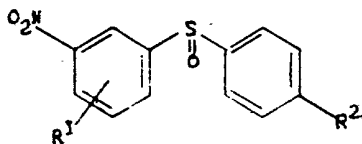
(72) Inventeur(s) : J. Kreidl, P. Turcsanyi, B. Stefko, J. Bakos,
L. Szotyori, B. Heil, I. Deutsch, née Juharz et J. Szilbe-
rek.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin,
Schrimpf, Warcoin et Ahner.

(54) Dérivés de nitrodiaryl sulfoxyde, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques et pesticides les
contenant comme ingrédient actif.

(57) L'invention concerne de nouveaux dérivés de nitroarylsul-
foxyde de la formule I :



Des compositions pharmaceutiques et pesticides les contenant
comme ingrédient actif sont comprises aussi dans le cadre
général de l'invention.

où R¹ est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone et R² est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou phénylthio éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes et le groupe nitro.

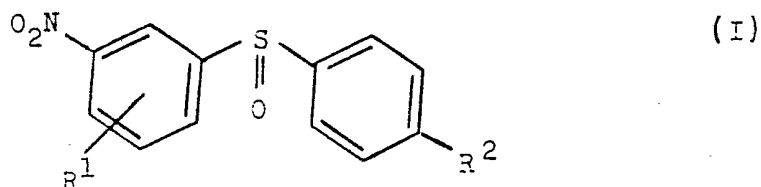
L'invention concerne aussi un procédé pour la préparation de ces composés. Les nouveaux dérivés de nitroaryl sulfoxyde selon l'invention sont pharmaceutiquement actifs, en particulier peuvent être utilisés en thérapie vétérinaire, de préférence comme anthelminthiques, et présentent une activité pesticide.

FR 2 560 191 - A1

D

-1-

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de nitrodiaryl sulfoxyde de la formule (I)

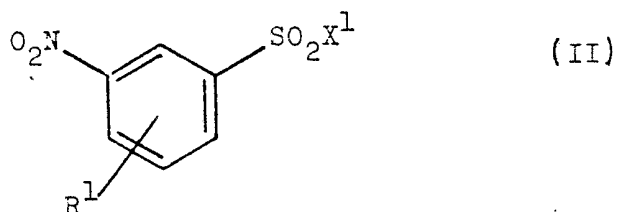


où

5 R^1 est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

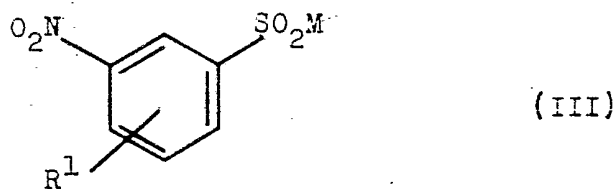
R^2 est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou phénylthio éventuellement
10 substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes et le groupe nitro.

Selon un autre aspect de l'invention, il est prévu un procédé pour la préparation des nouveaux composés de la formule (I), où R^1 et R^2 ont les mêmes significations que
15 défini ci-dessus, en réduisant un halogénure d'aryl-sulfonyle de la formule (II)



où R^1 est tel que défini ci-dessus et X^1 est un halogène, au moyen d'un sulfite de métal alcalin, en traitant l'aryl-sulfinate de la formule (III)
20

-2-

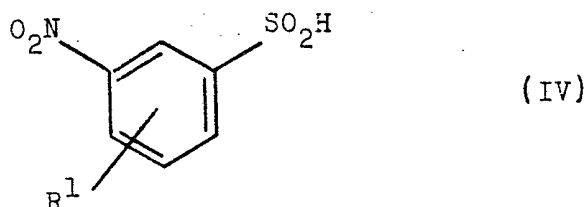


obtenu, où

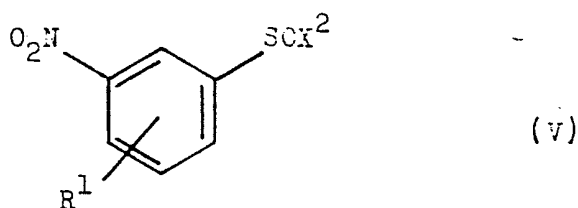
R^1 est tel que défini ci-dessus et

M est un métal alcalin,

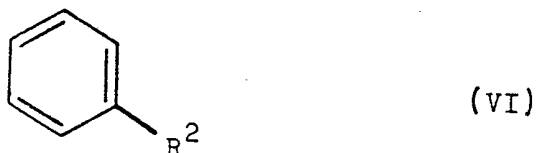
5 par un acide, en faisant réagir l'acide arylsulfonique de la formule (IV)



10 obtenu, où R^1 est tel que défini ci-dessus, ou l'arylsulfinate de formule (III), où R^1 et M sont tels que définis ci-dessus, par un agent d'halogénéation, et en faisant réagir le nouvel halogénure d'arylsulfinyle de la formule (V)



15 obtenu, où R^1 est tel que défini ci-dessus et X^2 est un halogène, avec un dérivé du benzène de la formule (VI),



-3-

où R^2 est tel que défini à propos de la formule (I), en présence d'un catalyseur halogénure de métal du type acide de Lewis.

5 Les nouveaux composés de la formule (I) sont pharmaceutiquement actifs, et peuvent être utilisés en particulier en thérapie vétérinaire, par exemple comme nématocides, ténicides, etc., et de préférence comme anthelmintiques, et présentent une activité pesticide, par exemple acaricide, fongicide, antimicrobienne et herbicide, de
10 préférence insecticide.

Les composés de formule (I) sont aussi des produits intermédiaires intéressants dans la préparation d'autres dérivés de sulfoxydes aromatiques biologiquement actifs, nouveaux et connus, comme le benzimidazole et des dérivés
15 substitués de diamino sulfoxyde ayant une activité anthelmintique et fongicide, par exemple l'Oxfendazole. Ils peuvent être préparés à partir des composés selon l'invention par réaction avec un dérivé d'amine, réduction ultérieure et couplage avec un dérivé d'acide carbamique.

20 Les composés de la formule (I) sont nouveaux. Dans les diaryl sulfoxydes nitro-substitués connus jusqu'à présent, les groupes nitro étaient attachés à l'un des noyaux phényle en position ortho ou para par rapport au groupe sulfoxyde, et les autres substituants étaient
25 différents de ceux présents dans les composés selon l'invention en ce qui concerne leur qualité, leur nombre et leur position par rapport au groupe sulfoxyde ; tandis que le seul composé connu contenant un groupe o-nitro étant non-substitué. Les diaryl sulfoxydes connus de
30 structure voisine étaient généralement préparés par une méthode différente, à savoir l'oxydation des sulfures de diaryle correspondants [Ber. 41, 2836 (1908), J. Am. Chem. Soc. 1381 (1948)].

Dans la formule (I), R^1 et R^2 en tant qu'halogènes
35 représentent du fluor, du chlore, du brome ou de l'iode,

de préférence du chlore ; tandis que comme groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ils représentent n'importe quel groupe alcoxy à chaîne droite ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, isobutoxy, n-pentoxy, isopentoxy, n-hexyloxy, isohexyloxy, etc., de préférence méthoxy. Dans la définition de R^2 , l'expression "groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone" est utilisée pour désigner n'importe quels groupes alcoyle à chaîne droite ou ramifiés, par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, isobutyle, tert-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, etc.

Dans les composés de formule (III), M comme métal alcalin représente de préférence du potassium ou du sodium. Dans les composés des formules (II) et (V), X^1 et X^2 en tant qu'halogènes représentent du fluor, du chlore, du brome ou de l'iode, de préférence du chlore.

Les produits intermédiaires de la formule (V) sont des composés nouveaux, et leur préparation est comprise aussi dans le cadre général de la présente invention.

La réduction des halogénures d'arylsulfonyle de la formule (II) par des sulfites de métaux alcalins est effectuée de préférence dans un milieu aqueux, en utilisant le sulfite de métal alcalin en léger excès, de préférence à raison de 1,1 à 4 moles pour 1 mole de l'halogénure d'arylsulfonyle. La réduction est effectuée à une température de 20 à 35°C, de préférence de 22 à 28°C. La réduction est effectuée de préférence dans des conditions modérément alcalines, à un pH compris entre 7 et 9, de préférence entre 7,5 et 8,5, par exemple en ajoutant au mélange réactionnel un bicarbonate de métal alcalin, carbonate de métal alcalin ou hydroxyde de métal alcalin simultanément. En variante, les agents ci-dessus peuvent être ajoutés au mélange réactionnel avant l'addition de l'agent réducteur. Les composants métaux alcalins des corps

en réaction ci-dessus sont de préférence identiques au métal alcalin du sulfite de métal alcalin utilisé comme agent réducteur. Les agents alcalins ci-dessus servent aussi à fixer les acides. Les bicarbonates, carbonates ou hydroxydes de métaux alcalins peuvent être utilisés dans une forme solide ou sous la forme de leurs solutions aqueuses saturées ou simultanément dans les deux formes.

Le traitement acide des composés de la formule (III) est effectué de préférence avec un acide minéral fort, de préférence de l'acide chlorhydrique aqueux concentré, de l'acide sulfurique, etc. L'acide minéral est de préférence utilisé en excès. L'acide arylsulfinique obtenu après hydrolyse est très pur (a une pureté d'au moins 98 %) et stable, contrairement aux acides arylsulfiniques préparés antérieurement par des procédés différents. Les composés de formule (IV) sont obtenus avec un rendement très élevé, qui est considérablement supérieur au rendement des procédés connus antérieurement [Houben-Weyl, 9, 307].

Tant les arylsulfinates de formule (III) que les acides arylsulfiniques de formule (IV) peuvent être mis à réagir avec un agent d'halogénéation, pour donner l'halogénure d'aryle correspondant de la formule (V). Comme agent d'halogénéation, un agent d'halogénéation minéral ou organique peut être utilisé. Les agents d'halogénéation minéraux comprennent par exemple les composés du soufre et du phosphore avec un halogène ou avec un halogène et l'oxygène. Des exemples représentatifs typiques de ces composés sont le chlorure de thionyle, le trichlorure de phosphore, le phosgène, le pentachlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore et une combinaison d'oxychlorure de phosphore et de chlore. Les agents d'halogénéation organiques comprennent des halogénures d'acides organiques, comme le chlorure d'oxalyle. Les halogénures d'arylsulfinyle de la formule (V) sont des composés nouveaux, qui sont considérablement plus stables que les

halogénures d'arylsulfinyle substitués différemment connus dans la technique.

5 Durant la réaction des composés de formule (V) avec les composés de formule (VI), comme catalyseur halogénure de métal du type acide de Lewis on peut utiliser n'importe quel catalyseur utilisé de manière classique dans des acylations de Friedel-Crafts, par exemple de préférence du trichlorure d'aluminium. Selon un mode de mise en oeuvre préféré de la réaction, les composés de la formule
10 (V) sont mis à réagir avec les composés de la formule (VI) sans isolement, directement après élimination de l'agent d'halogénéation. Le catalyseur halogénure de métal du type acide de Lewis est utilisé de préférence à raison de 1,1 à 1,8 mole pour 1 mole de l'halogénure d'arylsulfinyle
15 de formule (V). La réaction est conduite entre 0°C et 80°C, de préférence entre 25°C et 42°C.

Le procédé selon l'invention donne les nouveaux nitrodiaryl sulfoxydes dans un état de grande pureté (au moins 98 %) avec un excellent rendement (90 à 96 %
20 par rapport à l'acide arylsulfinique correspondant, et environ 85 % par rapport à l'halogénure d'arylsulfonyle correspondant). Le procédé selon l'invention peut facilement être mis en oeuvre même à une échelle industrielle.

25 Les mélanges de réaction peuvent être traités par des techniques classiques, par exemple extraction, filtration, évaporation, précipitation par l'eau, élimination du solvant ou de l'excès des corps en réaction, décantation, etc.

30 Les composés de la formule (I) peuvent être soumis, si on le désire, à une purification supplémentaire, par exemple par recristallisation. Les solvants utilisés pour la recristallisation sont choisis en fonction de la solubilité et des propriétés de cristallisation du composé
35 à cristalliser.

Les composés actifs de la formule (I) peuvent être incorporés dans des compositions à des fins thérapeutiques. L'invention concerne donc aussi des compositions pharmaceutiques comprenant comme ingrédient actif au moins un composé de formule (I), en association avec des véhicules pharmaceutiques et/ou des excipients. Des véhicules classiques à cet effet et convenant pour administration parentérale ou entérique ainsi que d'autres additifs peuvent être utilisés. Comme véhicules, on peut utiliser des matières solides ou liquides, par exemple de l'eau, de la gélatine, du lactose, de l'amidon, de la pectine, du stéarate de magnésium, de l'acide stéarique, du talc, des huiles végétales, comme l'huile d'arachide, l'huile d'olive, etc. Les composés peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques classiques, par exemple dans une forme solide (pilules globulaires et angulaires, dragées, par exemple capsules en gélatine dure) ou liquide (solutions ou suspensions huileuses ou aqueuses injectables). On peut faire varier la quantité du véhicule solide entre de larges limites, mais de préférence elle est comprise entre 25 mg et 1 g. Les compositions contiennent éventuellement aussi des additifs pharmaceutiques classiques, tels que des préservateurs, des agents mouillants, des sels pour régler la pression osmotique, des tampons, des substances donnant du goût et de l'odeur.

Les compositions selon l'invention contiennent éventuellement les composés de formule (I) en association avec d'autres ingrédients actifs connus. Les doses unitaires sont choisies en fonction de la voie d'administration. Les compositions pharmaceutiques sont préparées par des techniques classiques comprenant le tamisage, le mélange, la granulation, la compression ou la dissolution des ingrédients actifs. Les compositions obtenues sont soumises ensuite à des traitements classiques supplémentaires, comme une stérilisation.

Pour utilisation comme pesticides, les composés de la formule (I) sont incorporés dans des compositions classiques, par exemple des solutions, des émulsions, des poudres solubles, des suspensions, des compositions en poudre, des compositions en aérosol, des concentrés en suspension et en émulsion, des poudres pour traitement de semences. Les composés peuvent être utilisés pour imprégner des matières naturelles ou synthétiques, peuvent être mis en composition sous la forme de microcapsules, en utilisant des substances polymères et des matières convenant pour traitement de semences, ou peuvent être transformés en compositions contenant une matière combustible, comme des patrons à fumée, des boîtes, des spirales et des compositions pour nébulisation à chaud et à froid, que l'on peut appliquer par une technique ULV (extrêmement petit volume).

Les compositions pesticides peuvent être préparées d'une manière en elle-même connue, par exemple en mélangeant les ingrédients actifs avec des véhicules, c'est-à-dire des solvants liquides, des gaz liquéfiés sous pression et/ou des véhicules solides. Si on le désire, également des agents tensio-actifs, des agents émulsionnants et/ou dispersants et/ou moussants peuvent être ajoutés au système. Si on utilise l'eau comme véhicule, on peut aussi utiliser des solvants organiques comme co-solvants. Les solvants liquides comprennent essentiellement des composés aromatiques comme le xylène, le toluène ou des alcoylnaphtalènes ; des hydrocarbures aromatiques chlorés ou aliphatiques chlorés comme le chlorobenzène, le chloroéthylène ou le chlorure de méthylène ; des hydrocarbures aliphatiques, comme le cyclohexane ou des paraffines telles que des fractions d'huile minérale, ainsi que des alcools comme le butanol ou le glycol et leurs éthers et esters ; des cétones comme l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone ou la cyclohexanone ; des solvants

fortement polaires comme le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et l'eau. Comme véhicules gazeux liquéfiés, sont compris par exemple des agents propulseurs pour aérosols tels que des hydrocarbures halogénés, par exemple le butane, le propane, l'azote et l'anhydride carbonique. Comme véhicules solides, on utilise par exemple des farines fossiles naturelles, par exemple le kaolin, la terre à porcelaine, le talc, la craie, le quartz, l'attapulgit, la montmorillonite ou la terre d'infusoires, et des farines fossiles synthétiques comme de l'acide silicique hautement dispersé, de l'alumine et des silicates. Comme véhicules pour des granulés, on peut utiliser par exemple des roches naturelles broyées et fractionnées, par exemple de la calcite, du marbre, de la ponce, de la sépiolite, de la dolomite et des granulés de farines minérales et organiques, ainsi que des granulés préparés à partir de matières organiques comme de la sciure de bois, de la noix de coco, des coquillages, des enveloppes de maïs et des tiges de tabac. Comme agents émulsionnants et/ou agents moussants, on peut utiliser des émulsionnants non-ioniques et anioniques comme des éthers polyoxyéthyléniques d'acides gras, des éthers polyoxyéthyléniques d'alcools gras, par exemple un éther d'alcoylarylpolyglycol, des alcoylsulfonates, des alcoylsulfates, des arylsulfonates et des hydrolysats de protéine, tandis que comme agents dispersants on peut utiliser par exemple de la lignine, des liqueurs résiduaires au sulfite et de la méthylcellulose.

Les compositions pesticides selon l'invention peuvent contenir aussi des adhésifs tels que la carboxyméthylcellulose, des polymères naturels et synthétiques en poudre, en granules ou sous la forme de latex, par exemple de la gomme arabique, de l'alcool polyvinylique, de l'acétate de polyvinyle, etc.

Les compositions pesticides selon l'invention peuvent contenir aussi divers pigments tels que des pigments minéraux, par exemple l'oxyde de fer, le bioxyde de titane, le bleu de ferrocyané, et des pigments organiques, par exemple l'alizarine, des pigments azoïques, de métal-phtalocyanine, ainsi que des micro-aliments, par exemple des sels de fer, de manganèse, de bore, de cuivre, de cobalt, de molybdène et de zinc.

Les compositions pesticides contiennent généralement 0,1 à 95 % en poids, de préférence 0,5 à 90 % en poids d'ingrédient actif.

Les ingrédients actifs peuvent être appliqués sous la forme de compositions du commerce et/ou de compositions prêtes à l'emploi préparées à partir d'elles.

La teneur en ingrédient actif des compositions prêtes à l'emploi préparées à partir des compositions pesticides du commerce peut varier entre de larges limites, et est généralement comprise entre 0,000 000 1 et 95 % en poids, de préférence entre 0,01 et 10 % en poids.

Le mode d'application dépend toujours de la composition particulière utilisée.

L'invention est élucidée en détail à l'aide des exemples non-limitatifs suivants.

Exemple 1

25 4-chloro-3-nitro-benzènesulfinate de sodium

A une solution de 24 g de bicarbonate de sodium dans 30 ml d'eau, on ajoute 71,8 g (0,57 mole) de sulfite de sodium solide, anhydre. A la solution homogène, un mélange de 58,4 g (0,228 mole) de chlorure de 4-chloro-3-nitro-benzènesulfonyle et de 24 g de bicarbonate de sodium est ajouté uniformément en 2 heures, à 23-25°C. Une fois l'addition terminée, on agite la suspension à 23-25°C pendant 4 heures et ensuite, après addition de 200 ml de toluène, à 35°C pendant 15 minutes. On la refroidit ensuite à 23-25°C et on l'agite. Le produit est isolé par

-11-

filtration et séché à l'air.

On obtient 56 g de 4-chloro-3-nitro-benzènesulfinate de sodium. D'après la méthode d'analyse au permanganate de potassium, le produit contient 85 % de substance active et 15 % d'eau.

Rendement : 90 % de la quantité théorique.

Exemple 2

Acide 4-chloro-3-nitro-benzènesulfinique

Le sel de sodium préparé selon l'exemple 1 est dissous dans 300 ml d'eau à 40°C et la solution est filtrée à la même température. Le filtrat est refroidi à 10-15°C, acidifié avec 100 ml de solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique tandis qu'on agite énergiquement, refroidi à 5°C, filtré et le produit obtenu est séché à une température ne dépassant pas 40°C.

On obtient 43 g d'acide 4-chloro-3-nitrobenzène-sulfinique blanc, cristallin.

Pureté : 99 %

Point de fusion : 100 à 103°C

Rendement par rapport au chlorure de sulfonyle : 85 % de la quantité théorique.

Exemple 3

Phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde

a) On mélange ensemble 36 g (0,1625 mole) d'acide 4-chloro-3-nitro-benzènesulfinique préparé selon l'exemple 2, 75 ml de benzène et 15,1 ml de chlorure de thionyle. On fait bouillir le mélange réactionnel pendant une heure et on le distille sous vide à une température inférieure à 60°C. Au résidu, on ajoute encore deux portions de 25 ml de benzène et on élimine le solvant chaque fois. Au résidu pesant environ 40 g ($n_D^{24} = 1,6240$), qui est du chlorure de 4-chloro-3-nitro-benzènesulfinyle brut, on ajoute 20 ml de dichloroéthane, cela étant suivi de l'addition de 28,2 g (0,21 mole) de chlorure d'aluminium tandis qu'on refroidit à une température inférieure à 40°C. Ensuite, on ajoute

35 ml de benzène au mélange à 40°C en une demi-heure. On agite le mélange réactionnel à 40°C pendant deux heures, on le dilue avec 50 ml de benzène, on le verse sur un mélange de 100 g de glace et de 50 ml d'eau, la phase aqueuse est traitée par extraction par 50 ml de benzène. Les phases benzéniques combinées sont décolorées avec 5 g de charbon de bois, filtrées et le solvant est éliminé du filtrat sous vide.

On obtient 45 g de phényl-(4-chloro-3-nitro-phényl) sulfoxyde blanc.

Point de fusion : 86 à 87°C

Pureté : 98 % (selon une chromatographie en phase liquide à haute pression)

Rendement : 96 % de la quantité théorique

b) On mélange ensemble 36 g (0,1625 mole) d'acide 4-chloro-3-nitro-benzènesulfinique préparé selon l'exemple 2, 20 ml de dichloroéthane, 13,5 ml (22 g, 0,185 mole) de chlorure de thionyle et 0,1 ml de triéthylamine. L'acide sulfinique se dissout progressivement tandis qu'on observe un dégagement de gaz. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant une heure, refroidi à 5-10°C et on ajoute à la solution 28,2 g (0,21 mole) de chlorure d'aluminium, en prenant soin que la température du mélange réactionnel ne dépasse pas 40°C. Ensuite, on ajoute 35 ml de benzène au mélange à 40°C, en une demi-heure. On agite le mélange réactionnel à 40°C pendant deux heures, on le dilue avec 50 ml de benzène et on le verse sur un mélange de 100 g de glace et de 50 ml d'eau. On sépare la phase organique et on traite la phase aqueuse par extraction par 50 ml de benzène. Les phases benzéniques combinées sont décolorées avec 5 g de charbon actif, filtrées et on élimine du filtrat la majeure partie du benzène par distillation sous vide, avec précipitation d'une substance solide. Ensuite, on élimine le reste du benzène avec du méthanol, sous la pression atmosphérique, de façon que le mélange contienne

-13-

environ 60 à 70 ml de méthanol. On laisse ensuite refroidir lentement la solution. A 40-50°C, une cristallisation commence. Quand le produit forme une pâte épaisse de cristaux, on ajoute 100 ml d'eau ayant une température de 40 à 50°C au mélange réactionnel à 40-50°C, initialement à une petite vitesse. La suspension fluide, finement dispersée, est refroidie à 15-20°C tandis qu'on agite énergiquement, filtrée et séchée.

On obtient 45 g du composé désiré. Les propriétés physiques du produit sont identiques à celles du produit préparé selon la variante a).

Exemple 4

Phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde

Dans 50 ml de benzène, on dissout 23 g (0,08 mole) de 4-chloro-3-nitro-benzènesulfiniate de sodium à 84,7 % préparé selon l'exemple 1. On ajoute à la solution 9,2 ml (0,112 mole) de trichlorure de phosphore et 10 ml de benzène à une température inférieure à 30°C, en agitant énergiquement, en environ 1,5 heure. On agite le mélange pendant encore 2,5 heures à 22-25°C, la solution benzénique du dérivé de chlorure de sulfinyle est séparée par décantation ou par filtration à la trompe. Le solvant est éliminé sous vide de la solution obtenue et on répète la distillation avec deux portions de 20 ml de benzène. Le dérivé de chlorure de sulfinyle huileux jaune pâle ($n_D^{24} = 1,6250$) est dilué avec 18 ml de benzène et est ensuite ajouté à la suspension de 11,34 g (0,085 mole) de chlorure d'aluminium dans 18 ml de benzène à une température inférieure à 15°C. Une fois l'addition terminée, on laisse réchauffer le mélange réactionnel à 40°C et on l'agite à cette température pendant deux heures. On verse ensuite le mélange de réaction dans 100 ml d'eau glacée. La phase aqueuse séparée est traitée par extraction par 25 ml de benzène. Les phases benzéniques combinées sont décolorées avec du charbon actif, filtrées et le filtrat est

éaporé sous vide.

On obtient 21 g du composé désiré.

Point de fusion : 86 à 87°C

Rendement : 95 % de la quantité théorique

5 Exemple 5

(4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthylphényl sulfoxyde

10 A environ 40 g de chlorure de 4-chloro-3-nitrobenzène-sulfinyle exempt de benzène et de chlorure de sulfinyle préparé comme dans l'exemple 3, on ajoute 100 ml de toluène et ensuite 28,2 g (0,21 mole) de chlorure d'aluminium à 20°C, en refroidissant. On agite le mélange réactionnel à 35°C pendant 2,5 heures et on le traite ensuite comme décrit dans l'exemple 3.

On obtient 42 g du composé désiré.

15 Point de fusion : 82 à 84°C

Rendement : 87 % de la quantité théorique

Exemple 6

(4-chloro-3-nitrophényl)-4-chlorophényl sulfoxyde

20 On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 5, à ceci près qu'au lieu de toluène on utilise du chlorobenzène et on agite le mélange réactionnel à 50°C pendant 4 heures. On obtient le composé du titre avec un rendement de 89 %.

Point de fusion : 110 à 112°C

Exemple 7

25 Phényl-(4-méthoxy-3-nitrophényl) sulfoxyde

30 Du chlorure de 4-méthoxy-3-nitrobenzène sulfonyle (point de fusion : 66°C) est réduit au moyen de sulfite de sodium comme décrit dans l'exemple 1, et le 4-méthoxy-3-nitro-benzène sulfonate de sodium est traité ensuite comme décrit dans l'exemple 4.

On obtient le composé du titre avec un rendement de 88 %. Point de fusion : 135 à 137°C.

Exemple 8

Acide 2-chloro-5-nitrobenzène sulfinique

35 On agite 321 ml (4,7 moles) d'acide chlorosulfonique

et 79 g (0,5 mole de 4-chloro-nitrobenzène à 130°C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température inférieure à 10°C et est versé sur 750 ml d'eau glacée. On filtre le mélange à la température
5 ambiante et la substance recueillie sur le filtre est rendue exempte d'acide par lavage avec environ 2 litres d'eau. Le chlorure de 2-chloro-5-nitrobenzène sulfonyle brut obtenu est soumis aux étapes de réaction suivantes sans purification. On dissout 118 g (0,935 mole) de sulfite
10 de sodium anhydre et 20 g de bicarbonate de sodium dans 250 ml d'eau et à la solution obtenue on ajoute, à une température de 23 à 25°C, en une heure, un mélange du chlorure de 2-chloro-5-nitrobenzène sulfonyle brut et de 20 g de bicarbonate de sodium. On agite le mélange réactionnel pendant deux heures à une température de 23 à 25°C
15 et, après addition de 200 ml de toluène, pendant encore 15 minutes. On agite le mélange à 25°C et la substance séparée par filtration est lavée avec 100 ml de toluène. Le 2-chloro-5-nitrobenzène sulfiniate de sodium obtenu est
20 dissous dans 400 ml d'eau à 40°C et on mélange la solution avec 200 ml de toluène. La portion insoluble est séparée par filtration et la phase de toluène est séparée du filtrat. La phase aqueuse est refroidie à 10°C, acidifiée avec 100 ml de solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique et les cristaux précipités sont agités, séparés par
25 filtration à 10°C et séchés. On obtient 61 g d'acide 2-chloro-5-nitrobenzène sulfinique. Rendement : 55 % de la quantité théorique par rapport au 4-chloro-nitrobenzène.

Point de fusion : 128 à 130°C

30 Pureté : 98 % (d'après la méthode d'analyse au permanganate de potassium)

Exemple 5

Phényl-(2-chloro-5-nitrophényl) sulfoxyde

On mélange 26 g (0,1625 mole) d'acide 2-chloro-5-nitrobenzène sulfinique avec 60 ml de benzène et 36 ml de
35

chlorure de thionyle. On fait bouillir le mélange réactionnel pendant une heure. Ensuite, on suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 3, à ceci près qu'au lieu de benzène ou utilise du dichloroéthane pour la dilution et l'extraction.

On obtient 40 g de phényl-(2-chloro-5-nitrophényl) sulfoxyde sous la forme d'une substance microcristalline blanche.

Point de fusion : 150 à 152°C

Pureté : 97 % (d'après une chromatographie en phase liquide à haute pression)

Rendement : 85 % de la quantité théorique

Exemple 10

4-(4-chloro-3-nitrobenzènesulfinyl)-biphényle

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 5, à ceci près qu'au lieu de toluène on utilise du biphényle. Le composé désiré est obtenu avec un rendement de 90 %.

Point de fusion : 98 à 99°C

Exemple 11

4-(4-chloro-3-nitrophénylthio)-phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde

On fait bouillir pendant une heure 36 g (0,1625 mole) d'acide 4-chloro-3-nitrobenzène sulfinique préparé selon l'exemple 2, 35 ml de benzène, 10,5 ml (0,145 mole) de chlorure de thionyle et 0,1 g de chlorure ferrique anhydre. On ajoute à la solution 28,2 g (0,21 mole) de chlorure d'aluminium à une température inférieure à 40°C. On agite le mélange réactionnel à 40°C pendant 2 heures, après quoi on suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 3. Le produit huleux obtenu est dissous dans de l'acétone chaude, on ajoute à la solution une petite quantité de méthanol aqueux, après quoi l'huile séparée est dissoute dans de l'acétone chaude et traitée de nouveau par du méthanol aqueux. On sépare la portion huileuse. Après addition d'acétone, le composé désiré est obtenu dans une forme cristalline.

-17-

On obtient 11,4 g du composé du titre.

Rendement : 30 % de la quantité théorique

Point de fusion : 144 à 146°C.

Exemple 12

5 (4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthoxyphényl sulfoxyde

Le mélange de réaction contenant du chlorure de 4-chloro-3-nitrobenzène sulfinyle préparé comme décrit dans l'exemple 3, variante b), est dépouillé du chlorure de thionyle par distillation sous vide. Au résidu, on ajoute
10 50 ml de dichloroéthane et 21,6 g d'anisol, on refroidit le mélange à -5°C et on ajoute par portions 33,4 g de chlorure d'aluminium, en prenant soin que la température du mélange ne dépasse pas 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu à 20°C pendant 4 heures, versé sur 300 ml
15 d'eau glacée, extrait au moyen de dichloroéthane et le solvant est éliminé de la phase organique sous vide.

On obtient 46,5 g de (4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthoxyphényl sulfoxyde.

Rendement : 92 % de la quantité théorique

20 Point de fusion : 124 à 126°C

Exemple 13

(4-chloro-3-nitrophényl)-4-fluorophényl sulfoxyde

A environ 40 g de chlorure de 4-chloro-3-nitrobenzène sulfinyle brut, exempt de benzène et de chlorure de thionyle, préparé selon une variante quelconque de l'exemple 3,
25 on ajoute 90 ml de fluorobenzène, et ensuite 33,6 g de chlorure d'aluminium en refroidissant. On agite ensuite le mélange réactionnel à 55°C pendant 5 heures et on le traite ensuite comme décrit dans l'exemple 3, à ceci près que le
30 mélange de réaction n'est pas dilué avec du benzène.

On obtient 42 g du composé désiré.

Rendement : 86 % de la quantité théorique

Point de fusion : 84 à 85°C

Exemple 14(4-bromophényl)-(4-chloro-4-nitrophényl) sulfoxyde

A environ 40 g de chlorure de 4-chloro-3-nitrobenzène sulfinyle brut préparé selon une variante quelconque de l'exemple 3, on ajoute 100 ml de bromobenzène. En refroidissant, on ajoute 33,6 g de chlorure d'aluminium au mélange, qui est ensuite agité à 50°C pendant 3 heures et est traité ensuite comme décrit dans l'exemple 3, à ceci près qu'on ajoute du benzène au mélange de réaction après versement dans l'eau, et que le bromobenzène en excès est éliminé du mélange de réaction par distillation à 60-70°C, sous une pression de 30 à 40 mm de Hg.

On obtient 54,5 g du composé désiré.

Rendement : 93 % de la quantité théorique

Point de fusion : 138 à 140°C

Exemple 154-chlorophényl-(2-chloro-5-nitrophényl) sulfoxyde

36 g (0,1625 mole) d'acide 2-chloro-5-nitrobenzène sulfinique préparé selon l'exemple 8 sont transformés en chlorure de 2-chloro-5-nitrobenzène sulfinyle comme décrit dans l'exemple 3. Le composé obtenu est ensuite dépouillé du benzène et du chlorure de thionyle, dilué avec 100 ml de chlorobenzène et on ajoute au mélange 28,2 g de chlorure d'aluminium, en agitant. On agite ensuite le mélange réactionnel à 55°C pendant 5 heures et on le traite ensuite comme décrit dans l'exemple 3, à ceci près que la dilution avec du benzène est effectuée seulement après versement dans l'eau.

On obtient 44 g du composé désiré.

Rendement : 86 % de la quantité théorique

Point de fusion : 142 à 144°C

Exemple 16(4-éthoxy-3-nitrophényl)-phényl sulfoxyde

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 7, à ceci près qu'on utilise du chlorure de 4-éthoxy-3-

nitrobenzène sulfonyle comme matière de départ et qu'à partir de cette matière on prépare comme décrit à l'exemple 1, avec un rendement de 70 %, du 4-éthoxy-3-nitrobenzène sulfinat de sodium, qui est traité ensuite comme décrit dans l'exemple 4.

Le composé désiré est obtenu avec un rendement de 86 %.

Point de fusion : 119 à 121°C.

Exemple 17

1-(4-bromophényl)-4-(4-chloro-3-nitrophénylsulfinyl)-
benzène

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 5, à ceci près qu'au lieu de toluène on utilise du 4-bromo-biphényle. Le composé désiré est obtenu avec un rendement de 80 %.

Point de fusion : 173 à 175°C.

Exemple 18

(4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthylthiophényl sulfoxyde

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 5, à ceci près qu'au lieu de toluène on utilise du thio-anisol.

Exemple 19

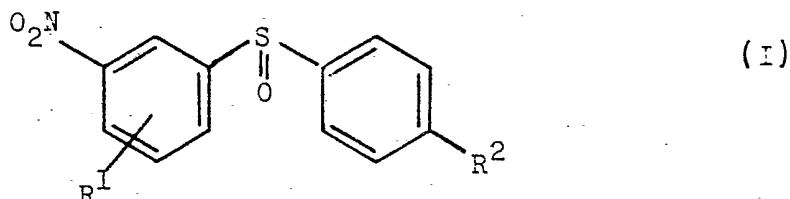
1-(4-nitrophényl) 4-(4-chloro-3-nitrophénylsulfinyl)
benzène

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 5, à ceci près qu'on remplace le toluène par du 4-nitro-biphényle. On obtient le composé du titre avec un rendement de 50 %.

Point de fusion : 220 à 222°C.

REVENDICATIONS

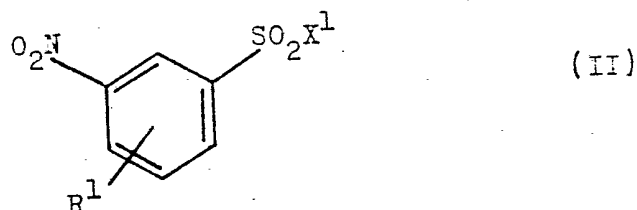
1. Un procédé pour la préparation de nitrodiaryl sulfoxydes de la formule (I),



où

5 R^1 est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R^2 est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou phénylthio éventuellement
 10 substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes et le groupe nitro, qui comprend la réduction d'un halogénure d'arylsulfonyle de la formule (II),



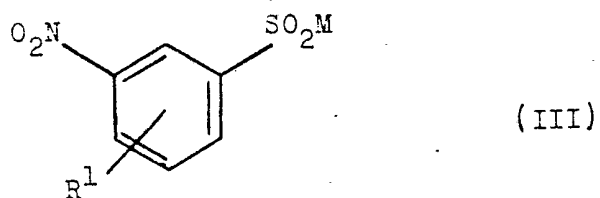
15 où

R^1 est tel que défini ci-dessus et

X^1 est un halogène

par un sulfite de métal alcalin, le traitement de l'aryl-sulfinate de la formule (III)

-21-

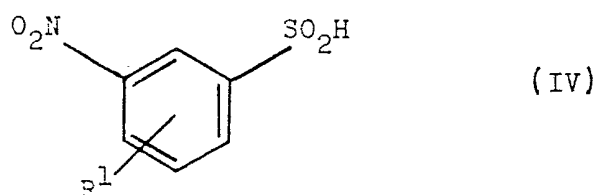


obtenu, où

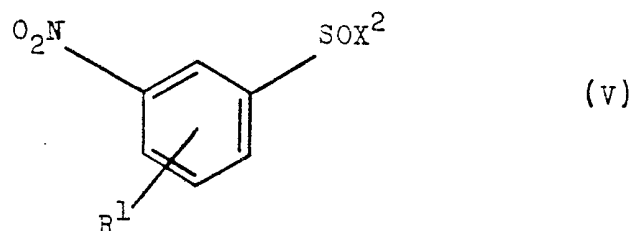
R^1 est tel que défini ci-dessus et

M est un métal alcalin,

5 par un acide, la réaction de l'acide arylsulfinique de la formule (IV)



10 obtenu, où R^1 est tel que défini ci-dessus, ou de l'arylsulfinate de la formule (III), où R^1 et M sont tels que définis ci-dessus, avec un agent d'halogénéation, et la réaction du nouvel halogénure d'arylsulfinyle de la formule (V)

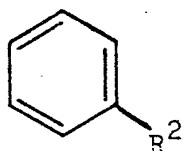


15 obtenu, où

R^1 est tel que défini ci-dessus et

Y^2 est un halogène,

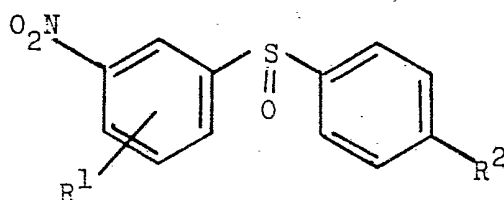
avec un dérivé du benzène de la formule (VI),



(VI)

où R^2 est tel que défini ci-dessus.

2. Des nitrodiaryl sulfoxydes de la formule (I),



(I)

5 où

R^1 est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R^2 est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou phénylthio éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou

différents choisis parmi les halogènes et le groupe nitro.

3. Un composé de la formule (I) selon la revendication 2, choisi parmi les groupes suivants :

- 15 phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde,
- (4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthylphényl sulfoxyde,
- (4-chloro-3-nitrophényl)-4-chlorophényl sulfoxyde,
- phényl-(4-méthoxy-3-nitrophényl) sulfoxyde,
- phényl-(2-chloro-5-nitrophényl) sulfoxyde,
- 20 (4-chloro-3-nitrophényl)-4-biphénylyl sulfoxyde,
- (4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthoxyphényl sulfoxyde,
- (4-chloro-3-nitrophényl)-4-fluorophényl sulfoxyde,
- 4-bromophényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde,
- 4-chlorophényl-(2-chloro-5-nitrophényl) sulfoxyde,
- 25 (4-éthoxy-3-nitrophényl)-phényl sulfoxyde,

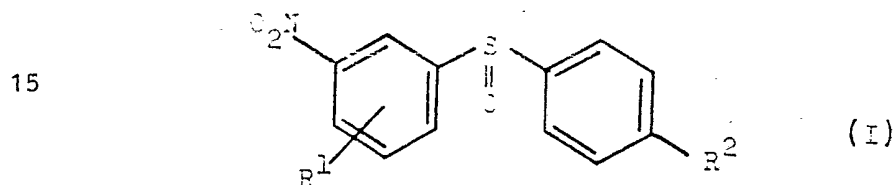
1-(4-bromophényl)-4-(4-chloro-3-nitrophénylsulfinyl)
benzène,

1-(4-nitrophényl)-4-(4-chloro-3-nitrophénylsulfinyl)
benzène,

5 4-[4-(4-chloro-3-nitrophénylthio)-phényl]-4-(4-chloro-3-
nitrophényl) sulfoxyde.

4. Une composition pharmaceutique comprenant comme
ingrédient actif au moins un composé de formule (I), où
R¹ et R² sont tels que définis dans la revendication 2,
10 en association avec des véhicules pharmaceutiques et/ou
des excipients.

5. Une composition pesticide, qui comprend comme
ingrédient actif un nitrodiaryl sulfoxyde de la
formule (I),



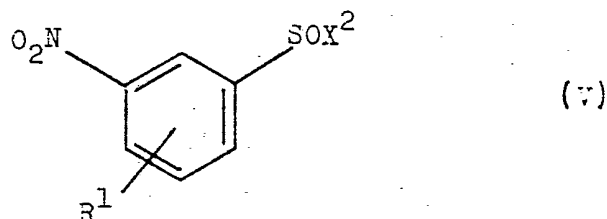
où

R¹ est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1
à 6 atomes de carbone,

R² est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle
ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 6
20 atomes de carbone ou phényle ou phénylthio éventuellement
substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou
différents choisis parmi les halogènes et le groupe nitro,
en association avec un ou plusieurs véhicules solides ou
liquides et éventuellement d'autres additifs.

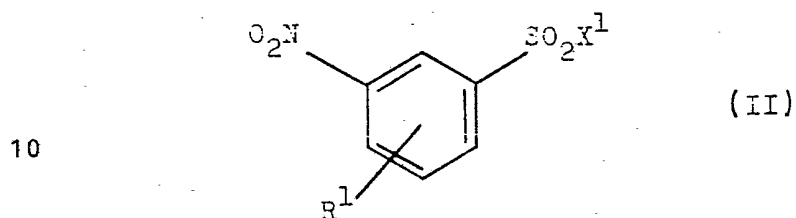
25 6. Une composition selon la revendication 5, qui
contient l'ingrédient actif de formule (I), où R¹ et R²
sont tels que définis dans la revendication 5, à raison de
0,1 à 95 % en poids.

7. Un procédé pour la préparation d'halogénures d'arylsulfinyle de la formule (V),

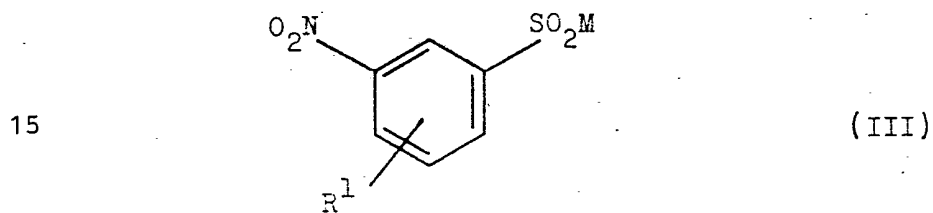


où

- 5 R^1 est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 X^2 est un halogène,
 qui comprend la réduction d'un halogénure d'arylsulfonyle de la formule (II),



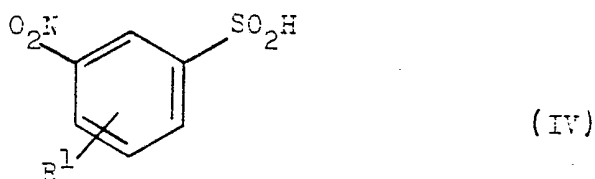
10 où R^1 est tel que défini ci-dessus,
 X^1 est un halogène,
 avec un sulfite de métal alcalin, l'hydrolyse d'un aryl-sulfonate de la formule (III)



15 obtenu, où

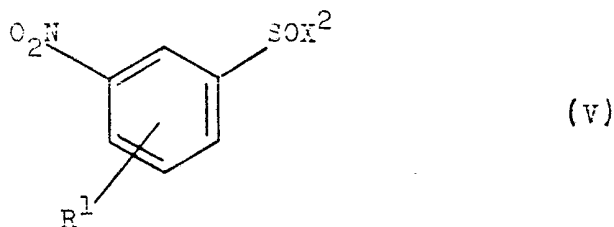
R^1 est tel que défini ci-dessus et
 M représente un atome de métal alcalin,

et la réaction de l'acide arylsulfinique de la formule (IV)



- 5 obtenu, où R^1 est tel que défini ci-dessus,
ou de l'arylsulfinate de la formule (III), où R^1 et M sont
tels que définis ci-dessus, avec un chlorure d'acide
minéral.

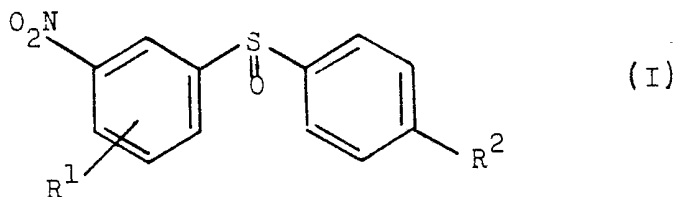
8. Des composés de formule (V),



10 où

- R^1 est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1
à 6 atomes de carbone,
 X^2 est un halogène.

- 15 9. Un procédé pour traiter des mammifères, y compris
des êtres humains, caractérisé par l'administration d'une
quantité thérapeutiquement active d'un nitrodiaryl
sulfoxyde de la formule (I),



où

R^1 est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 R^2 est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou phénylthio éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes et le groupe nitro.