

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 560 192

②1 N° d'enregistrement national :

85 02837

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 C 147/14, 149/42; 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° 814/84.

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 apparentés :

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

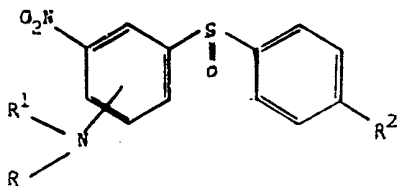
⑦2 Inventeur(s) : J. Kreidl, P. Turcsanyi, B. Stefko, J. Meszaro, née Brill et E. Bogesch.

⑦3 Titulaire(s) :

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

⑤4 Dérivés de nitraminodiaryl sulfoxyde, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques et pesticides les contenant.

⑤7 L'invention concerne un nouveau procédé pour la préparation de dérivés de nitraminodiaryl sulfoxyde de formule I :



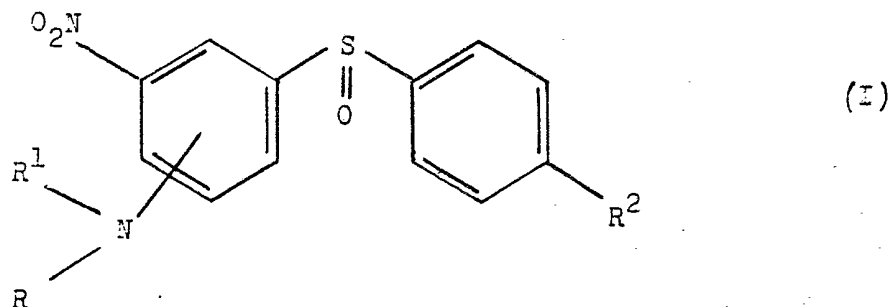
où R et R¹ représentent de l'hydrogène ou des groupes alcoyle ayant 1 à 6 atomes de carbone et R² est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ou alcoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou thiophényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis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

Les composés de formule I, dont certains sont nouveaux, sont pharmaceutiquement actifs et sont particulièrement utiles en thérapie vétérinaire comme anthelminthiques. De plus, ils présentent des propriétés pesticides, en particulier acaracides, fongicides et herbicides.

FR 2 560 192 - A1

D

La présente invention concerne un nouveau procédé pour la préparation de dérivés de nitraminodiaryl sulfoxyde. Plus particulièrement, l'invention concerne un nouveau procédé pour la préparation des dérivés de nitraminodiaryl sulfoxyde partiellement nouveaux de formule (I),

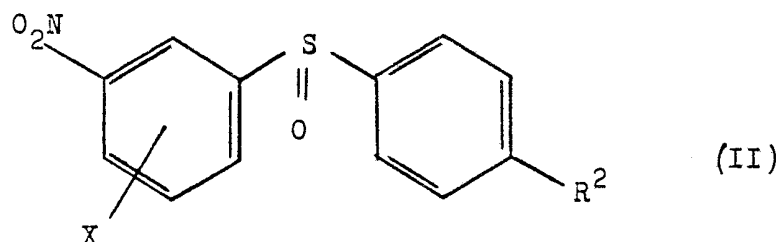


où

R et R¹ représentent de l'hydrogène ou des groupes alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et

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

Selon l'invention, les dérivés de nitraminodiaryl sulfoxyde de formule (I), où R, R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus, sont préparés en faisant réagir un dérivé de nitrodiaryl sulfoxyde de la formule (II),



où

R² est tel que défini ci-dessus et

X est un halogène ou un groupe alcoxy ayant de 1 à 6

-2-

atomes de carbone,
avec un dérivé d'amine de la formule (III).



où

- 5 R et R¹ sont tels que définis ci-dessus, et
A est de l'hydrogène ou un groupe -CO-R³, où
R³ est de l'hydrogène, un groupe alcoyle ayant de
1 à 6 atomes de carbone ou un groupe -N(R,R¹), où
R et R¹ sont tels que définis ci-dessus,
10 ou un sel d'un tel composé.

- Dans les formules ci-dessus, X et R² en tant qu'halo-
gènes représentent du fluor, du chlore, du brome ou de
l'iode, de préférence du chlore, tandis qu'en tant que
groupes alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ils
15 représentent un groupe alcoxy à chaîne droite ou ramifié,
tel que méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy,
sec-butoxy, tert-butoxy, isobutoxy, n-pentoxy, isopentoxy,
n-hexyloxy, isohexyloxy, etc., de préférence méthoxy.

- Dans la définition de R², R, R¹ et R³, l'expression
20 "groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone" est
utilisée pour désigner des groupes alcoyle à chaîne droite
ou ramifiés, tels que par exemple les groupes méthyle,
éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-
butyle, tert-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle et
25 isohexyle.

- Les composés de formule (I) sont pharmaceutiquement
actifs, et peuvent être utiles en particulier en thérapie
vétérinaire comme anthelminthiques ; et ils présentent des
propriétés pesticides, en particulier acaricides, fongicides
30 et herbicides.

Les composés de formule (I) sont aussi des produits

intermédiaires intéressants dans la préparation d'autres dérivés de sulfoxydes aromatiques bioactifs nouveaux et connus, comme le benzimidazole et des diamino sulfoxydes substitués ayant une activité anthelmintique et fongicide, par exemple l'Oxfendazol [5-(6)-phénylsulfinyl-2-carbo-méthoxyaminobenzimidazole]. Ces derniers peuvent être préparés à partir des composés selon l'invention par réduction et combinaison avec un dérivé ester d'acide carbamique.

10 Les composés de formule (I) dans lesquels le groupe $-N(R, R^1)$ est en position para par rapport au groupe sulfoxyde, R^2 est de l'hydrogène, R et R^1 sont identiques et représentent de l'hydrogène ou le groupe méthyle sont connus, tandis que les autres composés de formule (I) sont
15 nouveaux.

Parmi les composés de formule (I), ceux dans lesquels R^2 , R et R^1 représentent chacun de l'hydrogène sont décrits dans les brevets allemands N° 2 462 258 et 2 549 417, et sont préparés en nitrant le 4-aminodiaryl sulfoxyde correspondant. Pour éviter les réactions secondaires par oxydation, dans ce procédé les groupes amino doivent être protégés par acylation et après la nitration l'acyl-amino-nitro-diaryl sulfoxyde obtenu doit être désacylé. En conséquence, le procédé, qui normalement comprendrait seulement
20 une étape de nitration, comprend deux étapes de réaction supplémentaires, c'est-à-dire devient un procédé à trois étapes. Un autre inconvénient de ce procédé est qu'il donne un mélange de composés nitrés isomères, et que la nitration est effectuée avec un mélange d'acide nitrique moussant et d'une petite quantité d'acide sulfurique concentré dans un milieu d'acide acétique contenant de l'anhydride acétique, qui est très explosif en raison de la formation de nitrate d'acétyle, spécialement quand on opère à une échelle industrielle.

30 Les composés de formule (I) dans lesquels R^2 est de

l'hydrogène et R et R¹ sont des groupes méthyle sont
préparés selon Ann. Chim. (Rome), 60(7), 527-536 [Réf. :
C.E. 74 (11), 53202B_7 en traitant les sulfures de di-
phényle correspondants par de l'acide nitrique dans du
5 nitrométhane. En raison de l'utilisation de l'acide
nitrique très agressif et dangereux, une quantité impor-
tante de sous-produit est formée dans ce procédé comme
résultat de la coupure de la liaison formée entre
l'atome de soufre et le groupe phényle ; en conséquence,
10 le rendement est réduit et le produit obtenu sera
contaminé.

La demanderesse a trouvé d'une manière surprenante
qu'en utilisant comme matière de départ au lieu de 4-
aminodiaryl sulfoxydes des nitrodiaryl sulfoxydes halogénés
15 ou alcoylés de la formule (II), on peut obtenir les com-
posés désirés avec un excellent rendement, dans un état
de haute pureté, car tant l'halogène que le groupe alcoxy
dans un composé de formule (II) peuvent être remplacés
efficacement par un groupe amine approprié. La réaction
20 comporte une seule étape de réaction, très simple, se
produit sans réactions secondaires indésirables et peut
être conduite même à une échelle industrielle sans des
mesures spéciales de sécurité.

Les composés de départ de la formule (II) sont
25 nouveaux et sont préparés comme décrit dans la demande de
brevet de la demanderesse déposée en même temps que la
présente et correspondant à la demande de brevet hongrois
N° 813/84. On peut les préparer par exemple en réduisant
un halogénure d'arylsulfonyle au moyen d'un sulfite de
30 métal alcalin, en traitant l'arylsulfinate obtenu par un
acide minéral fort, en traitant l'acide arylsulfinique ou
l'arylsulfinate inchangé par un agent halogénant et fina-
lement en faisant réagir l'halogénure d'arylsulfinyle
obtenu avec un dérivé du benzène, en présence d'un cata-
35 lyseur du type acide de Lewis. Les composés de la formule

(II) sont obtenus par ce procédé dans un état de grande pureté, avec un excellent rendement, et le procédé est facile à mettre en oeuvre même sur une échelle industrielle.

5 Dans le procédé selon l'invention, comme composé de formule (III), on utilise par exemple l'ammoniac, de préférence sous la forme d'une solution aqueuse, une amine
primaire aliphatique, comme la méthylamine, l'éthylamine,
la n-propylamine, l'isopropylamine, la n-butylamine, la
10 sec-butylamine, la tert-butylamine, etc., une amine
secondaire aliphatique, comme la diméthylamine, la
diéthylamine, la diisopropylamine, la dibutylamine, etc.,
un amide d'acide monocarboxylique aliphatique, par
exemple l'amide d'acide formique, l'amide d'acide acétique,
15 l'amide d'acide propionique, le diméthylformamide, etc., ou
des amides d'acide carbonique, comme l'urée, des sels
d'ammonium, comme le chlorure d'ammonium, le carbonate
d'ammonium, etc.

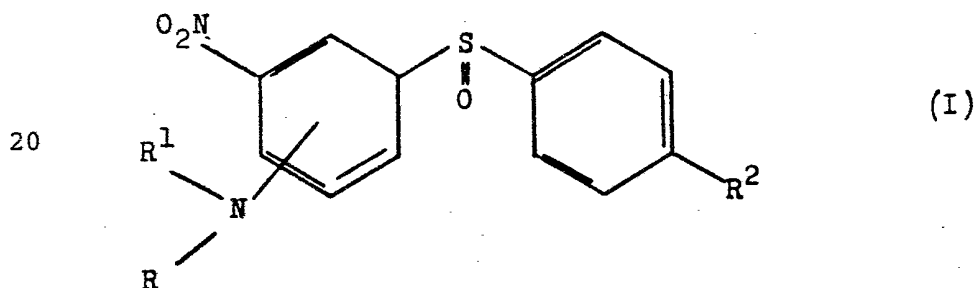
20 Le procédé selon l'invention est mis en oeuvre dans un
solvant organique, par exemple un alcool aliphatique mono-
ou polyfonctionnel ayant de 1 à 8 atomes de carbone, comme
l'éthylène-glycol, la glycérine, le diéthylène-glycol,
leurs esters monoalcoyliques miscibles avec l'eau, par
exemple le cellosolve, ou d'autres éthers cycliques, par
25 exemple le dioxane ou le tétrahydrofuranne, etc., ou un
mélange de n'importe lequel de ces solvants avec l'eau. La
réaction est conduite de préférence dans un mélange
(1:4) - (4:1) d'un alcool aliphatique et d'eau. La tempé-
rature de réaction est comprise en général entre 70°C et
30 200°C, de préférence entre 80°C et 120°C, c'est-à-dire que
la réaction se produit dans des conditions très douces, et
est donc pratiquement dépourvue de réactions secondaires.
Cela est très important, car durant les réactions
d'amination, on doit généralement s'attendre à des réactions
35 secondaires, comme la libération d'acide sulfinique dans le

cas présent, ou la substitution hydrolytique de l'atome d'halogène ou du groupe alcoxy. Ces réactions théoriquement possibles ne se produisent pas, toutefois, dans le procédé selon l'invention. Le procédé est mis en œuvre de préférence en utilisant 2,0 à 50, de préférence 2,5 à 20 moles du composé de formule (III) ou d'un sel de ce composé, pour une mole d'un composé de formule (II).

Le mélange de réaction selon l'invention est traité d'une manière classique. Le produit est généralement obtenu avec un rendement élevé, dans une forme pure, cristalline.

Les composés de la formule (I), si on le désire, peuvent être soumis 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 à cristalliser.

Comme mentionné ci-dessus, les composés de la formule (I),



dans lesquels

R et R¹ sont de l'hydrogène ou des groupes alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et

25 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,

-7-

avec la condition que si R^2 est de l'hydrogène et le substituant $-N(R, R^1)$ est en position para par rapport au groupe sulfoxyde, alors R et R^1 sont autres que de l'hydrogène ou des groupes méthyle, sont nouveaux.

5 L'invention concerne aussi ces composés.

Selon un autre aspect encore de l'invention, on prévoit des compositions pharmaceutiques comprenant comme ingrédient actif au moins un composé de formule (I), où R, R^1 et R^2 sont tels que définis ci-dessus, sans la
10 condition, en association avec des véhicules pharmaceutiques et/ou des excipients.

L'invention concerne aussi des compositions pesticides comprenant comme ingrédient actif au moins un composé de formule (I), où R, R^1 et R^2 sont tels que définis ci-
15 dessus, sans la condition, en association avec des véhicules classiques et éventuellement d'autres additifs.

Les compositions pharmaceutiques et pesticides préférées comprennent les nouveaux composés de formule (I) tels que définis ci-dessus.

20 Les composés de formule (I) peuvent être incorporés dans des compositions à des fins thérapeutiques. On peut utiliser des véhicules classiques à cet effet et convenant pour administration parentérale ou entérique ainsi que d'autres additifs. Comme véhicules, on peut utiliser des
25 substances 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, de la gomme arabique, des polyalcoylène-glycols et de la
30 vaseline (marque déposée). Les composés peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques classiques, par exemple dans une forme solide (pilules globulaires et angulaires) ou liquide (solutions ou suspensions huileuses ou aqueuses injectables). La quantité du véhicule solide
35 peut varier entre de larges limites, mais est comprise de

préférence 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 et 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 ou à froid, que l'on peut appliquer par une technique ULV (en volume extrêmement petit).

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-

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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

30 farines minérales et organiques, ainsi que des granulés préparés à partir de matières organiques comme de la sciure de bois, des 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

35 émulsionnants non-ioniques et anioniques comme des éthers polyoxyéthyléniques d'acides gras, des éthers polyoxy-

éthyléniques d'alcools gras, par exemple un éther
d'alcoylarylpolyglycol, des alcoylsulfonates, des alcoyl-
sulfates, des arylsulfonates et des hydrolysats de
protéine, tandis que comme agents dispersants on peut
5 utiliser par exemple de la lignine, des liqueurs rési-
duaires au sulfite et de la méthylcellulose.

Les compositions pesticides selon l'invention peuvent
contenir aussi des adhésifs tels que la carboxyméthyl
cellulose, des polymères naturels et synthétiques en
10 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
15 pigments minéraux, par exemple l'oxyde de fer, le bioxyde
de titane, le bleu de ferrocyanure, et des pigments orga-
niques, par exemple l'alizarine, des pigments azoïques,
de métal-phthalocyanine, ainsi que des micro-aliments,
par exemple des sels de fer, de manganèse, de bore, de
20 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
25 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
30 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
35 exemples non-limitatifs suivants.

Exemple 1Phényl-(4-amino-3-nitrophényl) sulfoxyde

On mélange 28,15 g (0,1 mole) de phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde avec 76,5 ml (0,9 mole) d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium ayant une concentration de 20 g/100 ml et 93,5 ml d'isopropanol. On chauffe le mélange réactionnel à 100°C et on contrôle le degré de conversion de l'amination par chromatographie en phase gazeuse ou chromatographie en phase liquide à haute pression. Après environ 10 heures, une proportion d'environ 2 % seulement de la matière de départ est présente dans le mélange réactionnel. A ce moment, on refroidit lentement le mélange de réaction à 30-40°C, après quoi on ajoute 15 ml d'eau en agitant, on agite le mélange à la température ambiante pendant une demi-heure, on le filtre et la matière solide restant sur le filtre est lavée à l'eau et séchée.

On obtient 25,3 g de phényl-(4-amino-3-nitrophényl) sulfoxyde sous la forme d'une matière cristalline jaune.

Pureté : 98 % (déterminée par chromatographie en phase liquide à haute pression).

Point de fusion : 146 à 147°C.

Rendement : 95 % de la quantité théorique.

Exemple 2Phényl-(4-amino-3-nitrophényl) sulfoxyde

On mélange 27,7 g (0,1 mole) de phényl-(4-méthoxy-3-nitrophényl) sulfoxyde avec 76,5 ml (0,9 mole) d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium ayant une concentration de 20 g/100 ml et 93,5 ml d'isopropanol. On maintient le mélange réactionnel à 100°C pendant 16 heures. Comme résultat, la concentration de la matière de départ dans le mélange de réaction tombe au-dessous de 2 %.

On traite ensuite le mélange de réaction comme décrit dans l'exemple 1. On obtient 25 g du composé désiré.

Pureté : 98 %.

Point de fusion : 146 à 147°C.

Rendement : 93,5 % de la quantité théorique.

Exemple 3

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

Un mélange de 28,15 g (0,1 mole) de phényl-(4-chloro-
5 3-nitrophényl) sulfoxyde, de 45 g (1,0 mole) d'amide
d'acide formique, de 94 ml d'isopropanol et de 50 ml d'eau
est chauffé à 150°C pendant 15 heures. Le mélange de
réaction est traité ensuite comme décrit dans l'exemple 1.

On obtient 22 g du composé désiré.

10 Rendement : 81 % de la quantité théorique.

Point de fusion : 146 à 147°C.

Exemple 4

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

A un mélange de 80 ml d'éthylène-glycol, de 4 ml d'eau
15 et de 28,15 g (0,1 mole) de phényl-(4-chloro-3-nitrophényl)
sulfoxyde, on ajoute 60 g (1,0 mole) d'urée à 170°C, en
environ 2 heures, et on agite le mélange réactionnel à
cette température pendant deux heures. On contrôle l'avan-
cement de la réaction par chromatographie sur couche
20 mince (mélange 5:1 de benzène et de méthanol, Alufolie
Kieselgel 60 F₂₅₄, avec détection par rayonnement U.V.).
Quand la conversion n'est pas complète, on ajoute encore
18 g (0,3 mole) d'urée au mélange réactionnel par portions
et on agite le mélange à 170°C pendant une heure supplé-
25 mentaire. Après l'addition de 70 ml d'eau, on traite le
mélange de réaction comme décrit dans l'exemple 1.

On obtient 21 g de phényl-(4-amino-3-nitrophényl)
sulfoxyde.

Rendement : 77 % de la quantité théorique.

30 Point de fusion : 146 à 147°C.

Exemple 5

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

Un mélange de 28,15 g (0,1 mole) de phényl-(4-chloro-
3-nitrophényl) sulfoxyde, de 150 g (1,0 mole) d'une
35 solution aqueuse à 30 % de diméthylamine et de 150 ml

d'isopropanol est chauffé à 120°C pendant 6 heures, après quoi on dilue le mélange de réaction avec 100 ml d'eau et on suit ensuite le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

5 On obtient 25,5 g de phényl-(4-diméthylamino-3-nitro-phényl) sulfoxyde sous la forme d'une substance cristalline jaune.

Pureté : 98 %.

Point de fusion : 125 à 126°C.

10 Rendement : 86 % de la quantité théorique.

Exemple 6

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

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 5, à ceci près que la diméthylamine est remplacée par 73 g
15 (1,0 mole) de diméthylformamide et 75 ml d'eau. La réaction est conduite à 120°C pendant 15 heures.

On obtient 24 g du composé désiré.

Rendement : 81 % de la quantité théorique.

Point de fusion : 124 à 126°C.

20 Exemple 7

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

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité
25 correspondante de (4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthylphényl sulfoxyde.

Rendement : 80 %.

Point de fusion : 161 à 163°C.

Exemple 8

30 (4-amino-3-nitrophényl)-4-chlorophényl sulfoxyde

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité
correspondante de (4-chloro-3-nitrophényl)-4-chlorophényl
35 sulfoxyde.

-14-

Rendement : 77 %.

Point de fusion : 176 à 179°C.

Exemple 9

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

5 On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité correspondante de phényl-(2-chloro-5-nitrophényl) sulfoxyde et on conduit la réaction à 140°C pendant 20 heures.

10 Rendement : 84 %.

Point de fusion : 188 à 191°C.

Exemple 10

4-(4-amino-3-nitrophényl-sulfinyl)-biphényle

15 On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité correspondante de 4-(4-chloro-3-nitrophényl-sulfinyl)-biphényle.

Rendement : 81 %.

20 Point de fusion : 198 à 200°C.

Exemple 11

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

25 On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-(4-chloro-3-chlorophényl) sulfoxyde on utilise une quantité correspondante de [4-(4-chloro-3-nitrophénylthio)-phényl]-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde, et l'amination est conduite à 110°C pendant 20 heures. Le produit obtenu est
30 un mélange de deux substances, qui peuvent être séparées par chromatographie.

On obtient le composé du titre avec un rendement de 65 % ; point de fusion : 170 à 172°C.

35 De plus, on obtient du [4-(4-amino-3-nitrophénylthio)-phényl]-(4-amino-3-nitrophényl) sulfoxyde, fondant à 200-202°C, avec un rendement de 16 %.

Exemple 12(4-amino-3-nitrophényl)-4-méthoxyphényl sulfoxyde

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-
5 (4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité correspondante de (4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthoxyphényl sulfoxyde.

Rendement : 83 %.

Point de fusion : 197 à 199°C.

10 Exemple 13(4-amino-3-nitrophényl)-4-fluorophényl sulfoxyde

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-
15 (4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité correspondante de 4-fluorophényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde.

Point de fusion : 169 à 171°C.

Rendement : 85 %.

Exemple 1420 (4-amino-3-nitrophényl)-4-bromophényl sulfoxyde

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-
25 (4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité correspondante de 4-bromophényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde.

Point de fusion : 202 à 205°C.

Rendement : 87 %.

Exemple 15(4-éthylamino-3-nitrophényl)-phényl sulfoxyde

30 Un mélange de 28,15 g (0,1 mole) de phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde, de 50 g (0,515 mole) d'une solution méthanolique à 46,4 % d'éthylamine, de 70 ml d'eau et de 50 ml d'éthanol est chauffé à 100°C pendant 5,5 heures. On refroidit ensuite le mélange de réaction à la
35 température ambiante en l'agitant, on l'agite à la

température ambiante pendant une demi-heure, on le filtre et la substance restant sur le filtre est lavée à l'eau et séchée.

On obtient 25 g du composé désiré sous la forme d'une substance cristalline jaune.

Rendement : 86 % de la quantité théorique.

Point de fusion : 122 à 124°C.

Exemple 16

(4-sec-butylamino-3-nitrophényl)-phényl sulfoxyde

Un mélange de 28,15 g (0,1 mole) de phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde, de 58,4 g (0,8 mole) de sec-butylamine, de 90 ml d'isopropanol et de 50 ml d'eau est chauffé à 100°C pendant 6 heures. Le mélange de réaction est traité ensuite comme décrit dans l'exemple 15.

On obtient 28 g du composé désiré.

Rendement : 88 % de la quantité théorique.

Point de fusion : 88 à 91°C.

Exemple 17

(2-aminó-5-nitrophényl)-4-chlorophényl sulfoxyde

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité correspondante de (2-chloro-5-nitrophényl)-4-chlorophényl sulfoxyde et la réaction est conduite à 140°C pendant 2 heures.

Exemple 18

1-(4-bromophényl)-4-(4-amino-3-nitrophényl-sulfinyl)-benzène

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-(4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité correspondante de 1-(4-bromophényl)-4-(4-chloro-3-nitrophénylsulfinyl)-benzène.

On obtient le composé désiré avec un rendement de 82 %.

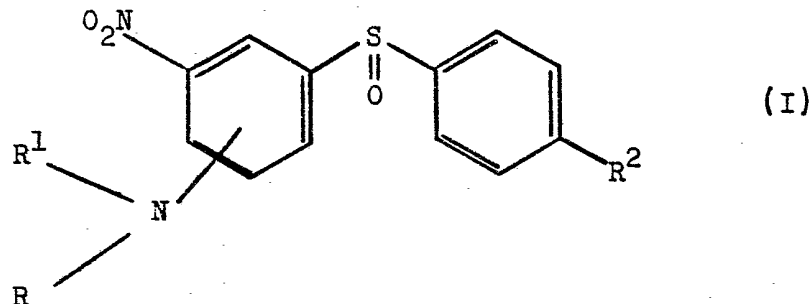
Point de fusion : 218 à 220°C.

Exemple 19(4-amino-3-nitrophényl)-(4-méthylthiophényl) sulfoxyde

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1,
à ceci près que comme matière de départ au lieu du phényl-
5 (4-chloro-3-nitrophényl) sulfoxyde on utilise une quantité
correspondante de (4-chloro-3-nitrophényl)-4-méthylthio-
phényl sulfoxyde.

REVENDICATIONS

1. Un procédé pour la préparation de dérivés de nitraminodiaryl sulfoxyde de la formule (I),

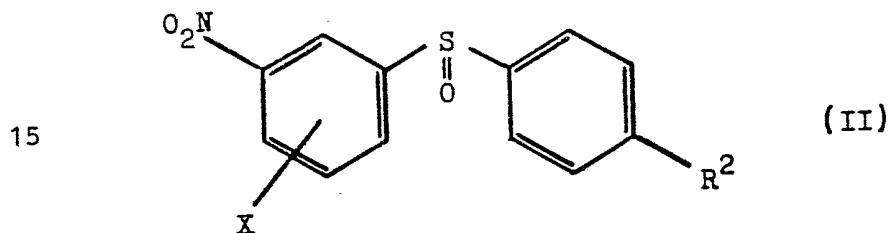


où

5 R et R¹ sont de l'hydrogène ou des groupes alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et

10 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 tous deux éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes et le groupe nitro,

qui comprend la réaction d'un dérivé de nitrodiaryl sulfoxyde de la formule (II),

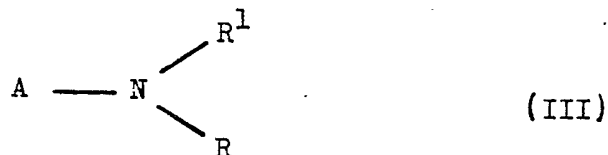


où

R² est tel que défini ci-dessus et

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

avec un dérivé d'amine de la formule (III),



où

R^1 et R sont tels que définis ci-dessus et

5 A est de l'hydrogène ou un groupe $-\text{CO}-\text{R}^3$, où

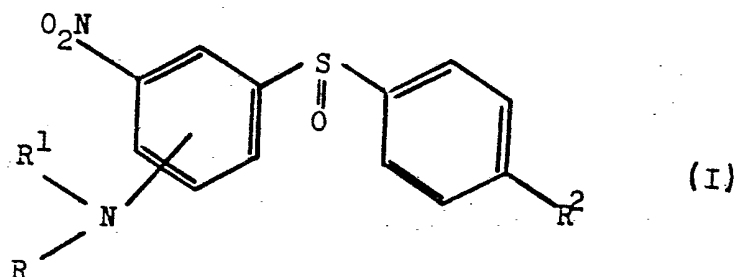
R^3 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe $-\text{N}(\text{R}, \text{R}^1)$, où R et R^1 sont tels que définis ci-dessus ou un sel d'un tel composé.

10 2. Un procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise 2,5 à 50, de préférence 2,5 à 20 moles d'un dérivé d'amine de formule (III), où R^1 , R et A sont tels que définis dans la revendication 1, pour une mole d'un dérivé de nitrodiaryl sulfoxyde de la formule (II),
15 où R^2 et X sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Un procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction à une température comprise entre 70°C et 200°C , de préférence entre 80°C et 120°C .

20 4. Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction dans un alcool aliphatique mono- ou polyfonctionnel ayant de 1 à 8 atomes de carbone, dans un éther monoalcoylique de ces composés miscible avec l'eau ou dans d'autres éthers cycliques et éventuellement dans leurs mélanges avec de l'eau.
25

5. Des dérivés de nitraminodiaryl sulfoxyde de la formule (I),



où

R et R¹ sont de l'hydrogène ou des groupes alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 R² est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou phényle ou phénylthio tous deux éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes
10 et le groupe nitro, avec la condition que si R² est de l'hydrogène et le substituant -N(R, R¹) est en position para par rapport au groupe sulfoxyde, alors R et R¹ sont autres que de l'hydrogène ou des groupes méthyle.

15 6. Un composé choisi parmi les groupes suivants :
(4-amino-3-nitrophényl)-4-méthylphényl sulfoxyde,
(4-amino-3-nitrophényl)-4-chlorophényl sulfoxyde,
phényl-(2-amino-5-nitrophényl) sulfoxyde,
4-(4-amino-3-nitrophénylsulfinyl)-biphényle,
20 4-(4-chloro-3-nitrophénylthio)-phényl7-(4-amino-3-nitro-
phényl) sulfoxyde,
4-(4-amino-3-nitrophénylthio)-phényl7-(4-amino-3-nitro-
phényl) sulfoxyde,
(4-amino-3-nitrophényl)-4-méthoxyphényl sulfoxyde,
25 (4-amino-3-nitrophényl)-4-fluorophényl sulfoxyde,
(4-amino-3-nitrophényl)-4-bromophényl sulfoxyde,
(4-éthylamino-3-nitrophényl)-phényl sulfoxyde,

(4-sec-butylamino-3-nitrophényl)-phényl sulfoxyde,
1-(4-bromophényl)-4-(4-amino-3-nitrophénylsulfinyl)-
benzène.

5 7. Une composition pharmaceutique, qui comprend comme
ingrédient actif au moins un composé de formule (I), où
R, R¹ et R² sont tels que définis dans la revendication 1,
en association avec des véhicules pharmaceutiques et/ou
des excipients.

10 8. Une composition pesticide, qui comprend comme
ingrédient actif au moins un composé de formule (I), où
R, R¹ et R² sont tels que définis dans la revendication 1,
en association avec des véhicules classiques et éventuel-
lement d'autres additifs.

15 9. Une composition pesticide selon la revendication 8,
caractérisée en ce qu'elle comprend l'ingrédient actif à
raison de 0,1 à 95 % en poids.

20 10. Un procédé pour traiter des mammifères, y compris
des être humains, caractérisé par l'administration d'une
quantité thérapeutiquement active d'un composé de formule
(I), où R, R¹ et R² sont tels que définis dans la
revendication 1.