

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 560 189

②1 N° d'enregistrement national :

84 02831

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 C 121/75; A 01 N 53/00; A 23 K 1/16;
A 61 K 31/275, 31/44; C 07 D 213/64.

①2

DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION À UN BREVET D'INVENTION

A2

②2 Date de dépôt : 24 février 1984.

③0 Priorité :

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 : 1^{re} addition au brevet 80 21017 pris le 1^{er} oc-
tobre 1980.

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme ré-
gie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés
commerciales. — FR.

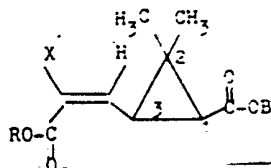
⑦2 Inventeur(s) : Jacques Martel, Jean Tessier et André
Teche.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Pierre Douetteau, Roussel-Uclaf.

⑤4 Esters d'acide cyclopropane carboxyliques apparentés à l'acide pyréthrique, leur procédé de préparation et leur application à la lutte contre les parasites.

⑤7 Le présent certificat d'addition a pour objet d'illustrer par de nouveaux exemples, la formule générale I du brevet principal, ainsi que d'apporter de nouveaux exemples apparentés à la formule I et répondant à la formule I_A :



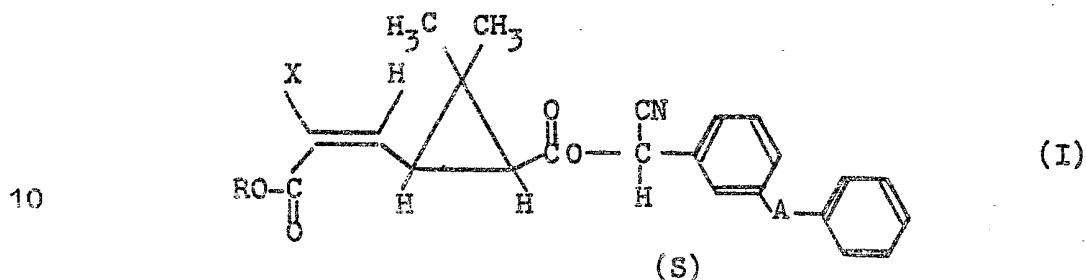
dans laquelle R représente *ou bien* un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé éventuellement substitué, *ou bien* un groupement aryle éventuellement substitué, *ou bien* un radical hétérocyclique éventuellement substitué, B représente *ou bien* un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, *ou bien* le reste d'un alcool utilisé dans la synthèse des esters de la série pyréthriinoïde et X représente un atome d'halogène, la double liaison éthylénique ayant la géométrie Z ou E.

Le présent certificat d'addition a également pour objet les compositions pesticides renfermant les produits ci-dessus.

FR 2 560 189 - A2

D

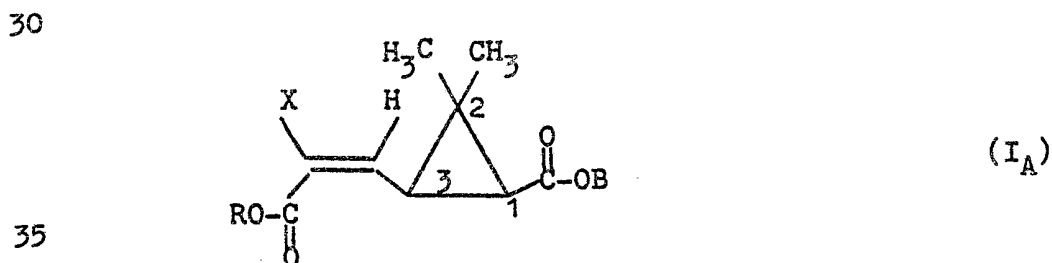
Dans sa demande de brevet français n° 2491060, déposée le 1er Octobre 1980, intitulée : "Esters d'acides cyclopropane carboxyliques apparentés à l'acide pyréthrique, leur procédé de préparation et leur application à la lutte contre les parasites", la société demanderesse a décrit et revendiqué
5 les composés de formule (I):



dans laquelle A représente un atome d'oxygène, un groupement méthylène,
15 un groupement carbonyle, un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement sulfone, R représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, la double liaison éthylénique ayant la géométrie (E) ou (Z) et le cycle cyclopropanique substitué pouvant être sous toutes ses
20 formes stéréoisomères ou sous forme de mélange de ces stéréoisomères.

Dans sa demande de brevet principal, la société demanderesse a décrit et revendiqué également un procédé de préparation des composés de formule (I), ainsi que l'application des dits composés à la lutte contre les parasites.

25 Dans sa demande de premier certificat d'addition déposée le 22 Novembre 1982 sous le n° 8219516, la société demanderesse a décrit et revendiqué de nouveaux produits chimiques illustrant la formule générale (I) de la demande de brevet principal, ou apparentés à cette formule, et répondant à la formule (I_A) :



dans laquelle R représente ou bien un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels,

identiques ou différents, ou bien un groupement aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels identiques ou différents, ou bien un radical hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, 5 identiques ou différents, B représente ou bien un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, ou bien le reste d'un alcool utilisé dans la synthèse des esters de la série pyréthriinoïde et X représente un atome d'halogène, la double liaison éthylénique ayant la géométrie (Z) ou (E).

10 Dans sa demande de premier certificat d'addition, la société demanderesse a également décrit et revendiqué l'application des composés concernés à la lutte contre les parasites.

La présente demande de deuxième certificat d'addition a pour objet les composés illustrant la formule (I) de la demande de brevet français 2491060 15 ou apparentés à celle-ci et répondant à la formule (I_A) définie ci-dessus, dont les noms suivent :

- le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3-(2-fluoro 3-oxo 3-éthoxy prop-1-ényl) cyclopropane carboxylate de /(6-phénoxy) 2-pyridyl/ méthyle ;
- le (1R, cis Z) 2,2-diméthyl 3-(2-fluoro 3-oxo 3-éthoxy prop-1-ényl) 20 cyclopropane carboxylate de /(6-phénoxy) 2-pyridyl/ méthyle ;
- le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3-(2-fluoro 3-oxo 3-butoxy prop-1-ényl) cyclopropane carboxylate de /(S) cyano 3-phénoxy 4-fluoro) phényl méthyle/ ;
- le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3-(2-fluoro 3-oxo 3-propoxy prop-1-ényl) cyclopropane carboxylate de /(S) cyano /(3-phénoxy 4-fluoro) phényl/ 25 méthyle ;
- le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3-(2-fluoro 3-oxo 3-butoxy prop-1-ényl) cyclopropane carboxylate de /(S) α-cyano 3-(phénoxy phényl) méthyle/ .

Les composés de l'invention présentent de remarquables propriétés notamment insecticides et acaricides.

30 L'invention a donc également pour objet l'application des composés nommés ci-dessus à la lutte contre les parasites des végétaux, les parasites des locaux et les parasites des animaux à sang chaud.

Ainsi les composés de l'invention peuvent être utilisés pour lutter contre les insectes ou les acariens parasites des végétaux, dans le domaine 35 agricole ou domestique.

Ils peuvent également être utilisés pour lutter contre les parasites, tels que insectes et acariens des animaux à sang chaud.

L'invention a donc pour objet les compositions destinées à la lutte contre les parasites des végétaux, les parasites des locaux et les 40 parasites des animaux à sang chaud, caractérisées en ce qu'elles renferment

au moins l'un des produits de l'invention.

L'invention a notamment pour objet les compositions insecticides, caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif, au moins l'un des produits nommés ci-dessus, ainsi que les compositions acaricides ou
5 nématocides, caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif, au moins un des produits définis ci-dessus.

L'invention a également pour objet les compositions destinées à la lutte contre les parasites des animaux à sang chaud et notamment les tiques, les poux, et les gales, caractérisées en ce qu'elles renferment
10 comme principe actif au moins un produit nommé ci-dessus.

L'invention a encore pour objet les compositions destinées à l'alimentation animale, caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif, un au moins des produits de l'invention associé à un aliment pour animal.

15 Les compositions de l'invention sont préparées selon les procédés usuels de l'industrie agrochimique, ou de l'industrie vétérinaire ou de l'industrie des produits destinés à la nutrition animale.

Dans les compositions destinées à l'usage agrochimique et domestique, la ou les matières actives peuvent être additionnées éventuellement d'un ou
20 plusieurs autres agents pesticides. Ces compositions peuvent se présenter sous forme de poudres, granulés, suspensions, émulsions, solutions, solutions pour aérosols, bandes combustibles, appâts ou autres préparations employées classiquement pour l'utilisation de ce genre de composés.

Outre le principe actif, ces compositions contiennent, en général, un
25 véhicule et/ou un agent tensio-actif, non ionique, assurant, en outre, une dispersion uniforme des substances constitutives du mélange. Le véhicule utilisé peut être un liquide, tel que l'eau, l'alcool, les hydrocarbures ou autres solvants organiques, une huile minérale, animale ou végétale, une poudre telle que le talc, les argiles, les silicates, le kieselgühr ou un
30 solide combustible, tel que la poudre de tabu (ou marc de pyrèthre).

Les compositions insecticides selon l'invention contiennent de préférence de 0,005 % à 10 % en poids de matière active.

Comme les compositions insecticides selon l'invention, les compositions acaricides et nématocides peuvent être additionnées éventuellement d'un ou
35 plusieurs autres agents pesticides. Les compositions acaricides et nématocides peuvent se présenter notamment sous forme de poudres, granulés, suspensions, émulsions, solutions.

Pour l'usage acaricide, on utilise de préférence des poudres mouillables, pour pulvérisation foliaire contenant de 1 à 80 pour cent en
40 poids de principe actif, ou des liquides pour pulvérisation foliaire

contenant de 1 à 500 g/l de principe actif. On peut également employer des poudres pour poudrage foliaire contenant de 0,05 à 3 % de matière active.

Pour l'usage nématicide, on utilise de préférence des liquides pour traitement des sols contenant de 300 à 500 g/l de principe actif.

5 Les composés acaricides et nématicides selon l'invention sont utilisés, de préférence à des doses comprises entre 1 et 100 g de matière active à l'hectare.

Pour exalter l'activité biologique des produits de l'invention, on peut les additionner à des synergistes classiques utilisés en pareil cas tel que
10 le 1-(2,5,8-trioxadodecyl) 2-propyl 4,5-méthylènedioxy benzène (ou butoxyde de pipéronyle) ou la N-(2-éthyl heptyl) bicyclo/2,2-1/-5-heptène-2,3-dicarboximide, ou le pipéronyl-bis-2-(2'-n-butoxy éthoxy) éthyl-acétal (ou tropital).

Lorsqu'il s'agit de lutter contre les acariens parasites des animaux,
15 on incorpore très souvent les produits de l'invention dans des compositions alimentaires en association avec un mélange nutritif adapté à l'alimentation animale. Le mélange nutritiel peut varier selon l'espèce animale, il peut renfermer des céréales, des sucres et des grains, des tourteaux de soja, d'arachide et de tournesol, des farines d'origine
20 animale, par exemple des farines de poissons, des acides aminés de synthèse, des sels minéraux, des vitamines et des antioxydants.

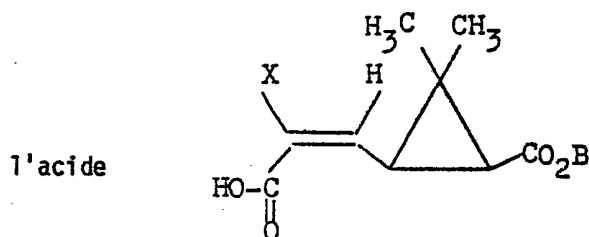
L'invention a donc pour objet les compositions alimentaires définies ci-dessus.

Lorsqu'il s'agit de lutter contre les parasites des animaux à sang
25 chaud, les produits de l'invention peuvent être administrés par voie externe, par vaporisation, par bain ou badigeonnage.

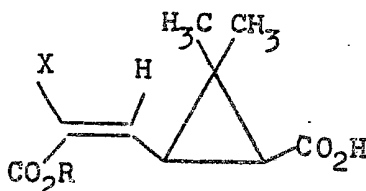
Les produits de l'invention à usage vétérinaire peuvent être également administrés par badigeonnage de l'épine dorsale selon la méthode dite méthode "pour-on".

30 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon des procédés connus, décrits, notamment dans la demande de brevet principal ainsi que dans la demande de brevet européen 0050534, qui consistent à estérifier au stade final, soit

35



soit l'acide



5

pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10 EXEMPLE 1 : le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3(2-fluoro 3-éthoxy 3-oxo prop-1-ényl cyclopropane carboxylate de /6-phénoxy 2-pyridyl/ méthyle et l'isomère Z correspondant.

Dans un mélange de 4,6 g d'acide (1R, cis E, Z) 2,2-diméthyl 3(2-fluoro 3-éthoxy 3-oxo propényl/ cyclopropane carboxylique (isomère E : 4/5 ;
 15 isomère Z : 1/5), de 4,07 g d'alcool 6-phénoxy 2-pyridyl méthylique et de 100 cm³ de dichlorométhane, on introduit à +5°C un mélange de 4,12 g de dicyclo hexyl carbodiimide, de 0,15 g de 4-diméthyl amino pyridine et de 50 cm³ de dichloro méthane, agite à 20°C pendant 3 heures et 30 minutes,
 20 élimine par filtration les cristaux formés, concentre les liqueurs mères à sec, purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (8/2), chromatographie une deuxième fois en éluant avec un mélange d'hexane et d'éther isopropylique (7/3) et obtient 4,49 g d'isomère ΔE $[\alpha]_D^{+42}$ (c=1,5%, chloroforme) et 0,7 g d'isomère ΔZ $[\alpha]_D^{-16}$ (c=1,5%, chloroforme).

25 EXEMPLE 2 : le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3(2-fluoro 3-oxo 3-butoxy prop-1-ényl/ cyclopropane carboxylate de /S cyano 3-phénoxy 4-fluoro) phényl méthyle/.

Dans un mélange de 1,85 g de (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3(2-fluoro 3-oxo 3-hydroxy propényl/ cyclopropane carboxylate de (S) cyano (3-phénoxy 4-
 30 fluoro) phényl méthyle, de 20 cm³ de chlorure de méthylène, de 2 cm³ de n-butanol, on introduit à +5°C, 50 mg de 4-diméthylamino pyridine, une solution de 1 g de dicyclo hexyl carbodiimide dans 3 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 45 minutes à 20°C, ajoute un mélange de 1 cm³ d'éthanol et de 1 cm³ d'acide acétique, filtre, concentre à sec par
 35 distillation sous pression réduite, ajoute 5 cm³ d'éther isopropylique, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (9/1) et obtient 1,3 g de produit recherché F=53°C $[\alpha]_D^{+48}$ (c=1%, chloroforme).

EXEMPLE 3 : le(1R, cis E) 2,2-diméthyl 3/2-fluoro 3-oxo 3-propoxy prop-1-ényl/ cyclopropane carboxylate de /S cyano /(3-phénoxy 4-fluoro) phényl/ méthyle.

De manière analogue à celle de l'exemple 2, en utilisant le n-propanol
5 au lieu de n-butanol, on obtient le produit recherché $F=72^{\circ}\text{C}$ $\alpha_D^{20}=+55,5^{\circ}$
($c=0,5\%$, chloroforme).

EXEMPLE 4 : le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3/2-fluoro 3-oxo 3-butoxy prop-1-ényl/ cyclopropane carboxylate de /(S) cyano 3-(phénoxy phényl) méthyle/.

De façon analogue à celle de l'exemple 2, en remplaçant le (1R, cis E)
10 2,2-diméthyl 3/2-fluoro 3-oxo 3-hydroxy propényl/ cyclopropane carboxylate
de (S)cyano (3-phénoxy 4-fluoro) phényl méthyle par le (1R, cis E) 2,2-
diméthyl 3/2-fluoro 3-oxo 3-hydroxy propényl/ cyclopropane carboxylate de
(S)-cyano 3-phénoxy phényl méthyle, on obtient le produit recherché.
 $\alpha_D^{20}=+47,5^{\circ}$ ($c=1\%$, chloroforme).

15 EXEMPLE 5 : Préparation d'un concentré soluble.

On mélange d'une façon homogène :

- produit de l'exemple 1 (isomère E).....	0,25	g
- butoxyde de pipéronyle.....	1	g
- tween 80.....	0,25	g
20 - topanol A.....	0,1	g
- eau.....	98,4	g

EXEMPLE 6 : Préparation d'un concentré émulsifiable.

On mélange d'une façon homogène :

- produit de l'exemple 1 (isomère E).....	0,015	g
25 - butoxyde de pipéronyle.....	0,5	g
- topanol A.....	0,1	g
- tween 80.....	3,5	g
- xylène.....	95,885	g

EXEMPLE 7 : Préparation d'un concentré émulsifiable.

30 On effectue un mélange homogène de :

- produit de l'exemple 2.....	1,5	g
- tween 80.....	20	g
- topanol A.....	0,1	g
- xylène.....	78,4	g

35 EXEMPLE 8 : Préparation d'une composition fumigène.

On mélange d'une façon homogène :

- produit de l'exemple 4.....	0,25	g
- poudre de tabu.....	25	g
- poudre de feuille de cèdre.....	40	g
40 - poudre de bois de pin.....	33,75	g

- vert brillant..... 0,5 g
 - paranitro phénol..... 0,5 g

ETUDE BIOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'ADDITION

A) Etude de l'effet d'abattage sur mouche domestique.

- 5 Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles âgées de 4 jours. On opère par pulvérisation directe à la concentration de 0,25 g/l en chambre de Kearns et March en utilisant comme solvant un mélange d'acétone (5 %) et d'Isopar L (solvant pétrolier) (quantité de solvant utilisée: 2 ml en une seconde). On utilise 50 insectes par traitement. On effectue les
 10 contrôles toutes les minutes jusqu'à 10 minutes, puis à 15 minutes et l'on détermine le KT 50 par les méthodes habituelles.

	<u>COMPOSES</u>	<u>KT 50 EN MN</u>
15	exemple 1 (isomère E)	0,95
	exemple 1 (isomère Z)	4,36
	exemple 3	4,2

B) Etude de l'effet létal sur mouche domestique.

- 20 Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles âgées de 4 à 5 jours. On opère par application topique de 1 µl de solution acétonique sur le thorax dorsal des insectes à l'aide du micro-manipulateur d'Arnold. On utilise 50 individus par traitement. On effectue le contrôle de mortalité vingt-quatre heures après traitement.
- 25 Les résultats obtenus exprimés en DL 50 ou dose (en nanogrammes par individu) nécessaire pour tuer 50 % des insectes, sont les suivants :

	<u>COMPOSES</u>	<u>DL 50 EN NG/INSECTE</u>
30	de l'exemple 2	0,99
	de l'exemple 3	0,39
	de l'exemple 4	1,17

C) Etude de l'effet létal sur larves de Spodoptera Littoralis.

- 35 Les essais sont effectués par application topique d'une solution acétonique à l'aide du micro-manipulateur d'Arnold sur le thorax dorsal des larves. On utilise 15 larves par dose de produit à tester. Les larves utilisées sont des larves du quatrième stade larvaire, c'est-à-dire âgées d'environ 10 jours lorsqu'elles sont élevées à 24°C et 65 % d'humidité
 40 relative. Après traitement, les individus sont placés sur un milieu

nutritif artificiel.

On effectue le contrôle des mortalités 48 heures après traitement.

Les résultats expérimentaux obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

5	<u>COMPOSES</u>	<u>DL 50 EN NG/INSECTE</u>
	de l'exemple 1 (isomère E)	2,07
	de l'exemple 3	2,28

10 D) Etude de l'effet létal sur Aphis Cracivora.

On utilise des adultes de 7 jours et l'on emploie 10 Aphis par concentration utilisée. On utilise une méthode de contact-injection. On effectue le traitement au pistolet de Fisher, d'une feuille de fève que l'on dépose, dans une boîte de Pétri en matière plastique, sur une rondelle
 15 de papier humidifiée. Le traitement est effectué à l'aide de 2 ml de solution acétonique de produit à tester (1 ml par face de feuille). L'infestation par insecte est effectuée après séchage de la feuille. On maintient les insectes en contact avec la feuille pendant une heure. On place les insectes sur des feuilles non traitées et contrôle la mortalité
 20 au bout de 24 heures.

Les résultats expérimentaux obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

25	<u>COMPOSES</u>	<u>DL 50 EN NG/INSECTE</u>
	de l'exemple 1 (isomère E)	4,2
	de l'exemple 2	0,82
	de l'exemple 3	1,52
	de l'exemple 4	3,68

30 E) Etude acaricide des composés de l'invention.

On utilise des plants de haricot comportant 2 feuilles infestées de 25 femelles de Tetranychus Urticae par feuille et mis sous bonette aérée sous plafond lumineux en lumière constante.

Les plants sont traités au pistolet Fisher : 4 ml de solution à tester,
 35 renfermant le pyrèthrinolide, par plant d'un mélange à volume égal d'eau et d'acétone. On laisse sécher pendant 12 heures puis on procède à l'infestation. Les contrôles de mortalité sont effectués 80 heures après. On détermine la CL 50 en mg/hl, c'est-à-dire la concentration pour laquelle on obtient 50 % de mortalité.

40 Les résultats expérimentaux obtenus sont résumés dans le tableau

suivant :

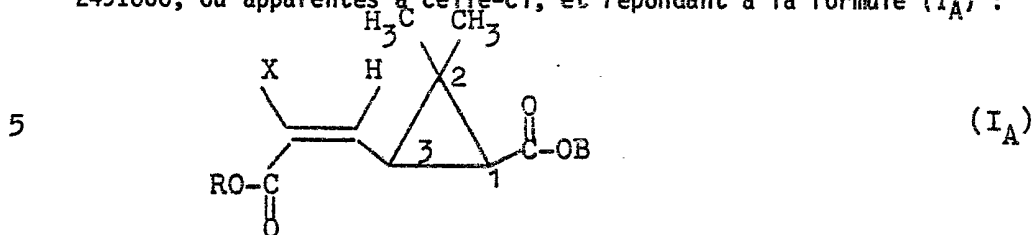
	<u>COMPOSES</u>	<u>CL 50 EN MG/HL</u>
5	de l'exemple 2	1981
	de l'exemple 3	1122

F) Conclusion.

Les composés de l'addition sont doués d'une intéressante activité
10 biologique.

REVENDEICATIONS

1) Les composés illustrant la formule (I) de la demande de brevet français 2491060, ou apparentés à celle-ci, et répondant à la formule (I_A) :



dans laquelle R représente ou bien un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, identiques ou différents, ou bien un groupement aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, identiques ou différents, ou bien un radical hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, identiques ou différents, B représente ou bien un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone ou bien le reste d'un alcool utilisé dans la synthèse des esters de la série pyrétrinoïde et X représente un atome d'halogène, la double liaison éthylénique ayant la géométrie (Z) ou (E) dont les noms suivent :

- 20 - le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3-(2-fluoro 3-oxo 3-éthoxy prop-1-ényl) cyclopropane carboxylate de /(6-phénoxy)2-pyridyl/ méthyle ;
 - le (1R, cis Z) 2,2-diméthyl 3-(2-fluoro 3-oxo 3-éthoxy prop-1-ényl) cyclopropane carboxylate de /(6-phénoxy) 2-pyridyl/ méthyle ;
 - le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3/(2-fluoro 3-oxo 3-butoxy prop-1-ényl) cyclopropane carboxylate de /(S) cyano 3-phénoxy 4-fluoro) phényl méthyle/ ;
 25 - le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3/2-fluoro 3-oxo 3-propoxy prop-1-ényl/ cyclopropane carboxylate de /(S) cyano /(3-phénoxy 4-fluoro) phényl/ méthyle ;
 - le (1R, cis E) 2,2-diméthyl 3/2-fluoro 3-oxo 3-butoxy prop-1-ényl/ cyclopropane carboxylate de /(S) -cyano 3-(phénoxy phényl) méthyle/ .

2) Application des composés tels que définis à la revendication 1, à la lutte contre les parasites des végétaux, les parasites des locaux, et les parasites des animaux à sang chaud.

3) Les compositions pesticides destinées à la lutte contre les parasites des végétaux, les parasites des locaux et les parasites des animaux à sang chaud caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif au moins un composé défini à la revendication 1.

4) Les compositions insecticides renfermant comme principe actif au moins

- l'un des produits définis à la revendication 1.
- 5) Les compositions acaricides destinées à la lutte contre les acariens parasites des végétaux, caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif au moins l'un des produits définis à la revendication 1.
- 5 6) Les compositions destinées à la lutte contre les parasites des animaux à sang chaud, caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif au moins l'un des produits définis à la revendication 1.
- 7) Les compositions destinées à l'alimentation animale renfermant comme principe actif au moins l'un des produits définis à la revendication 1,
- 10 associé à un aliment pour animal.