

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 14347

⑮ Nouveaux agents fongicides et bactéricides à base d'halogénoacétamides.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.³). A 01 N 37/18; C 07 C 103/37.

⑰ Date de dépôt..... 27 juin 1980.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée : *EUA, 2 juillet 1979, n° 053,939; 25 octobre 1979, n° 088,552.*

㉒ Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 4 du 23-1-1981.

㉓ Déposant : Société dite : SANDOZ SA, Société par actions, résidant en Suisse.

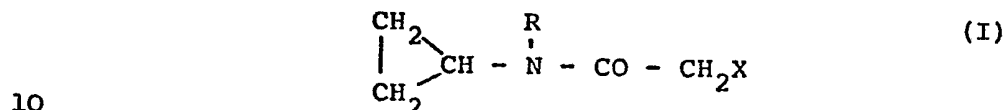
㉔ Invention de : James Richard Wareing.

㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Laboratoires Sandoz SARL,
14, bd Richelieu, BP 313, 92506 Rueil-Malmaison Cedex.

La présente invention a pour objet l'application d'halogénoacétamides comme agents fongicides et bactéricides.

L'invention concerne plus particulièrement
5 l'application, comme agents fongicides et bactéricides, des halogénoacétamides répondant à la formule I



dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et

X représente un atome de chlore ou de brome,

15 X devant représenter un atome de brome lorsque R signifie un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

L'invention concerne également un procédé pour prévenir ou combattre les champignons et bactéries phytopathogènes, procédé selon lequel on applique sur les
20 champignons ou les bactéries ou sur le lieu où ils de trouvent, une quantité fongicide ou bactéricide efficace d'un composé de formule I tel que défini ci-dessus.

Le procédé de l'invention est particulièrement indiqué pour prévenir ou combattre les champignons et les
25 bactéries sur les plantes, les semences ou le sol.

Par "sol" on entend un milieu de croissance conventionnel, naturel ou artificiel.

La quantité de composés de formule I à appliquer
30 dépend de divers facteurs tels que le lieu à traiter, par exemple s'il s'agit d'une plante, du sol ou des semences, l'espèce de champignon ou de bactérie, le mode d'application, par exemple par pulvérisation sur les feuilles ou par traitement du sol ou des semences, le
35 moment de l'application, c'est-à-dire si le traitement est préventif ou curatif, le composé utilisé etc... D'une

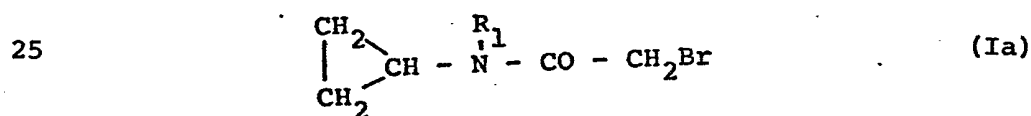
manière générale, on obtient de bons résultats lorsqu'on traite les plantes ou le sol à raison d'une dose comprise entre environ 0,1 et 10, de préférence entre 0,2 et 5 kg de substance active par hectare. On peut, si on le désire, répéter le traitement par exemple à des intervalles de 8 à 30 jours. Lorsqu'on utilise les composés de l'invention pour traiter les semences, il convient d'appliquer la substance active à raison d'environ 0,05 à 0,5, de préférence environ 0,1 à 0,3 g/kg de semences.

Lorsque dans les composés de formule I R représente un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, il s'agit d'un groupe alkyle ramifié, par exemple un groupe sec.-butyle, ou linéaire, par exemple un groupe méthyle, n-propyle ou n-butyle, en particulier un groupe n-propyle.

Lorsque X représente un atome de brome, R signifie de préférence un atome d'hydrogène.

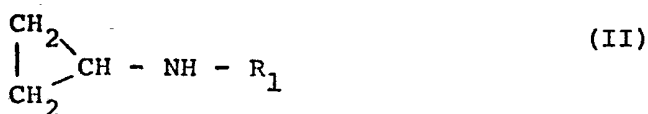
Les composés particulièrement préférés comme agents fongicides et bactéricides sont le 2-bromo-N-cyclopropyl-acétamide et le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-propyl-acétamide.

Les composés de formule Ia



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire contenant de 2 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkyle ramifié contenant 4 atomes de carbone, sont nouveaux; ils font partie de la présente invention ainsi que leur procédé de préparation.

Pour préparer les composés de formule Ia, on fait réagir un composé de formule II



5

dans laquelle R_1 a la signification déjà donnée, avec du bromure de 2-bromoacétyle.

La réaction peut être effectuée selon les méthodes habituellement utilisées pour la préparation d'halogénoacétamides. On peut opérer par exemple dans un milieu organique inerte, de préférence en présence d'un agent accepteur d'acides, par exemple une trialkylamine telle que la triéthylamine.

La préparation du composé de formule Ia dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, c'est-à-dire le 2-bromo-N-cyclopropyl-acétamide, est effectuée de préférence à basse température, par exemple à une température comprise entre environ -10 et $+5^\circ$, de préférence à environ 0° .

Pour préparer les composés de formule Ia dans laquelle R_1 est différent de l'hydrogène, on opère de préférence à une température modérée, par exemple à une température comprise entre environ 15° et 35° , en particulier entre environ 20 et 25° .

La réaction est effectuée de préférence sous des conditions anhydres. Comme milieu organique inerte approprié, on peut utiliser un hydrocarbure halogéné tel que le chlorure de méthylène ou, lorsque les produits de départ mis en jeu ou l'agent accepteur d'acides sont liquides à la température de réaction, un excès de ces produits.

Les composés de formule Ia ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles.

Les composés de formule I autres que les composés de formule Ia, sont des produits intermédiaires connus,

utilisés pour la préparation de produits pharmaceutiques (voir brevet américain n° 3 532 749).

Les composés de formule II ainsi que le bromure de 2-bromo-acétyle sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues utilisées pour la préparation de produits analogues.

Les composés de formule I sont particulièrement indiqués pour combattre les champignons du genre *Fusarium* spp., comme par exemple

- 10 *F. oxysporum* f.sp.lycopersici dans les cultures de tomates,
F.oxysporum f.sp.vasinfestum dans le coton,
F.oxysporum f.sp.cubense dans les plantations de bananiers,
F.solani dans les légumes,
F.culmorum dans les céréales,
- 15 *F.graminearum* dans les céréales,
Verticillium spp., par exemple *V.albo-atrum* dans un grand nombre de cultures telles que le coton, le houblon, la luzerne et les solanacées; *V.theobromae* dans les plantations de bananiers,
- 20 *Colletotrichum* spp., par exemple *C.lindemuthianum* dans les haricots,
Phytophthora spp., comme par exemple *Ph.cactorum*,
Ph.parasitica, et
Ph.cinnamomi dans les plantes sensibles,
- 25 *Pythium* spp., par exemple *P.aphanidermatum* dans les betteraves à sucre,
Thielaviopsis basicola dans un grand nombre de cultures,
Stereum spp., par exemple *Stereum purpureum* dans les arbres fruitiers (à pépins ou à noyaux),
- 30 de l'ordre des Ustilaginales, par exemple *U.maydis* dans le maïs,
Venturia spp., par exemple *V.inaequalis* dans les pommes,
Phoma spp., par exemple *Ph.betae* dans les betteraves à sucre, et
- 35 *Pyricularia* spp., par exemple *P.oryzae* dans le riz.

Les bactéries contre lesquelles les composés

de formule I sont particulièrement efficaces, sont celles du genre

Xanthomonas spp., comme X.malvacearum dans le coton, X.pelargonii dans les Pelargonium et Pseudomonas spp.,
5 par exemple P.tomato dans les cultures de tomates, et P.syringae dans les plantes sensibles.

Les champignons et les bactéries des genres cités ci-dessus causent des dommages considérables en agriculture, par exemple dans les cultures de tomates,
10 de coton et de céréales ainsi qu'en arboriculture et dans les cultures de plantes ornementales. En outre, il est difficile de lutter à titre prophylactique ou de combattre ces champignons ou bactéries.

Les composés de formule I sont particulièrement
15 utiles pour combattre Fusarium, Phytophthora, Ustilaginales, Pythium, Colletotrichum, Stereum, Thielaviopsis, Verticillium, Phoma, Venturia, Pyricularia, Pseudomonas et Xanthomonas.

Pour leur application, les composés de formule
20 I peuvent être transformés selon des méthodes connues en une composition fongicide et bactéricide. De telles compositions comprenant un composé de formule I et un excipient inerte du point de vue fongicide ou bactéricide font également partie de l'invention.

25 D'une manière générale, les compositions de l'invention contiennent entre environ 0,01 et 90% en poids de produit actif, de préférence entre environ 0,1 et 60% en poids de produit actif. Elles peuvent se trouver sous forme de concentrés qui sont dilués avant l'utilisation
30 ou sous forme diluée prête à l'emploi. Comme formulations particulières, on peut citer les poudres mouillables, les concentrés émulsifiables, les poudres pour poudrage, les liquides pour pulvérisation, les granulés et les compositions à action retardée. Ces formulations peuvent
35 contenir, outre le composé de formule I, les supports solides, les diluants et/ou les adjuvants habituels en

agrochimie. Les concentrés émulsifiables contiennent généralement entre environ 10 et 70%, de préférence entre environ 20 et 60% en poids de substance active. Les compositions solides, plus précisément sous forme de particules, sont préférées.

Les compositions destinées à la pulvérisation comprennent un agent tensio-actif tel qu'un éther polyglycolique liquide, un alkylsulfate gras ou un ligninesulfonate.

Les compositions de l'invention peuvent contenir en outre d'autres agents fongicides, bactéricides ou d'autres produits actifs tels que des insecticides.

Les compositions fongicides concentrées contiennent généralement entre environ 2 et 80%, de préférence entre 5 et 70% en poids d'un composé de formule I. Les formes prêtes à l'emploi de ces compositions contiennent généralement entre environ 0,01 et 10% en poids d'un composé de formule I.

L'action fongicide et bactéricide des composés de formule I a été mise en évidence par des méthodes connues, par exemple comme décrit ci-dessous:

Essai A: essai in vivo sur *Fusarium oxysporum* f.sp. *lycopersici*

On cultive pendant 10 jours des tomates *Lycopersicon esculentum* cv. (Rheinland's Ruhm) dans des bacs contenant un mélange de tourbe et de sable. On infeste de la tourbe préalablement stérilisée à la vapeur, avec un inoculum de *Fusarium* puis on traite cette terre en mélangeant la substance à essayer de manière à obtenir des concentrations de 160, 40 et 10 ppm de substance par volume de terre. Après avoir rempli des pots en plastique de 6 cm de diamètre avec cette terre infestée, on y transplante les plants de tomates cultivés ci-dessus. On incube les plantes pendant 21 jours à 27° et sous une humidité relative de 60-70%. On détermine l'efficacité de la substance à essayer en comparant l'inhibition sur *Fusarium* observée sur la terre traitée avec des plantes

inoculées de la même manière mais non traitées.

On constate une nette activité fongicide en utilisant les composés des exemples 1 à 4, en particulier avec les composés des exemples 1 et 3.

- 5 On répète le même essai en infestant des plants de concombres avec *Pythium aphanidermatum* et des betteraves sucrières avec *Phoma betae* ; on obtient les mêmes résultats.

Essai B: essai in vitro sur *Ustilago maydis*

- 10 On incorpore différentes concentrations de substance à essayer dans des plaques d'agar-maltose de manière à obtenir des concentrations de 0,8 à 200 ppm de substance à essayer. On inocule ensuite ces plaques en y pulvérisant une suspension de spores de *U. maydis* ou
15 en plaçant au centre de la plaque un morceau d'agar contenant *U. maydis*. On incube ces plaques pendant 2 à 5 jours à la température ambiante. On détermine l'efficacité de la substance en comparant le développement du champignon observé sur les plaques traitées avec le résultat
20 obtenu sur les plaques non traitées.

On obtient un effet fongicide significatif lorsqu'on utilise, comme substance active, l'un des composés des exemples 1 à 4, en particulier les composés des exemples 1 et 3.

- 25 On obtient des résultats analogues lorsqu'on traite les champignons et bactéries suivants:

- Venturia inaequalis*, *Pyricularia oryzae*,
 Phytophthora cactorum, *Stereum purpureum*,
 Thielaviopsis basicola, *Verticilium albo-atrum*,
30 *Colletotrichum lindemuthianum*, *Pseudomonas*
 tomato et *Xanthomonas pelargonii*.

- Outre les supports et agents tensio-actifs, les compositions de l'invention peuvent contenir également des adjuvants particuliers, par exemple des agents de
35 stabilisation, des agents de désactivation (dans le cas des formulations solides sur des supports à surface active),

des agents ayant pour but d'améliorer l'adhérence sur les plantes, des inhibiteurs de corrosion, des agents anti-mousse et des colorants.

Les exemples de formulations suivants n'ont

5 bien entendu aucun caractère limitatif.

a) Granulé

On dissout 5 g d'un composé de formule I, par exemple le 2-bromo-N-cyclopropylacétamide ou le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-propyl-acétamide, dans 10 g d'un solvant
10 aromatique ayant de préférence un point d'ébullition compris entre 185 et 213°. On pulvérise ensuite selon des méthodes connues la solution sur 90 g de pierres ponce broyées et soigneusement tamisées (dimensions des grains 0,3-1 mm).

15 b) Concentré émulsifiable

On mélange 25 parties en poids d'un composé de formule I, par exemple le 2-bromo-N-cyclopropylacétamide ou le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-propyl-acétamide, avec
20 30 parties en poids d'un éther octaglycolique de l'iso-octylphénol et 45 parties en poids d'une fraction de pétrole ayant un point d'ébullition compris entre 210-280° ($D_{20} = 0,92$). Avant emploi, on dilue le concentré avec de l'eau jusqu'à la concentration voulue.

c) Poudre mouillable

25 On mélange 50 parties en poids d'un composé de formule I, par exemple le 2-bromo-N-cyclopropyl-acétamide ou le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-propyl-acétamide, avec 2 parties en poids de laurylsulfate de sodium, 3 parties en poids de ligninesulfonate de sodium et 45 parties en
30 poids de kaolinite. Avant emploi, ce mélange peut être dilué dans de l'eau jusqu'à la concentration voulue.

d) Poudre pour le traitement des semences

On mélange 45 parties en poids d'un composé de formule I, par exemple le 2-bromo-N-cyclopropyl-acétamide
35 ou le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-propyl-acétamide, avec 1,5 partie d'éther décaglycolique du dipentyl-phénol,

2 parties d'huile légère, 51 parties de talc finement divisé et 0,5 partie de colorant à la Rhodamine B. On broie ce mélange dans un broyeur Contraplex opérant à une vitesse de 10 000 tours/minute jusqu'à ce qu'on ait
5 atteint une granularité moyenne inférieure à 20 μ . La poudre ainsi obtenue présente une bonne adhérence et peut être utilisée pour le traitement des semences, par exemple par mélange avec les semences pendant 2 à 5 minutes dans un tambour tournant à faible vitesse.

10 Les agents fongicides et bactéricides peuvent également être incorporés dans les enduits destinés au traitement des blessures des plantes.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les
15 températures sont toutes indiquées en degrés Celsius. La température ambiante est comprise entre 20 et 30°, sauf indication contraire.

Exemple 1

2-bromo-N-cyclopropyl-acétamide

20 On mélange 6,92 ml (0,1 mole) de cyclopropylamine avec 13,9 ml (0,1 mole) de triéthylamine dans 250 ml de chlorure de méthylène et on refroidit le tout à 0°. Tout en maintenant la température à 0° à l'aide d'un bain de refroidissement, on ajoute goutte à goutte,
25 sous agitation et en l'espace de 45 minutes, une solution de 8,75 ml (0,1 mole) de bromure de 2-bromo-acétyle dans 50 ml de chlorure de méthylène. On laisse revenir le mélange à la température ambiante et on l'agite pendant encore 18 heures. On lave ensuite le mélange réactionnel
30 à deux reprises avec chaque fois 50 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on le lave à deux reprises avec chaque fois 50 ml d'une solution de chlorure de sodium, on le sèche sur sulfate de sodium anhydre, on le filtre et on l'évapore. On obtient ainsi
35 le composé du titre sous forme d'un produit solide brunâtre; il fond à 114-116° après cristallisation dans

un mélange 9:1 d'hexane et de chlorure de méthylène.

Exemple 2

2-chloro-N-cyclopropyl-acétamide

En procédant comme décrit à l'exemple 1, mais
5 en utilisant une quantité approximativement équivalente
de chlorure de 2-chloro-acétyle, on obtient le 2-chloro-
N-cyclopropylacétamide; il fond à 84-85°.

Exemple 3

2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-propylacétamide

10 Dans un ballon tricol équipé d'un agitateur,
d'un tube d'admission de gaz et d'une ampoule à brome,
on introduit 6 g (0,06 mole) de N-cyclopropyl-n-propyl-
amine et 6,12 g (8,6 ml; 0,06 mole) de triéthylamine dans
environ 150 ml de chlorure de méthylène. Sous atmosphère
15 d'azote sec on ajoute, à 20-25°, en l'espace de 40 minutes
et sous agitation, une solution de 12,3 g (5,3 ml; 0,06
mole) de bromure d' α -bromo-acétyle dans 20 ml de chlorure
de méthylène et on continue d'agiter pendant encore une
heure. On lave ensuite le mélange à 3 reprises avec chaque
20 fois 30 ml d'acide chlorhydrique à 10%, à trois reprises
avec chaque fois 30 ml d'une solution aqueuse à 10% de
bicarbonate de sodium puis à deux reprises avec chaque
fois 30 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium.
On sèche ensuite le mélange réactionnel sur sulfate de
25 magnésium anhydre et on élimine le solvant par évapora-
tion. On obtient ainsi le composé du titre que l'on
purifie par distillation à 100° sous 0,2 mm Hg dans un
tube à boules.

Spectre RMN (δ dans CDCl_2): 0,80 (m, 7H); 1,52 (m, 2H);
30 3,26 (t, 2H); 4,04 (s, 2H).

La N-cyclopropyl-n-propylamine, utilisée comme
produit de départ, peut être obtenue en faisant réagir la
cyclopropylamine avec le chlorure de propionyle et en
réduisant le N-cyclopropyl-propylamide ainsi obtenu
35 (F = 39-41°) au moyen du borane dans le tétrahydrofuranne.

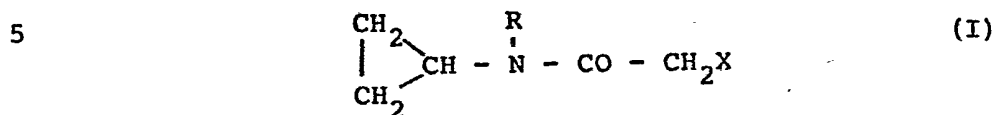
Exemple 4

En procédant comme décrit à l'exemple 3, mais en remplaçant la N-cyclopropyl-n-propylamine par une quantité approximativement équivalente de

- 5 a) N-cyclopropyl-méthylamine,
b) N-cyclopropyl-éthylamine,
c) N-cyclopropyl-n-butylamine, ou
d) N-cyclopropyl-sec.-butylamine,
on obtient respectivement les composés suivants:
- 10 a) le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-méthyl-acétamide,
b) le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-éthyl-acétamide,
c) le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-butyl-acétamide, et
d) le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-sec.-butyl-acétamide.
- Spectre RMN (δ dans CDCl_2): 4,13 (s, 2H); 3,20 (d, couplage
15 constant 1,16; 2H); 2,80 (m, 1H); 0,7-1,0 (d et m; 10H).

REVENDICATIONS

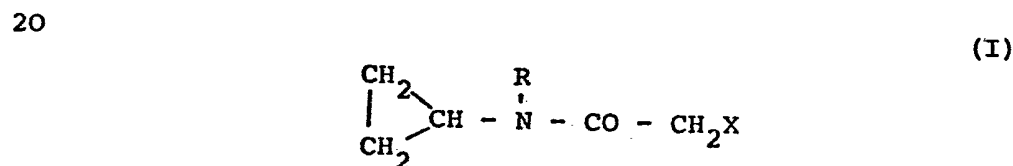
1.- L'application des halogénoacétamides
répondant à la formule I



dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
10 contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et
X représente un atome de chlore ou de brome,
X devant représenter un atome de brome lorsque R signifie
un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
comme agents fongicides et bactéricides.

15 2.- Un procédé pour prévenir ou combattre les
champignons et bactéries phytopathogènes, caractérisé en
ce qu'on applique sur les champignons, les bactéries ou
le lieu où ils se trouvent, une quantité fongicide ou
bactéricide efficace d'un halogénoacétamide de formule I



25 dans laquelle

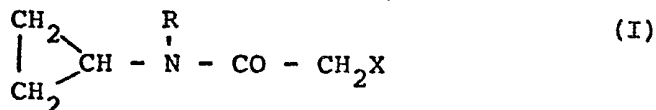
R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et
X représente un atome de chlore ou de brome,
X devant représenter un atome de brome lorsque R signifie
30 un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

3.- Un procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on applique l'halogénoacétamide de
formule I sur les plantes, les semences ou dans le sol. =

35 4.- Un procédé selon l'une quelconque des
revendications 2 et 3, caractérisé en ce qu'on lutte à
titre préventif ou on combat les champignons *Phytophthora*,

Ustilaginales, Fusarium, Pythium, Stereum, Thielaviopsis, Phoma, Venturia, Pyricularia ou Verticillium.

- 5.- Un agent de prévention et de lutte contre les champignons et les bactéries phytopathogènes, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, un halogénoacétamide répondant à la formule I



10

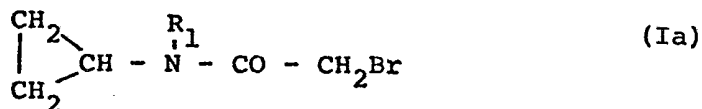
dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et

X représente un atome de chlore ou de brome,

- 15 X devant représenter un atome de brome lorsque R signifie un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

- 6.- Un agent de prévention et de lutte selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, un halogénoacétamide répondant à la formule Ia



25

dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire contenant de 2 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkyle ramifié contenant 4 atomes de carbone,.

- 7.- Un agent de prévention et de lutte selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, un halogénoacétamide choisi parmi le 2-chloro-N-cyclopropyl-acétamide, le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-méthyl-acétamide, le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-éthyl-acétamide, le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-butyl-acétamide et le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-sec.-butyl-

35

acétamide.

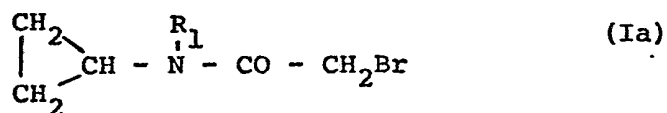
8.- Un agent de prévention et de lutte selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, le 2-bromo-N-cyclopropyl-acétamide.

9.- Un agent de prévention et de lutte selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, le 2-bromo-N-cyclopropyl-N-n-propyl-acétamide.

10.- Une composition destinée à la prévention et à la lutte contre les champignons et bactéries phytopathogènes, caractérisée en ce qu'elle contient la substance active spécifiée à l'une quelconque des revendications 5 à 9, en association avec des supports solides et/ou liquides.

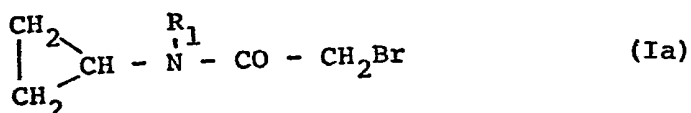
11.- Une composition selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,01 à 90% en poids de substance active spécifiée à l'une quelconque des revendications 5 à 9.

12.- Nouveaux halogénoacétamides, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ia



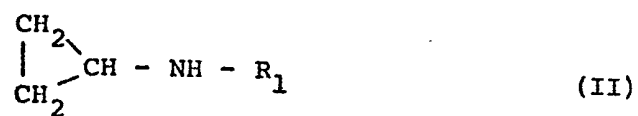
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire contenant de 2 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkyle ramifié contenant 4 atomes de carbone.

13.- Un procédé de préparation des halogénoacétamides de formule Ia



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire contenant de 2 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkyle ramifié contenant 4 atomes de carbone,

- 5 caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule II



10

dans laquelle R_1 a la signification déjà donnée, avec du bromure de 2-bromoacétyle.