



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 650 243 A5

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

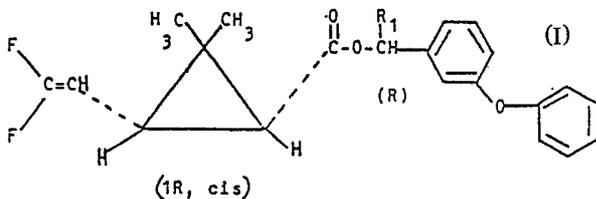
⑤① Int. Cl.4: C 07 C 69/743
A 61 K 31/215
A 01 N 53/00

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

<p>⑳ Numéro de la demande: 5177/81</p> <p>㉒ Date de dépôt: 11.08.1981</p> <p>㉓ Priorité(s): 12.08.1980 FR 80 17747</p> <p>㉔ Brevet délivré le: 15.07.1985</p> <p>㉕ Fascicule du brevet publié le: 15.07.1985</p>	<p>㉗ Titulaire(s): ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)</p> <p>㉘ Inventeur(s): Bonin, Werner, Kelkheim (DE) Teche, André, Paris (FR) Tessier, Jean, Vincennes (FR)</p> <p>㉙ Mandataire: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⑤④ Dérivés de l'acide (1R, cis) 2,2-diméthyl 3-(2,2-difluoroéthényl) cyclopropane carboxylique, leur procédé de préparation et leur utilisation à la lutte contre les acariens.

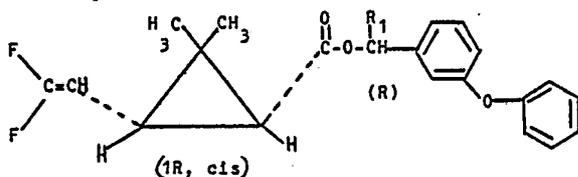
⑤⑦ On décrit de nouveaux composés de formule:



de configuration 1R, cis pour le cycle cyclopropanique et R pour le carbone benzylique, où R₁ est un radical alcoyle en C₁-C₅ ainsi que leur préparation, leur utilisation à la lutte contre les acariens ravageurs des végétaux et ectoparasites des animaux et les compositions correspondantes les renfermant.

REVENDECATIONS

1. Composés de formule (I):



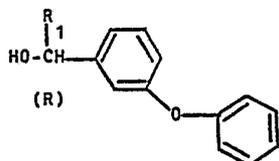
de configuration 1R, cis pour le cycle cyclopropanique et R pour le carbone benzylique, dans laquelle R₁ représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

2. Le (1R, cis)-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropanecarboxylate de (1R)-1-(3-phénoxyphényl)éthyle selon la revendication 1.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 comme médicaments.

4. Composés selon la revendication 2 comme médicaments.

5. Procédé de préparation des composés définis à l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide (1R, cis)-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylique, ou un de ses dérivés fonctionnels, avec un alcool de formule:



dans laquelle R₁ représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le carbone benzylique ayant la configuration R, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

6. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 ou 2 à la lutte contre les acariens ravageurs des végétaux et ectoparasites des animaux.

7. Compositions destinées à la lutte contre les acariens ravageurs des végétaux, renfermant comme principe actif au moins l'un des composés de formule (I) définis à l'une des revendications 1 ou 2.

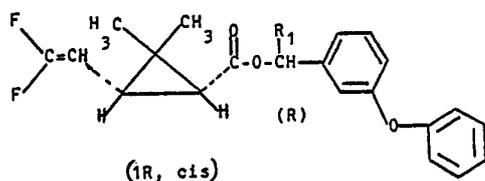
8. Compositions destinées à la lutte contre les acariens parasites des animaux, renfermant comme principe actif au moins l'un des composés de formule (I) définis à l'une des revendications 1 ou 2.

9. Compositions destinées à l'alimentation animale, renfermant comme principe actif au moins l'un des composés de formule (I) définis à l'une des revendications 1 ou 2.

10. Compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé défini à l'une des revendications 1 ou 2.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'acide (1R, cis)-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-carboxylique, leur procédé de préparation et leur utilisation à la lutte contre les acariens ravageurs des végétaux et ectoparasites des animaux.

L'invention a pour objet les composés de formule:



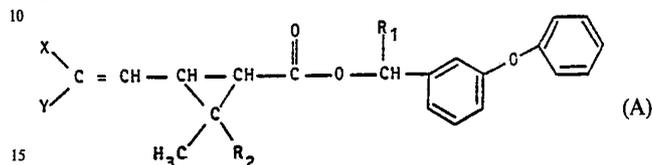
de configuration 1R, cis pour le cycle cyclopropanique et R pour le carbone benzylique, dans laquelle R₁ représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

2

R₁ peut représenter notamment le radical méthyle, éthyle, isopropyle, n-propyle, isobutyle, n-butyle ou n-pentyle.

L'invention a tout particulièrement pour objet les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et notamment le (1R, cis)-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropanecarboxylate de (1R)-1-(3-phénoxyphényl)éthyle.

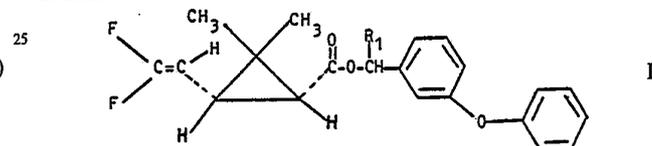
Les produits de formule I sont couverts par les formules générales de différents brevets, notamment du brevet français N° 2340925, qui décrit et revendique les composés de formule A:



dans laquelle X et Y peuvent représenter chacun un atome de fluor, R₂ peut représenter un radical méthyle et R₁ représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

Toutefois, ce brevet français N° 2340925 ne donne aucune indication sur la stéréochimie des composés obtenus.

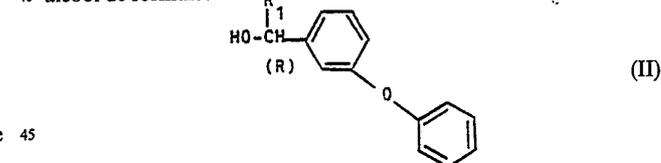
On vient de découvrir que certains produits répondant à la formule A, de stéréochimie bien particulière, à savoir les composés de formule I:



dans laquelle le cycle cyclopropanique a la configuration 1R, cis et le carbone benzylique la configuration R ont des propriétés antiacariennes remarquables qui permettent de les utiliser dans la lutte contre les acariens parasites des animaux et des végétaux.

Rien dans l'art antérieur ne suggérait que les produits de formule I présenteraient un tel degré d'activité.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide (1R, cis)-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylique, ou un de ses dérivés fonctionnels, avec un



dans laquelle R₁ représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le carbone benzylique ayant la configuration R, pour obtenir le composé de formule I correspondant.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, le dérivé fonctionnel d'acide utilisé est le chlorure d'acide.

La réaction d'estérification peut être réalisée selon d'autres procédés. On peut par exemple faire réagir l'acide (1R, cis)-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylique avec un alcool de formule II en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de diisopropylcarbodiimide.

L'invention a également pour objet l'utilisation des composés de formule I tels que définis ci-dessus à la lutte contre les acariens ravageurs des végétaux et ectoparasites des animaux.

C'est ainsi que l'invention a pour objet les compositions destinées à la lutte contre les acariens ravageurs des végétaux, renfermant comme principe actif au moins l'un des composés de formule I, ainsi que les compositions destinées à la lutte contre les acariens parasites des animaux, renfermant comme principe actif au moins l'un des composés de formule I.

Les composés de formule I peuvent être utilisés pour lutter contre les acariens ravageurs des végétaux, tels que les araignées rouges et jaunes des arbres fruitiers et de la vigne et les acariens ec-

toparasites des animaux, tels que les tiques notamment de l'espèce *Boophilus*, de l'espèce *Hyalomma*, de l'espèce *Amblyomma* et de l'espèce *Rhipicephalus*, ou pour lutter contre toutes sortes de gales et notamment la gale sarcoptique, la gale psoroptique et la gale chiroptique.

Lorsqu'il s'agit de lutter contre les acariens parasites des animaux, on peut incorporer les produits de l'invention dans des compositions alimentaires, en association avec un mélange nutritif adapté à l'alimentation animale. Le mélange nutritif 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 animale, par exemple des farines de poisson, des acides aminés de synthèse, des sels minéraux, des vitamines et des antioxydants.

L'invention a donc également pour objet les compositions destinées à l'alimentation animale, renfermant comme principe actif au moins l'un des composés de formule I.

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

Dans les compositions destinées à l'usage agrochimique, la ou les matières actives peuvent être additionnées éventuellement d'un ou 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.

Pour exalter l'activité biologique des produits de l'invention, on peut les additionner à des synergistes classiques utilisés en pareil cas, tel que le 1-(2,5,8-trioxadodécyl)-2-propyl-4,5-méthylènedioxybenzène (ou butoxyde de pipéronyle), le N-(2-éthylheptyl)-bicyclo[2,2-1]5-heptène-2,3-dicarboximide ou le pipéronyl-bis-(2'-n-butoxyéthoxy)éthylacétal (ou tropital).

Outre le principe actif, ces compositions contiennent, en général, un 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 tel que le talc, les argiles, les silicates, le kieselguhr ou un solide combustible, tel que la poudre de tabu ou le marc de pyrèthre.

Pour lutter contre les acariens ravageurs des végétaux, on utilise de préférence des poudres mouillables, pour pulvérisation foliaire, contenant de 1 à 80% 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.

Les compositions acaricides selon l'invention sont utilisées de préférence à des doses comprises entre 1 et 100 g de matière active à l'hectare.

On peut utiliser les produits de l'invention pour éliminer les acariens chez tous les animaux atteints par ces parasites, notamment chez les bovins, les ovins, la volaille et les animaux du foyer comme les chiens et les chats.

Les produits de l'invention présentent non seulement une excellente activité antiacarienne, mais également une excellente tolérance.

L'invention a donc pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I. L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicament, le produit de l'exemple 1.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques destinées à la lutte contre les acariens, renfermant comme principe actif les médicaments définis précédemment.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie externe, parentérale ou digestive. Elles peuvent être avantageusement additionnées d'un agent synergisant des pyrèthrinoïdes.

Les compositions destinées à la lutte contre les acariens parasites des animaux, telles que définies ci-dessus, peuvent être préparées selon les techniques usuelles.

Pour l'application locale, par exemple, on utilise des solutions émulsionnables dans l'eau, à diluer elles-mêmes dans l'eau au moment de l'emploi; elles renferment, en général de 1/500 à 1/5 en poids de principe actif et, de préférence, de 1/100 à 1/10, par exemple de 1/100 à 1/100. Ces solutions renferment le plus souvent une grande quantité d'agents synergisants des pyrèthrinoïdes, tels qu'indiqués précédemment; elles peuvent renfermer, par exemple, une quantité pondérale de butoxyde de pipéronyle comprise entre 2 et 20 fois celle du principe actif et, de préférence, entre 5 et 12 fois.

Ces solutions renferment, en général, également des émulsifiants comme ceux qui sont connus sous les désignations commerciales Tween et Span; on utilise, de préférence, des agents émulsifiants non ioniques, comme le Polysorbate 80 ou le Triton X 100 (marques de commerce). Ces agents émulsifiants ont pour rôle de favoriser le mouillage et la pénétration du principe actif dans les lésions de la peau. On utilise, de préférence, une quantité pondérale d'agents émulsifiants comprise entre 2 et 20 fois celle du principe actif, de préférence entre 5 et 10 fois.

Ces solutions peuvent renfermer aussi un agent antioxydant soluble dans les solvants organiques, comme l'acétate de tocophérol.

Le principe actif et les divers agents, par exemple les agents synergisants, émulsifiants et antioxydants, sont en général en solution dans un alcool comme l'alcool éthylique ou bien dans un mélange d'alcool éthylique et isopropylique ou bien dans un mélange d'alcool éthylique, d'alcool isopropylique ou d'acétate d'éthyle.

La posologie varie avec les animaux à traiter, les parasites qu'ils hébergent et la voie d'administration.

Pour l'usage par voie parentérale, on utilise de préférence des solutions, et on administre des doses de 0,5 à 10 mg de produit par kilo de poids d'animal à traiter. Dans la plupart des cas, on obtient d'excellents résultats avec des doses de 0,5 à 4 mg de produit par kilo de poids d'animal à traiter.

Pour l'usage par voie sous-cutanée ou intramusculaire, on utilise, par exemple, le produit en solution dans un excipient convenant à cet usage, tel qu'un mélange de benzoate de benzyle et d'huile d'arachide. Les solutions pour injections peuvent également contenir de l'acétate d' α -tocophérol et du butoxyde de pipéronyle.

Pour l'usage par voie orale, on peut utiliser des capsules, et on administre des doses de 0,5 mg à 25 mg de produit par kilo de poids d'animal à traiter. Comme indiqué précédemment, il peut être commode, pour l'usage vétérinaire, d'utiliser les composés selon l'invention en mélange avec les aliments composés équilibrés pour animaux. On pourra, par exemple, employer des aliments composés pour animaux qui renferment de 100 à 500 mg de matière active par kilo d'aliment. Ces aliments pourront également, selon l'invention, renfermer un agent synergisant.

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

Exemple 1:

1R, Cis-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylate de 1R-1-(3-phénoxyphényl)éthyle

Dans un mélange de 1,8 g de chlorure de l'acide 1R, cis-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylique, 30 cm³ de benzène et 1,94 g d'alcool α (R)-méthyl-3-phénoxybenzylique (préparé selon le procédé indiqué dans la demande de brevet français N° 2423488), on introduit goutte à goutte à 20°C un mélange de 3 cm³ de pyridine et 6 cm³ de benzène, agite pendant 2 h à 20°C, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, extrait à l'éther, réunit les extraits organiques, les lave à l'eau, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange cyclohexane/éther de pétrole (Eb. 30-75°C) (1/1) et obtient 2,3 g de 1R, cis-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylate de (1R)-1-(3-phénoxyphényl)éthyle.

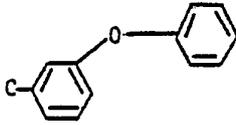
$[\alpha]_D = +108 \pm 5^\circ$ (c=0,1%, benzène)

Spectre IR (chloroforme)

Absorption à 1741 cm^{-1} attribuée à 

Absorption à 1720 cm^{-1} attribuée à $> \text{C}=\text{O}$

Absorptions à 1585 cm^{-1} , 1489 cm^{-1} attribuées à C



Spectre de RMN (deutérochloroforme)

Pics à 1,12-1,17 ppm attribués aux hydrogènes des méthyles géminés.

Pics à 1,45-1,56 ppm attribués aux hydrogènes du méthyle en α du méthaphénoxybenzyle.

Pics à 1,58-1,8 ppm attribués aux hydrogènes en position 1 et 3 du cyclopropyle.

Pics à 4,3-4,9 ppm attribués à l'hydrogène éthylénique.

Pics à 5,6-5,7-5,8-5,9 ppm attribués à l'hydrogène situé en α du méthaphénoxyphényle.

Pics à 6,75 ppm attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques.

Exemple 2:

1R, Cis-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylate de (1R)-1-(3-phénoxyphényl)propyle

Dans un mélange de 1,8 g de chlorure de l'acide 1R, cis-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylique, 30 cm³ de benzène et 1,92 g de 1R-(3-phénoxyphényl)propanol (préparé selon le procédé indiqué dans la demande de brevet français N° 2423488), on introduit une solution de 2 cm³ de pyridine et 2 cm³ de benzène, agite pendant 2 1/2 h, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase benzénique, extrait la phase aqueuse au benzène, réunit les phases organiques, les lave, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange benzène/éther de pétrole (Eb. = 30-75°C) (1/1) et obtient 2 g de 1R, cis-2,2-diméthyl-3-(2,2-difluoroéthényl)cyclopropane-1-carboxylate de (1R)-1-(3-phénoxyphényl)propyle.

$[\alpha]_D^{20} = +122,5 \pm 3,5^\circ$ (c = 0,5%, benzène)

Spectre de RMN (deutérochloroforme)

Pics à 0,75-0,86-0,98 ppm attribués aux hydrogènes du méthyle de l'éthyle.

Pics à 1,1-1,2 ppm attribués aux hydrogènes des méthyles géminés.

Pics de 1,6 à 2,0 ppm attribués aux hydrogènes du méthylène de l'éthyle.

Pics à 1,6-2,0 ppm attribués aux hydrogènes en position 1 et 2 du cyclopropyle.

Pics de 4,3 à 4,9 ppm attribués à l'hydrogène éthylénique.

Activité acaricide sur végétal du produit de l'exemple 1

Essai adulticide sur *Tetranychus urticae* (araignée jaune)

On utilise des plants de haricots comportant deux feuilles qui sont traitées au pistolet Fisher à différentes doses du produit à tester. Après séchage, ces plants sont infestés à raison de 25 femelles d'araignées jaunes de *Tetranychus urticae* par feuille et 50 individus par dose testée, puis maintenus à 22-23°C 60-65% HR (humidité relative) sous lumière artificielle permanente. Les dénombrements des acariens vivants et morts sont effectués 24, 48 et 72 h après traitement. Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de mortalité après 72 h. A la dose de 1,5 g/hl, l'efficacité insecticide du produit est de 100% après 72 h. A 1 g/hl, elle est de 98%, à 0,75 g/hl elle est encore de 96%.

Conclusion: Le produit de l'exemple 1 présente une activité acaricide remarquable sur *Tetranychus urticae*.

Essai adulticide sur *Panonychus ulmi* (araignée rouge)

On utilise des feuilles de pommier dont le pétiole trempe dans l'eau, traitées au pistolet Fisher à la dose de 5 g/hl du produit à tester. Après séchage de la pulvérisation, ces feuilles sont infestées à raison de 25 femelles de l'araignée rouge et 100 individus par dose testée, puis maintenues à 22-23°C, 78 ± 10% HR, sous lumière artificielle permanente. Les dénombrements des acariens vivants et morts sont effectués 24 h après traitement. Dans ces conditions, le produit testé présente une efficacité totale de 100% sur les acariens étudiés.

Conclusion: Le produit de l'exemple 1 présente une activité remarquable sur *Panonychus ulmi*.

Etude de l'activité acaricide du produit de l'exemple 1 chez les parasites des animaux

a) Etude de l'activité sur larve de *Boophilus microplus*:

La substance à tester est dissoute dans un mélange constitué de diméthylformamide, d'émulsifiants et d'Arcopal de façon à obtenir un concentré émulsifiant à 10%. On dilue ce concentré avec de l'eau pour obtenir des solutions de concentration souhaitée de 100, 10 et 1 ppm.

Au moyen d'une tour à pulvérisation, on pulvérise les différentes solutions ci-dessus sur des larves de tiques de bœufs des tropiques, de type *Boophilus microplus*, et on détermine après 24 h, par comptage des larves mortes et vivantes, le pourcentage de mortalité.

Les résultats sont les suivants:

Doses de produit de l'exemple 1 (ppm)	Mortalité (%)
100	100
10	100
1	100

Conclusion: Le produit de l'exemple 1 présente une activité remarquable.

b) Etude de l'activité sur l'inhibition de la reproduction de tiques *Boophilus microplus*:

On plonge des femelles de *Boophilus microplus* prêtes à pondre, pendant 5 min, dans les solutions préparées ci-dessus, puis on les porte dans une enceinte chauffée pour la ponte.

On détermine a) le pourcentage de tiques n'ayant pas pondu, b) la quantité d'œufs pondus en fonction d'un témoin, c) le pourcentage de larves ayant éclos.

On calcule, en fonction des chiffres obtenus, le pourcentage d'inhibition de la reproduction; 100% signifie que l'inhibition est totale et 0% que la reproduction est identique à celle obtenue avec les témoins. On obtient:

Doses (ppm) (produit de l'exemple 1)	Inhibition (%)
100	100
50	100
25	100
12,5	100
6,2	100
3,1	70
1,5	26
0,75	20
0,38	10
0,19	18

Conclusion: Le produit de l'exemple 1 présente une activité remarquable.

Exemples de compositions:

Exemple A: Préparation d'un concentré soluble

On effectue un mélange homogène de:

Produit de l'exemple 1
Butoxyde de pipéronyle
Tween 80
Topanol A
Eau

0,25 g
1 g
0,25 g
0,1 g¹⁰
98,4 g

Exemple B: Préparation d'un concentré émulsifiable

On mélange intimement:

Produit de l'exemple 1
Butoxyde de pipéronyle
Topanol A
Xylène
Tween 80

0,015 g¹⁵
0,5 g
0,1 g
95,885 g
3,5 g

Exemple C: Préparation d'une composition fumigène

Produit de l'exemple 1
Poudre de tabu
Poudre de feuille de cèdre
Poudre de bois de pin
Vert brillant
p-Nitrophénol

0,25 g
25 g
40 g
33,75 g
0,5 g²⁵
0,5 g

Exemple D: Composition ixodicide

On a préparé une solution dont la composition est la suivante:

Produit de l'exemple 1

5 g³⁰

Butoxyde de pipéronyle 25 g
Polysorbate 80 10 g
Triton X 100 25 g
Acétate de tocophérol 1 g
Ethanol q.s.p. 100 ml

Cette solution est utilisée pour l'usage externe après dilution dans 50 fois son volume d'eau.

Exemple E: Composition ixodicide

On a préparé des compositions répondant à la formule suivante:
Produit de l'exemple 1 1,700 g
Diméthylformamide 40 ml
Huile d'olive 40 ml

Exemple F: Aliment composé pour animaux

On utilise comme aliment équilibré de base un aliment comportant du maïs, de la luzerne déshydratée, de la paille de blé, du tourteau de palmiste mélassé, de l'urée, un condiment minéral vitaminique.

Cet aliment contient au minimum 11% de matières protéiques brutes (dont 2,8% apporté par l'urée), 2,5% de matières grasses et au maximum 15% de matières cellulosiques, 6% de matières minérales et 13% d'humidité.

L'aliment utilisé correspond à 82 unités fourragères pour 100 kilos et contient, pour 100 kilos: 910000 U.I. de vitamine A, 91000 U.I. de vitamine D₃, 156 mg de vitamine E et 150 mg de vitamine C.

On a incorporé à cet aliment 400 mg de produit de l'exemple 1 par kilo.