

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 17747

⑤④ Nouveaux dérivés de l'acide (1R, cis) 2,2-diméthyl 3 (2,2-difluoro éthényle) cyclopropane carboxylique, leur procédé de préparation et leur application à la lutte contre les acariens parasites des végétaux et des animaux.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 69/743; A 01 N 53/00; A 61 K 31/215.

②② Date de dépôt..... 12 août 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 7 du 19-2-1982.

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales, résidant en France.

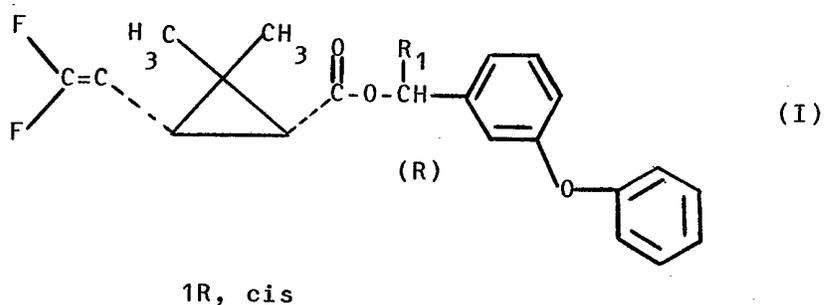
⑦② Invention de : Werner Bonin, André Teche et Jean Tessier.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire :

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

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

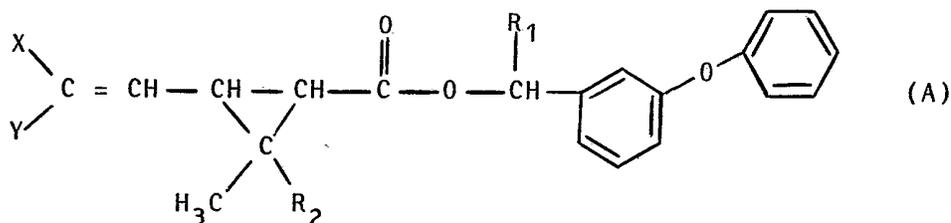


sous forme de structure 1R, cis pour le cycle cyclopropanique et sous forme de configuration R pour le carbone benzylique, dans laquelle R_1 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

R_1 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-difluoro éthényl) cyclopropane carboxylate de (1R)-1-(3-phénoxyphényl) éthyle.

Les produits de formule I sont couverts par les formules générales de différents brevets ; notamment dans la demande de brevet français 2340925, qui décrit et revendique les composés de formule (A) :



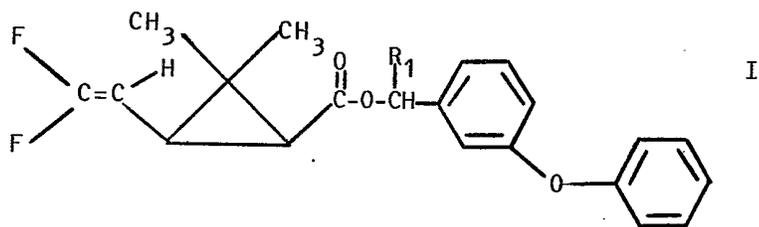
dans laquelle X et Y peuvent représenter chacun un atome de fluor, R_2 peut représenter un radical méthyle et R_1 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de

5 carbone.

Toutefois cette demande de brevet français 2340925 ne donne aucune indication sur la stéréochimie des composés obtenus.

On vient de découvrir que certains produits répondant à

10 la formule A, de stéréochimie bien particulière à savoir les composés de formule I :

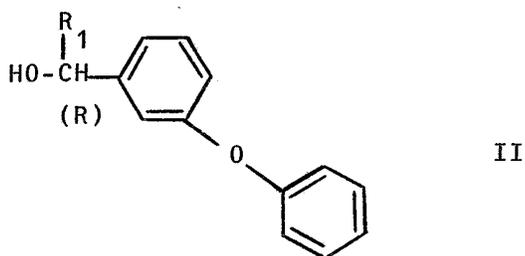


dans laquelle le cycle cyclopropanique a la configuration (1R, cis) et le carbone benzylique la configuration (R) ont

15 des propriétés anti-acariennes 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-difluoro éthényle) cyclopropane 1-carboxylique ou un de ses dérivés fonctionnels avec un alcool de formule II :



dans laquelle R_1 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 au 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-difluoro éthényle) cyclopropane 1-carboxylique avec un alcool de formule II en présence de dicyclohexyl carbodiimide ou de diisopropyl carbodiimide.

L'invention a également pour objet l'application des composés de formule I tels que définis ci-dessus à la lutte contre les acariens ravageurs des végétaux et parasites 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 parasites des animaux, tels que les tiques notamment de l'espèce Boophilus, de l'espèce Hyalomnia, 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 chorioptique.

Lorsqu'il s'agit de lutter contre les acariens parasites des animaux, 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 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 poissons, 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, ou 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-méthylènedioxy benzène (ou butoxyde de pipéronyle) ou la N-(2-éthyl heptyl) bicyclo/2,2-1/5-heptène-2,3-dicarboximide, ou la pipéronyl-bis-2-(2'-n-butoxy éthoxy) 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
5 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 marc de pyrèthre).

10 Pour lutter contre les acariens ravageurs des végétaux on utilise de préférence des poudres mouillables, pour pulvérisation foliaire contenant de 1 à 80 pour cent de principe actif ou des liquides pour pulvérisation foliaire contenant de 1 à 500 g/l de principe actif. On peut
15 également employer des poudres pour poudrage foliaire contenant de 0,05 à 3 pour cent 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.

20 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
25 excellente activité anti acarienne mais également une excellente tolérance.

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

30 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
35 des pyrèthrinoides.

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 3/100 à 10/100. Ces solutions renferment le plus souvent une grande quantité d'agents synergisants des pyréthrinoides, 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 par exemple 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 avec 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 kg du 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 kg 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.

5 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 kg de poids d'animal à traiter. Il peut être com-
mode, pour l'usage vétérinaire, d'utiliser les composés selon
l'invention, en mélange avec les aliments composés équilibrés
10 pour animaux. On pourra, par exemple, employer des aliments
composés pour animaux qui renferment de 100 à 500 mg de matière
active par kg d'aliment. Ces aliments pourront également,
selon l'invention renfermer un agent synergisant.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceu-
15 tiques renfermant comme principe actif au moins un médicament
défini ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toute-
fois la limiter.

Exemple 1 : 1R, cis 2,2-diméthyl 3-(2,2-difluoro éthényl)
20 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-difluoro éthényl) cyclopropane-1-carbo-
xylique, de 30 cm³ de benzène, de 1,94 g d'alcool α (R) méthyl
3-phénoxybenzylique préparé selon le procédé indiqué dans la
25 demande de brevet français 2423488, on introduit goutte à
goutte à 20°C, un mélange de 3 cm³ de pyridine et de 6 cm³ de
benzène, agite pendant 2 heures à 20°C, verse le mélange réac-
tionnel sur une solution aqueuse N.d'acide chlorhydrique, ex-
trait à l'éther, réunit les extraits organiques, les lave à
30 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-difluoro éthényl)
cyclopropane-1-carboxylate de (1R) 1-(3-phénoxyphényl)
35 éthyle

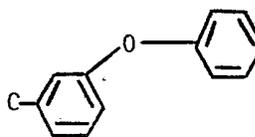
$[\alpha]_D = +108 \pm 5^\circ (C=0,1 \%, \text{ benzène})$

Spectre IR (chloroforme)

Absorption à 1741 cm⁻¹ attribuée à 

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

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



Spectre de RMN (deutero chloroforme)

- Pics à 1,12 - 1,17 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles géminés.
- Pics à 1,45 - 1,56 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthyle en α du métaphénoxybenzyle.
- Pics à 1,58 - 1,8 p.p.m. attribués aux hydrogènes en position 1 et 3 du cyclopropyle.
- 10 - Pics à 4,3 - 4,9 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- Pics à 5,6 - 5,7 - 5,8 - 5,9 p.p.m. attribués à l'hydrogène situé en α du métaphénoxyphényle.
- Pics à 6,75 p.p.m. attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques.

15 Exemple 2 : 1R, cis 2,2-diméthyl 3-(2,2-difluoro éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (1R) 1-(3-phénoxy phényle) propyle.

Dans un mélange de 1,8 g de chlorure de l'acide 1R, cis 2,2-diméthyl 3-(2,2-difluoro éthényl) cyclopropane-1-carboxylique, de 30 cm³ de benzène et de 1,92 g de 1R-(3-phénoxy phényle) propanol, préparé selon le procédé indiqué dans la demande de brevet français 2423488, on introduit une solution de 2 cm³ de pyridine et de 2 cm³ de benzène, agite pendant 2 heures et 30 minutes, 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 de benzène et d'éther de pétrole (Eb. = 30° - 75°C) (1/1) et obtient 2 g de 1R, cis 2,2-diméthyl 3-(2,2-difluoro éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (1R) 1-(3-phénoxy phényle) propyle.

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

Spectre de RMN (deutero chloroforme)

- 35 - Pics à 0,75 - 0,86 - 0,98 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthyle de l'éthyle.
- Pics à 1,1 - 1,2 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles géminés.
- Pics de 1,6 à 2,0 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthylène de l'éthyle.
- 40

- Pics à 1,6 - 2,0 p.p.m. attribués aux hydrogènes en position 1 et 2 du cyclopropyle.
- Pics de 4,3 à 4,9 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.

5 Exemple 3 : Activité acaricide sur végétal.

Essai adulticide sur Tétranychus 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
 10 raison de 25 femelles d'araignées jaunes de Tétranychus urticae par feuille et 50 individus par dose testée puis maintenus à 22° - 23°C, 60-65 % d'HR (humidité relative) sous lumière artificielle permanente. Les dénombrements des acariens vivants et morts sont effectués 24 , 48 et 72 heures après
 15 traitement. Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de mortalité après 72 heures. A la dose de 1,5 g/hl l'efficacité insecticide du produit est de 100 % après 72 heures. A 1 g/hl elle est de 98 %, à 0,75 g/hl elle est encore de 96 %.

20 Conclusion : Le produit de l'exemple 1, présente une activité acaricide remarquable sur Tétranychus urticae.

Essai adulticide sur Pananochus ulmi (araignée rouge)

On utilise des feuilles de pommier dont le pétiole trempé dans l'eau traitées au pistolet Fisher à la dose de 5 g/hl
 25 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 % d'HR (humidité relative), sous lumière artificielle permanente. Les dénombrements des acariens vivants
 30 et morts sont effectués 24 heures 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 Pananochus ulmi.

35 Exemple 4 : 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 p.p.m.

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

10 Les résultats sont les suivants :

Doses de produit de l'exemple 1 en p.p.m.	% de mortalité
100	100
10	100
1	100

15

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

20 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 minutes, dans les solutions préparées ci-dessus, puis on les porte dans une enceinte chauffée pour la ponte.

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

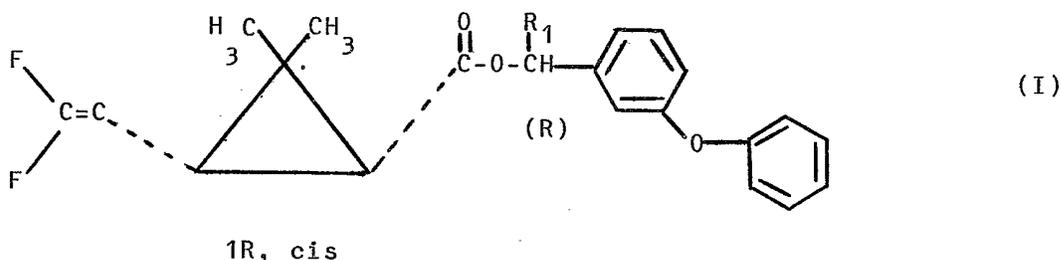
30 On calcule, en fonction des chiffres obtenus, le pourcentage d'inhibition de la reproduction, 100 % signifie que l'inhibition est totale et 0 % que la reproduction est identique à celle obtenue avec les témoins. On obtient :

	Doses en p.p.m. (produit de l'exemple 1)	% inhibition
5	100	100
	50	100
	25	100
	12,5	100
	6,2	100
10	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
15 remarquable.

R E V E N D I C A T I O N S

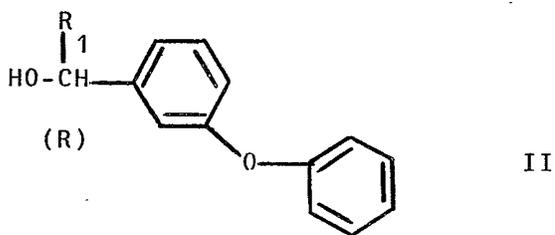
1) Les composés de formule (I) :



sous forme de structure 1R, cis pour le cycle cyclopropanique
 5 et sous forme de configuration R pour le carbone benzylique,
 dans laquelle R_1 représente un radical alcoyle renfermant de
 1 à 5 atomes de carbone.

2) Le (1R, cis) 2,2-diméthyl 3-(2,2-difluoro éthényl)
 cyclopropane carboxylate de (1R)-1-(3-phénoxyphényl) éthyle.

10 3) Procédé de préparation des composés définis à la re-
 vendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir
 l'acide (1R, cis) 2,2-diméthyl 3-(2,2-difluoro éthényl)
 cyclopropane-1-carboxylique ou un de ses dérivés fonctionnels
 avec un alcool de formule II :



15

dans laquelle R_1 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 corres-
 pondant.

4) Application des composés de formule I, tels que définis à la revendication 1 ou 2 à la lutte contre les acariens ravageurs des végétaux et parasites des animaux.

5) 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 définis à la revendication 1 ou 2.

6) 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 définis à la revendication 1 ou 2.

7) Les compositions destinées à l'alimentation animale renfermant comme principe actif au moins l'un des composés de formule I définis à la revendication 1 ou 2.

8) A titre de médicament, les produits de formule I tels que définis à la revendication 1 ou 2.

9) A titre de médicament le composé défini à la revendication 2.

10) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 8 ou 9.