



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 653 027 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 D 277/56
 C 07 D 285/04
 A 01 N 53/00
 A 61 K 31/41

// (A 01 N 53/00, 43:78)

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 1158/82

⑦③ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

㉔ Date de dépôt: 25.02.1982

③① Priorité(s): 26.02.1981 FR 81 03831

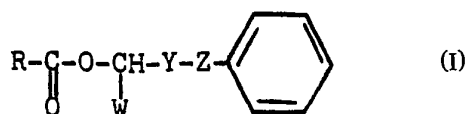
⑦② Inventeur(s):
Nezot, François, Thiais (FR)
Girault, Pierre, Paris (FR)
Tessier, Jean, Vincennes (FR)
Martel, Jacques, Bondy (FR)

㉔ Brevet délivré le: 13.12.1985

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 13.12.1985⑦④ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Esters d'alcools hétérocycliques dérivés du thiazole ou du thiadiazole, leur procédé de préparation et les compositions pesticides les renfermant.

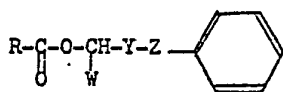
⑤⑦ On décrit les composés I:



où R est ou bien un reste d'acide cyclopropane carboxylique substitué, ou bien un reste d'acide phényl isopropyl acétique éventuellement substitué, W est un hydrogène ou un cyano, Z est CH₂ ou un oxygène et Y est un thiazole ou un thiadiazole, leur préparation, ainsi que les compositions insecticides, acaricides, nématicides et antifongiques et des associations les renfermant.

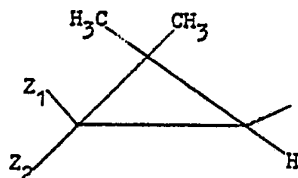
REVENDECATIONS

1. Les composés de formule générale (I)



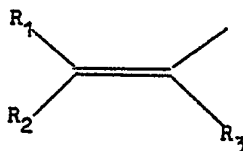
formule dans laquelle:

1) ou bien R représente un radical



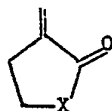
dans lequel

- ou bien Z_1 et Z_2 représentent chacun un radical méthyle
- ou bien Z_1 représente un atome d'hydrogène et
- soit Z_2 représente un radical



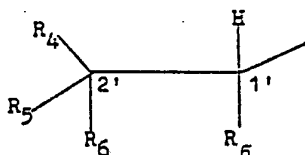
dans lequel

a) R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou forment ensemble un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical



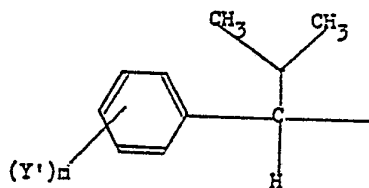
dans lequel la cétone est en α par rapport à la double liaison et dans lequel X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical NH, R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou

b) R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical alcoyloxy carbonyle, R_3 représente un atome d'hydrogène et la double liaison a la géométrie E; - soit Z_2 représente un radical



dans lequel R_4 , R_5 , et R_6 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène,

2) ou bien R représente un radical



dans lequel Y' , en position quelconque sur le noyau benzéni-

2

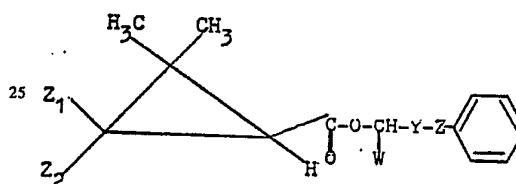
que, représente un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, m représentant le nombre 0, 1 ou 2, W représente un atome d'hydrogène ou un radical

(I) 5 CN, Z représente un groupe $-CH_2-$ ou un atome d'oxygène, le groupement Z étant lié à l'atome de carbone compris entre un atome d'azote et l'atome de soufre du radical Y, Y représente un radical thiazole ou thiadiazole dont la liaison avec $-CH-$ peut se trouver à l'une des positions disponibles de ce



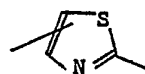
radical, à l'exception des 2,2-diméthyl 3-(2,2-diméthyl éthényle) cyclopropane-1-carboxylate de α -W (2-benzyl 4- et 5-thiazolyle) méthyle et des 2,2-diméthyl 3-(2,2-dihalogéno éthényle) cyclopropane-1-carboxylate de α -W (2-benzyl 5-thiazolyle) méthyle dans lesquels W représente H ou CN, lesdits composés de formule (I) pouvant être sous toutes leurs formes stéréoisomères possibles.

2. Sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I_A):



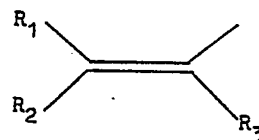
30 formule dans laquelle Z_1 et Z_2 conservent les significations de la revendication 1, W représente un atome d'hydrogène, Y représente un radical:

35



et Z représente un atome d'oxygène.

3. Sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés de formule générale (I) selon la revendication 2, caractérisés en ce que Z_1 représente un atome d'hydrogène et Z_2 représente un radical:



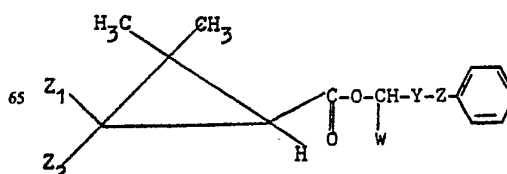
R_1 , R_2 , R_3 conservant les significations de la revendication 2.

4. Sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés de formule générale (I) selon la revendication 3, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent un atome d'halogène et R_3 représente un atome d'hydrogène.

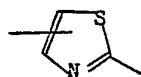
5. Sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés de formule générale (I) selon la revendication 4, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent un atome de brome.

6. Sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I_D):

60



formule dans laquelle Z_1 et Z_2 conservent les significations précitées, W représente un radical $-C\equiv N$, Y représente un radical:



et Z représente un atome d'oxygène,

7. L'un des composés selon la revendication 1, de formule générale (I), dont les noms suivent:

- le (1R,3R)-2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle;
- le (1R,3R)-2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle;

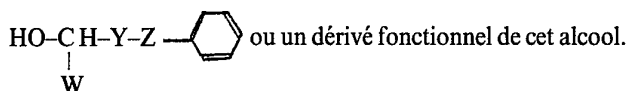
- le (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle;

- le (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule $R-C(=O)-OH$, formule dans laquelle R con-



serve les significations de la revendication 1, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec un alcool de formule



9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide est un chlorure d'acide, un anhydride d'acide ou un anhydride mixte.

10. Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir le chlorure de l'acide sur l'alcool en présence d'une base tertiaire pour obtenir l'ester désiré.

11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide sur l'alcool, en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylaminopyridine au sein d'un solvant organique, pour obtenir l'ester désiré.

12. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide sur l'alcool en présence d'éther couronne, pour obtenir l'ester désiré.

13. Compositions insecticides, caractérisées en ce qu'elles renferment comme matière active l'un au moins des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7.

14. Compositions insecticides selon la revendication 13, caractérisées en ce qu'elles contiennent, outre le ou les principes actifs, au moins un agent synergisant.

15. Compositions acaricides caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active un au moins des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7.

16. Compositions répulsives vis-à-vis des acariens parasites des végétaux, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active un au moins des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7.

17. Compositions nématicides, caractérisées en ce qu'elles contiennent, comme matière active, un au moins des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7.

18. Compositions antifongiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active un au moins des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7.

19. Compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire utilisables dans la lutte contre les affections provoquées par les acariens, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme

matière active un au moins des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7.

20. Compositions destinées à l'alimentation animale, caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un aliment composé, équilibré, pour animal et qu'elles renferment en outre, un au moins des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7.

21. Compositions douées d'activité insecticide, acaricide, fongicide ou nématicide, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active, d'une part, un au moins des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7 et d'autre part, un au moins des esters pyréthrinoides choisis dans le groupe constitué par les esters d'alléthrolones, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophthalimido méthylque, d'alcool 5-benzyl-3-furyl méthylque, d'alcool

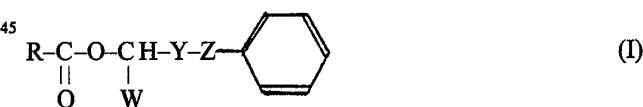
3-phénoxy-benzylque et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylques des acides chrysanthémiques par les esters d'alcool 5-benzyl-3-furyl méthylque des acides 2,2-diméthyl-3-(2-oxo 3-tétrahydrothiophénylidéneméthyl) cyclopropane-1-

carboxyliques, par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylque et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylques des acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dichlorovinyl) cyclopropane-1-carboxyliques par les esters d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylque d'acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxyliques, par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylque des acides 2-parachlorophényl 2-isopropyl acétiques,

par les esters d'alléthrolones, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophthalimidométhylque, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylque, d'alcool 3-phénoxy benzylque et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylques des acides 2,2-diméthyl 3-(1,2,2,2-tétrahaloéthyl) cyclopropane-1-carboxyliques dans lesquels «halo» représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, étant entendu que les composés I peuvent exister sous toutes leurs formes stéréoisomères, ainsi que les copules acides et alcools des esters pyréthrinoides ci-dessus.

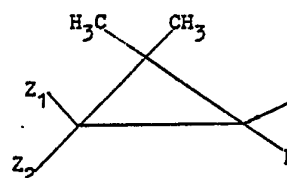
La présente invention concerne des esters d'alcools hétérocycliques dérivés du thiazole ou du thiadiazole, leur procédé de préparation et les compositions pesticides les renfermant.

L'invention a pour objet les composés de formule générale



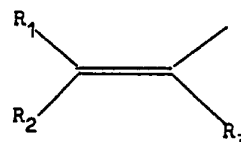
formule dans laquelle:

1) ou bien R représente un radical



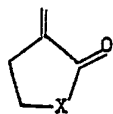
dans lequel

- ou bien Z_1 et Z_2 représentent chacun un radical méthyle
- ou bien Z_1 représente un atome d'hydrogène et
- soit Z_2 représente un radical



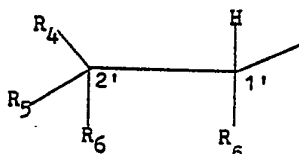
dans lequel

a) R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou forment ensemble un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical



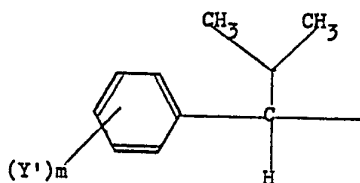
dans lequel la cétone est en α par rapport à la double liaison et dans lequel X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical NH, R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou

b) R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical alcoyloxy carbonyle, R_3 représente un atome d'hydrogène et la double liaison a la géométrie E; – soit Z_2 représente un radical



dans lequel R_4 , R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène,

2. ou bien R représente un radical



dans lequel Y' , en position quelconque sur le noyau benzénique, représente un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, m représentant le nombre 0, 1 ou 2, W représente un atome d'hydrogène ou un radical CN, Z représente un groupe $-CH_2-$ ou un atome d'oxygène, le groupement Z étant lié à l'atome de carbone compris entre un atome d'azote et l'atome de soufre du radical Y, Y représente un radical thiazole ou thiadiazole dont la liaison avec $-CH-$ peut se trouver à l'une des positions disponibles de ce

W

radical, à l'exception des 2,2-diméthyl 3-(2,2-diméthyl éthényle) cyclopropane-1-carboxylate de α -W (2-benzyl 4- et 5-thiazolyle) méthyle et des 2,2-diméthyl 3-(2,2-dihalogéno éthényle) cyclopropane-1-carboxylate de α -W (2-benzyl 5-thiazolyle) méthyle dans lesquels W représente H ou CN, lesdits composés de formule (I) pouvant être sous toutes formes stéréoisomères possibles.

Dans les composés selon l'invention, R_1 et R_2 représentent notamment un atome de fluor, de chlore ou de brome, un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié, heptyle linéaire ou ramifié, octyle linéaire ou ramifié ou forment ensemble un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, R_3 représente notamment un atome de fluor, de chlore ou de brome.

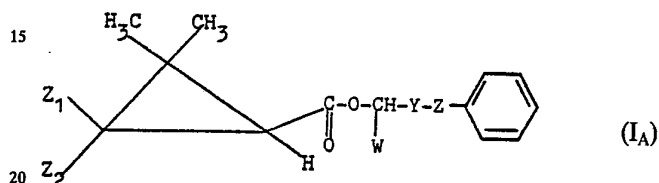
Lorsque R_1 et R_3 représentent un atome d'hydrogène, R_2 représente notamment un radical méthoxy carbonyle, éthoxy carbonyle, propoxy carbonyle.

Dans les composés selon l'invention, R_4 , R_5 et R_6 repré-

4

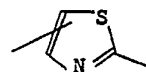
sentent notamment un atome de fluor, de chlore ou de brome, Y' représente notamment un atome de fluor, de chlore ou de brome, un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié, heptyle linéaire ou ramifié, octyle linéaire ou ramifié, un radical méthoxyle, un radical éthoxyle, un radical propoxyle linéaire ou ramifié, un radical butoxyle linéaire ou ramifié, un radical pentoxyle linéaire ou ramifié, un radical hexyloxy linéaire ou ramifié, un radical heptyloxy linéaire ou ramifié, un radical octyloxy linéaire ou ramifié.

L'invention a notamment pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés de formule générale (I), caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I_A):



formule dans laquelle Z_1 et Z_2 conservent les significations précitées, W représente un atome d'hydrogène, Y représente un radical

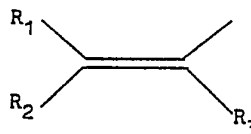
25



et Z représente un atome d'oxygène (composé A).

L'invention a plus particulièrement pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés de formule générale (I_A), caractérisés en ce que Z_1 représente un atome d'hydrogène et Z_2 représente un radical:

35

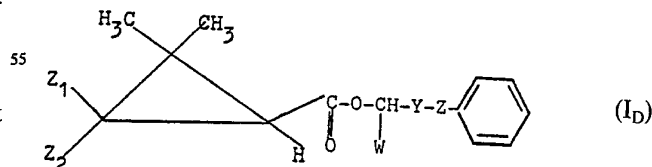


R_1 , R_2 et R_3 conservant les significations précitées (composé I_B).

L'invention a plus précisément pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés (I_B), caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent un atome d'halogène et R_3 représente un atome d'hydrogène (composés I_C).

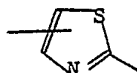
L'invention a plus spécialement pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés (I_C) caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent un atome de brome.

L'invention a notamment pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés de formule générale (I), caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I_D):



formule dans laquelle Z_1 et Z_2 conservent les significations précitées, W représente un radical $-C \equiv N$, Y représente un radical

65



et Z représente un atome d'oxygène.

Comme composés particulièrement remarquables de l'in-

vention, on peut citer les composés de formule générale (I) dont les noms suivent:

— le (1R,3R)-2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 4-thiazolyle) méthyle;

— le (1R,3R)-2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyle) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyle) méthyle;

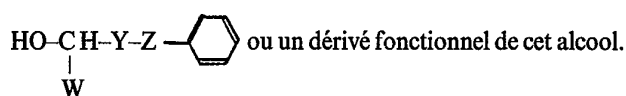
— le (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyle) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyle) méthyle;

— le (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyle) méthyle.

Les autres composés cités dans les exemples font évidemment partie de l'invention, à des composés préférés.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule $R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OH}$, formule dans la-

quelle R conserve les significations indiquées ci-dessus, ou un dérivé fonctionnel de cet acide avec un alcool de formule



L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que décrit précédemment caractérisé en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide est un chlorure d'acide, un anhydride d'acide ou un anhydride mixte.

L'invention a ainsi notamment pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir le chlorure de l'acide sur l'alcool en présence d'une base tertiaire, pour obtenir l'ester désiré, un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide sur l'alcool en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylaminopyridine au sein d'un solvant organique, pour obtenir l'ester désiré, ainsi qu'un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide sur l'alcool en présence d'éther couronne, pour obtenir l'ester désiré.

Les composés de l'invention sont doués de propriétés insecticides.

Les propriétés insecticides des composés de l'invention peuvent être mises en évidence par des tests sur mouches domestiques et sur moustiques. Ces tests montrent que les esters de l'invention sont doués d'un pouvoir de knock-down et d'un pouvoir létal important. L'activité insecticide des composés de l'invention peut également être mise en évidence notamment sur *Spodoptera littoralis* ou sur *Epilachna varivestris*. Des tests sont décrits plus loin dans la partie expérimentale.

L'invention a également pour objet les compositions insecticides caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active un au moins des composés de formule générale (I).

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

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, telle que le talc, les argiles, les silicates, le Kiesguhr ou un solide combustible, tel que la poudre de tabac ou le marc de pyréthre.

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

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

Il a été trouvé par ailleurs que les produits de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés acaricides.

Des tests sur *Tetranychus urticae* permettent de démontrer l'activité acaricide des composés de formule (I).

Ces tests montrent que les composés (I) possèdent une double action dans la lutte contre les acariens. Outre l'action létale classique, ces composés sont doués d'une action répulsive particulièrement intéressante sous l'angle écologique.

L'invention a donc pour objet les compositions acaricides caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active, un au moins des composés de formule générale (I).

L'invention a également pour objet les compositions répulsives vis-à-vis des acariens parasites des végétaux, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe, actif, un au moins des composés (I).

Les compositions acaricides selon l'invention peuvent éventuellement être additionnées d'un ou plusieurs autres agents pesticides et d'un agent synergisant.

Les compositions acaricides peuvent se présenter sous forme de poudre, granulés, suspensions, émulsions, solutions.

Pour l'usage acaricide, on utilise de préférence des poudres mouillables pour pulvérisation foliaire, contenant de 1 à 80% en 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 poudrages foliaires, contenant de 0,05 à 10% en poids de matière active.

Les composés de formule (I) se sont également avérés doués d'intéressantes propriétés nématocides, par exemple, sur *Panagrellus silusiae*.

L'invention a donc pour objet les compositions nématocides, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active, un au moins des composés de formule générale (I).

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

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

Les composés de formule (I) sont également doués de propriétés antifongiques, par exemple, sur *Botrytis cinerea*, *Fusarium roseum*.

L'invention a donc pour objet les compositions antifongiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active un au moins des composés de formule (I).

Pour l'usage antifongique, on utilise de préférence des poudres pulvérisation foliaire contenant de 25 à 95% de matière active, des poudres pour poudrage foliaire contenant de 2,5 à 99% en poids de matière active.

La titulaire a enfin trouvé que les produits de formule (I) possèdent des propriétés anti-acariennes qui permettent d'utiliser ces produits en tant que médicament vétérinaire dans la lutte contre les acariens parasites des animaux et notamment dans la lutte contre les ixodidés et les sarcoptidés parasites des animaux.

L'activité acaricide des composés de formule (I) peut être démontrée par un test sur *Rhipicephalus sanguineus* chez le chien.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés chez

l'animal pour lutter notamment contre toutes sortes de gales, telles que la gale sarcoptique, la gale psoroptique et la gale chorioptique.

Les composés de formule (I) permettent encore de lutter contre toutes sortes de tiques comme par exemple l'espèce *Boophilus*, l'espèce *Hyalomma*, l'espèce *Amblyoma* et l'espèce *Rhipicephalus*.

L'invention a donc également pour objet les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire utilisées dans la lutte contre les affections provoquées par les acariens, caractérisées en ce qu'elles contiennent, comme matière active, un au moins des composés de formule générale (I).

Les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire, selon l'invention, peuvent être utilisées par voie externe.

Les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire selon l'invention, peuvent être également utilisées par voie parentérale ou digestive.

Les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire selon l'invention, peuvent être avantageusement additionnées d'un agent synergisant des pyréthrinoides.

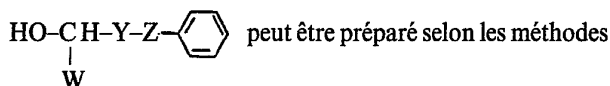
Enfin, il peut être commode, pour l'usage vétérinaire, d'utiliser des composés I en mélange avec des aliments composés équilibrés pour animaux.

On pourra, par exemple, employer des aliments composés pour animaux qui renferment 0,01 à 2% en poids de (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-4-thiazolyl) méthyle.

L'invention a donc pour objet les compositions destinées à l'alimentation animale caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un aliment composé, équilibré, pour animal et qu'elles renferment en outre, un au moins des composés de formule générale (I).

L'invention a également pour objet des compositions douées d'activité insecticide, acaricide, fongicide ou nématicide, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active, d'une part un au moins des composés de formule générale (I), et d'autre part un au moins des esters pyréthrinoides choisis dans le groupe constitué par les esters d'alléthrolones, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophthalimido méthylique, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylique, d'alcool 3-phénoxy benzylque et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylques des acides chrysanthémiques, par les esters d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylique des acides 2,2-diméthyl 3-(2-oxo 3-tétrahydrothiophénylidène) méthyl cyclopropane-1-carboxyliques, par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylque et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylques des acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dichlorovinyl)cyclopropane-1-carboxyliques, par les esters d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylque d'acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxyliques, par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylque des acides 2-parachlorophényl-2-isopropyl acétiques, par les esters d'alléthrolones, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophthalimido méthylique, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylique, d'alcool 3-phénoxy benzylque et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylques des acides 2,2-diméthyl 3-(1,2,2,2-tétrahaloéthyl)cyclopropane-1-carboxyliques dans lesquels «halo» représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, étant entendu que les composés (I) peuvent exister sous toutes leurs formes stéréoisomères, ainsi que les copules acides et alcools des esters pyréthrinoides ci-dessus.

Les compositions selon l'invention présentent notamment l'intérêt soit de permettre de combattre, par la polyvalence de leur action, une gamme de parasites plus étendue, soit de manifester, dans certains cas, un effet de synergie. L'alcool



décrites dans le brevet français No. 2 500 452 de la titulaire, intitulé «Alcools hétérocycliques et dérivés fonctionnels, ainsi que leur procédé de préparation». Ledit brevet expose de manière détaillée dix méthodes différentes, applicables selon les significations particulières des symboles W, Y et Z.

Des exemples de préparation de ces alcools sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'inventions sans la limiter.

Exemple 1

(1R,3S) 2,2-diméthyl 3-(dihydro 2-oxo-3 (2H) thiénylidène)-méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de [2-benzyl-4-thiazolyl] méthyle:

Dans une solution de 1,22 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylique et 0,1 g de diméthylaminopyridine dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 1,05 g de dicyclohexylcarbodiimide, agite pendant 15 minutes à 20 °C, refroidit à 10 °C, introduit goutte à goutte 1 g de (2 benzyl 4-thiazolyl) méthanol en solution dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 2 heures à température ambiante, élimine par filtration l'insoluble formé, concentre la phase organique à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 1,4 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de [2-benzyl 4-thiazolyl] méthyle, F = 98 °C, / α_D^{20} = +15,7° ± 1,5° (c = 0,9%, benzène).

Le (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 1 peut être préparé comme suit:

Stade A: 2-benzyl thiazole 4-carboxylate d'éthyle

On mélange 30,2 g de phénylthioacétamide, 120 cm³ d'éthanol et 20 cm³ de pyridine, on introduit progressivement dans ce mélange, 40 g de bromopyruvate d'allyle, porte le milieu réactionnel au reflux pendant 16 heures, concentre à sec sous pression réduite, ajoute de l'eau et de l'éther, agite, décante, extrait à l'éther, concentre à sec les phases organiques réunies, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 22,5 g de 2-benzyl thiazole 4-carboxylate d'éthyle. F = 78-79 °C.

Stade B: (2 benzyl 4-thiazolyl) méthanol

On dissout 20 g de 2-benzyl thiazole 4-carboxylate d'éthyle dans 100 cm³ de toluène, refroidit à -10 °C, introduit goutte à goutte à cette température, 90 cm³ de solution toluénique de dihydrure de diéthyl sodium aluminium titrant 2 moles/litre, agite pendant 1 heure à -5 °C, introduit goutte à goutte à -20 °C, une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, ajoute de l'éther, de l'eau, élimine par filtration l'insoluble résiduel, décante le filtrat, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (7/3), obtient 13,6 g de (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol, F = 50 °C environ.

Exemple 2

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-benzyl 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de 0,8 g de (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol dans 8 cm³ de benzène et 0,8 cm³ de pyridine, on introduit sous agitation à +5 °C, une solution de 1,26 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylique dans 8 cm³ de benzène. On agite pendant 17 heures à 20 °C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, agite, décante, lave la phase organique à l'eau, la concentre à sec sur pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et

obtient 1,41 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylate de (2-benzyl 5-thiazolyle) méthyle, $F = 66^\circ\text{C} / \alpha_D = 9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1\%$ benzène).

Exemple 3

(1R, 3S), 2,2-diméthyl 3-[(dihydro 2-oxo-3(2H) thiénylidène) méthyl] cyclopropane-1-carboxylate de (2-benzyl 5-thiazolyle) méthyle

Dans une solution de 1,1 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-[(dihydro 2-oxo 3(2H) thiénylidène) méthyl] cyclopropane-1-carboxylique dans 10 cm³ de chlorure de méthylène on ajoute 0,1 g de diméthyl amino pyridine et 0,94 g de dicyclohexylcarbodiimide, introduit une solution de 1 g de (2-benzyl 5-thiazolyle) méthanol dans 12 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 17 heures à 20 °C, élimine par filtration l'insoluble formé, lave la phase organique à l'eau, la sèche, concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu par 8 cm³ d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (7/3), élimine par filtration l'insoluble résiduel, purifie le filtrat par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 0,97 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-[(dihydro 2-oxo 3(2H) thiénylidène) méthyl] cyclopropane-1-carboxylate de 2-benzyl 5-thiazolyle) méthyle / $\alpha_D = +38^\circ \pm 2^\circ$ ($C = 0,5\%$ benzène).

Exemple 4

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylate de [2-phénoxy 4-thiazolyle] méthyle

Dans une solution de 1,7 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylique et de 1 g de 2-(phénoxy-4-thiazolyle) méthanol dans 20 cm³ de benzène, on introduit, goutte à goutte à 0 °C, 1,6 cm³ de pyridine, agite pendant 2 heures à 20 °C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N, sépare la phase organique, la lave à l'eau, la sèche, la concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (9/1) et recueille 1,87 g de produit attendu cristallisé, $F = \cong 50^\circ\text{C}$. / $\alpha_D = -9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1\%$, benzène).

Exemple 5

(1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-[(dihydro 2-oxo 3(2H) thiénylidène) méthyl] cyclopropane-1-carboxylate de [2-phénoxy 4-thiazolyle] méthyle

Dans une solution de 2,04 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-[(dihydro 2-oxo 3(2H) thiénylidène) méthyl] cyclopropane-1-carboxylique dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 0,11 g de diméthyl aminopyridine, 2 g de dicyclohexylcarbodiimide, agite pendant 15 minutes à 20 °C, introduit goutte à goutte 1,7 g de (2-phénoxy 4-thiazolyle) méthanol en solution dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 17 heures à 20 °C, élimine l'insoluble résiduel par filtration, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 2,44 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-[(dihydro 2-oxo-3(2H) thiénylidène) méthyl] cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 4-thiazolyle) méthyl $F = 78^\circ\text{C}$.

Le (2-phénoxy 4-thiazolyle) méthanol utilisé dans les exemples 4 et 5 peut être préparé comme suit:

Stade A: 2-phénoxy thiazole 4-carboxylate d'éthyle

On mélange 2 g de 2-chloro thiazole 4-carboxylate d'éthyle, 50 cm³ de diméthylformamide, 2,5 cm³ d'hexaméthyl phosphotriamide et 1,5 g d'iodure de sodium, porte le mélange réactionnel à 100 °C, le maintient pendant 1 heure à cette température, refroidit à 20 °C, introduit, par portions, 1,32 g de phénate de potassium porte le mélange réactionnel au reflux du diméthylformamide, l'y maintient pendant 1

heure 30 minutes, ajoute 0,66 g de phénate de potassium, maintient au reflux pendant 1 heure 30 minutes, refroidit, ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, extrait à l'acétate d'éthyle, décante, lave à l'eau la phase organique, la concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane, d'éther isopropylique et de triéthylamine (7/3/1) et obtient 1,08 g de 2-phénoxy thiazole 4-carboxylate d'éthyle, $F = 67^\circ\text{C}$.

Stade B: (2-phénoxy 4-thiazolyle) méthanol

Dans une solution de 12 g de 2-phénoxy thiazole 4-carboxylate d'éthyle dans 60 cm³ de toluène, on introduit lentement à -10°C , 54 cm³ de solution toluénique d'hydrure de diéthyl sodium aluminium titrant 2 moles/litre, agite pendant 1 heure à -5°C , introduit à -20°C , une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, puis de l'eau, élimine par filtration l'insoluble formé, décante le filtrat, lave la phase organique à l'eau par une solution aqueuse 2N de soude, à l'eau, concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 8,15 g de (2-phénoxy 4-thiazolyle) méthanol.

Exemple 6

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyle) méthyle

Dans une solution de 2,1 g de (2-phénoxy 5-thiazolyle) méthanol dans 50 cm³ de benzène, on introduit 3,5 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylique, ajoute à $+5^\circ\text{C}$, goutte à goutte, 3 cm³ de pyridine, agite pendant 8 heures à 20 °C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, décante, sèche et concentre la phase organique à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (95/5) et obtient 1,45 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylate de 2-phénoxy 5-thiazolyle) méthyle.

Spectre de RMN(deutéro chloroforme)

- Pics à 1,25-1,27 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles géminés.
- Pics à 1,73-2,227 p.p.m. attribués aux hydrogènes en 3 et en 1 du cyclopropyle.
- Pic à 5,1 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CO}_2-\text{CH}_2$.
- Pics à 6,65-6,78 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- Pics de 7,17 à 7,5 p.p.m. attribués à l'hydrogène thiazolique et aux hydrogènes du phényle.

Le (2-phénoxy 5-thiazolyle) méthanol utilisé dans l'exemple 6 peut être préparé comme suit:

Stade A: 5-carbéthoxy 2-phénoxy thiazole

On mélange 3,8 g de 5-carbéthoxy-2-chloro thiazole, 3 g d'iodure de sodium et 50 cm³ d'acétonitrile, porte le mélange réactionnel au reflux pendant 1 heure, ajoute 2,6 g de phénate de potassium, maintient le reflux pendant 24 heures, concentre, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, décante, sèche et concentre à sec la solution organique, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (9/1) et obtient 3 g de 5-carbéthoxy-2-phénoxy thiazole.

Stade B: (2-phénoxy 5-thiazolyle) méthanol

On mélange 2,8 g d'hydrure de lithium et d'aluminium et 200 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute goutte à goutte une solution de 12 g de 5-carbéthoxy 2-phénoxy-thiazole préparé comme ci-dessus dans 100 cm³ de tétrahydrofurane, porte le mélange réactionnel au reflux, pendant 24 heures, détruit l'excès d'hydrure par addition d'acétate d'éthyle puis d'une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, élimine par filtration l'insoluble formé, extrait la phase aqueuse à l'éther, sèche

et concentre à sec les solutions organiques et obtient 5,2 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol.

Spectre IR (chloroforme)

– Absorption à 3590 cm^{-1} attribuée à l'hydroxyle.
– Absorption à $1606, 1599, 1500, 1481\text{ cm}^{-1}$ attribuées au noyau aromatique et au système conjugué.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

– Pics à 4,64–4,65 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthylène de l'alcool.
– Pic à 4,75 p.p.m. attribué à l'hydrogène de l'hydroxyle.
– Pics de 6,7 à 7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes du phényle.

Exemple 7

(1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro-2-oxo-3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de 2,44 g de chlorure de l'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro-2-oxo-3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylique dans 50 cm^3 de benzène, on introduit 2,1 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, ajoute, goutte à goutte, à 0°C , 3 cm^3 de pyridine, agite pendant 24 heures à 20°C , verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, décante, sèche et concentre la phase organique à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec du benzène, cristallise dans l'éther éthylique et obtient 1,8 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro-2-oxo-3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

– Pics à 1,26–1,33 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
– Pics à 1,58–2,07 p.p.m. attribués aux hydrogènes en 3 et en 1 du cyclopropyle.
– Pics de 2,83 à 3,47 p.p.m. attribués aux hydrogènes du cycle oxo thiénylidène.
– Pic à 5,12 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CO}_2-\text{CH}_2$
– Pics à 6,72–6,87 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique
– Pics à 7,2–7,42 p.p.m. attribués à l'hydrogène du thiazole et à un hydrogène du noyau aromatique.

Le chlorure de l'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro-2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylique utilisé dans l'exemple 7 est décrit dans le brevet français 7 021 682.

Exemple 8

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

On dissout 2 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl-3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylique dans 30 cm^3 de benzène, ajoute 2,74 g de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthanol, introduit, goutte à goutte, $0,81\text{ cm}^3$ de pyridine, agite pendant 20 heures à 20°C , verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase benzénique, extrait la phase aqueuse à l'éther, réunit les phases organiques, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,9 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthyle $F = 67^\circ\text{C}$. Le chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylique utilisé dans l'exemple 8 est décrit dans le brevet français 74405 publié sous le nr. 1 505 423.

Exemple 9

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl-1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de chlorure d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl-3-(2-méthyl-1-propényl) cyclopropane-1-carboxylique (préparé à partir de 1,68 g d'acide) dans 30 cm^3 de benzène, on introduit 2,07 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol ajoute lentement, à $+10^\circ\text{C}$, $1,7\text{ cm}^3$ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20°C , verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase organique, extrait la phase aqueuse à l'éther, réunit les phases organiques, les lave à l'eau, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,9 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl-1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

– Pics à 1,12–1,24 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
– Pics à 1,31–1,42 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.
– Pic à 1,68 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles de l'isopropyle.
– Pics à 4,78–4,92 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
– Pic à 5,1 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$$

– Pics à 7,17–7,28 p.p.m. attribués à l'hydrogène thiazolique.
– Pics à 7,17–7,58 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

Exemple 10

(1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1 propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de chlorure d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1 propényl) cyclopropane-1-carboxylique (obtenue à partir de 1,68 g de l'acide) dans 20 cm^3 de benzène on ajoute 2,07 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, introduit goutte à goutte, $0,81\text{ cm}^3$ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20°C , verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase benzénique, extrait la phase aqueuse à l'éther, concentre après lavage à l'eau les phases organiques réunies en les distillant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,6 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

– Pics à 1,18–1,23 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
– Pics à 1,55–1,88 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.
– Pics à 1,63–1,72 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles de l'isopropylidène.
– Pic à 5,08 p.p.m. attribués aux hydrogènes de $-\text{COOCH}_2-$
– Pics à 5,27–5,38 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
– Pics à 7,16–7,3 p.p.m. attribués à l'hydrogène thiazolique.
– Pics à 7,16–7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

Exemple 11

(1R,3R) 2,2-diméthyl 3-(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de chlorure d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique (préparé à partir de 2,2 g d'acide correspondant) dans 30 cm³ de benzène, on ajoute 2 g de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthanol, introduit goutte à goutte, à -10 °C, 0,81 cm³ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20 °C, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase benzénique, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave à l'eau les phases organiques réunies, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 2,9 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

-Pics à 1,27-1,30 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.

-Pics à 1,75-1,84 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.

-Pics à 2,92-3,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes de l'oxo-25 thiénylidène.

-Pic à 5,17 p.p.m. attribué aux hydrogènes de -COO-CH₂.

-Pics à 6,1-6,27 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.

-Pics à 7,22-7,33 p.p.m. attribués à l'hydrogène du thiazole.

-Pics à 7,17-7,58 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

Le chlorure d'acide utilisé dans l'exemple 11 est décrit dans le brevet français 7021682 publié sous le nr. 2 097 244.

Exemple 12

(1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyle) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

On dissout le chlorure d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylique (obtenu à partir de 2,9 g d'acide correspondant) dans 45 cm³ de benzène, ajoute 3,1 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, introduit goutte à goutte, à +10 °C, 1,2 cm³ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20 °C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave à l'eau les phases organiques réunies, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'éther isopropylique (7/3) et obtient 1,3 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthyle F = inférieur à 50 °C.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

-Pics à 1,18-1,25 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.

-Pics à 5,12 p.p.m. attribués aux hydrogènes de -COO-CH₂

-Pic à 5,46 p.p.m. attribué à l'hydrogène éthylénique

-Pics de 7,23-7,46 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatiques et à l'hydrogène thiazolique.

-Pic à 2,25 p.p.m. (massif) attribué à CH₂-C-
||

Le chlorure de l'acide (1R,3S) utilisé dans l'exemple 12 peut être préparé classiquement à partir de l'acide décrit dans le brevet français 70.00265 publié sous le nr. 2.076.204.

Exemple 13

(1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de chlorure d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylique (obtenu à partir de 3 g d'acide) dans 50 cm³ de benzène, on introduit 2 g de (2-phénoxy 5 thiazolyl) méthanol, ajoute goutte à goutte à 10 °C, 0,81 cm³ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20 °C, verse dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, extrait la phase aqueuse à l'éther, concentre les phases organiques à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 0,95 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

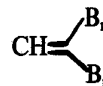
Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

-Pics à 1,19-1,28 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.

-Pics à 1,62-1,69 p.p.m. attribués à l'hydrogène en α du carboxyle.

-Pic à 5,18 p.p.m. attribué aux hydrogènes de -CO₂-CH₂

-Pics à 6,15 p.p.m. et 6,28 p.p.m. attribués à l'hydrogène de



-Pics à 7,27-7,37 p.p.m. attribués à l'hydrogène du thiazole.

-Pics à 7,25-7,50 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

-Pics à 2,1-2,18 et 2,23-2,32 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 3 du cyclopropyle.

Exemple 14

(1R,3S,E) 2,2-diméthyl 3(2-méthoxy carbonyl éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de 1 g d'acide (1R, 3S, E) 2,2-diméthyl 3(2-méthoxy carbonyl éthényl) cyclopropane-1-carboxylique dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 0,1 g de diméthyl amino pyridine, puis 0,97 g de dicyclohexyl carbo-diimide, agite pendant 15 minutes à 20 °C, ajoute goutte à goutte à +10 °C, une solution de 1,24 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, agite 4 heures à 20 °C, élimine par filtration l'insoluble formé, traite au charbon actif, lave à l'eau et sèche, filtre, concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec le mélange hexane, acétate d'éthyle (8/2) puis avec le mélange hexane, acétate d'éthyle (9/1) et obtient 1,09 g de (1R, 3S, E) 2,2-diméthyl 3-(2-méthoxycarbonyl éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle F = 62 °C / α_D = +60,5 °C (c = 1,5%, benzène).

Exemple 15

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (5-phénoxy (1,2,4) thiadiazol 3-yl) méthyle

On mélange 3,3 g d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylique, 2,2 g de 3-chlorométhyl 5-phénoxy/1, 2, 4 thiadiazole, 1,5 g de carbonate de potassium, 100 mg de 1, 4, 7, 10, 13, 16 hexaoxacyclooctadécane et 50 cm³ de méthyléthylcétone, porte le mélange réactionnel au reflux, l'y maintient pendant 24 heures, concentre à sec sous pression réduite, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, concentre la solution organique à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec du benzène et obtient 2,84 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (5-phénoxy (1,2,4) thiadiazol 3-yl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

—Pic à 1,30 p.p.m. attribué aux hydrogènes des méthyles geminés.

—Pics à 1,83–2,17 p.p.m. attribués aux hydrogènes en position 3 et en position 1 du cyclopropyle.

—Pic à 5,23 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CO}_2-\text{CH}_2$

—Pics à 6,75–7,0 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.

—Pic à 7,5 p.p.m. attribué aux hydrogènes du noyau aromatique.

Exemple 16

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazol-3-yl) méthyle

On mélange 4,5 g de 3-chlorométhyl 5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazole, 3,7 g d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylique 50 cm³ de méthyl-éthylcétone, 3,2 g de carbonate de potassium et 0,1 g de 1, 4, 7, 10, 13, 16-hexaoxacyclooctadécane, porte le mélange réactionnel au reflux, l'y maintient pendant 18 heures, refroidit, élimine par filtration l'insoluble résiduel, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant au benzène et obtient 2,2 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazol-3-yl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

—Pics à 1,13–1,27 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.

—Pics à 1,47–1,57 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.

—Pics à 1,68–1,7 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles de l'isopropylidène.

—Pics à 1,98–2,1–2,2 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 3 du cyclopropyle.

—Pics à 4,85–4,98 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.

—Pic à 5,8 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-$

—Pic à 7,42 p.p.m. attribué aux hydrogènes du noyau aromatique.

Le 3-chlorométhyl-5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazole utilisé dans les exemples 15 et 16 peut être préparé comme suit:

Dans un mélange de 50 cm³ de benzène et de 10 cm³ de diméthylformamide, on introduit 8,5 g de 3-chloro méthyl-5-chloro /1, 2, 4/ thiadiazole, ajoute 5,8 g de phénate de sodium, agit pendant 24 heures à 20 °C, ajoute de l'eau, décante, extrait au benzène, sèche et concentre à sec les phases organiques réunies sous pression réduite et obtient 7,2 g de 3-chloro-méthyl 5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazole.

Exemple 17

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-benzyl-5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de 0,8 g de (RS) α-cyano (2-benzyl-5-thiazolyl) méthanol et de 0,8 cm³ de pyridine dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle, on introduit à +10 °C, une solution de 1,2 g de chlorure d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylique dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle, agit pendant 2 heures à 20 °C, verse dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase organique, la concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 0,920 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-benzyl-5-thiazolyl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

—Pics à 1,2 à 1,3 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.

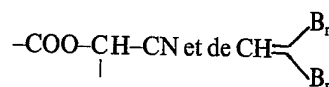
10

—Pics à 1,81–1,90 p.p.m. attribués à l'hydrogène en α du carboxyle.

—Pic à 4,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CH}_2-$ 

5

—Pics de 6,55 à 6,72 p.p.m. attribués aux hydrogènes de



10

—Pic à 7,86 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

—Pic à 7,32 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

Exemple 18

15 (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-benzyl 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de 1 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylique, de 0,1 g de diméthylaminopyridine et de 0,89 g de dicyclohexyl carbodiimide dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle, on introduit à +10 °C, une solution de 0,9 g de (RS) α-cyano (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol dans 25 cm³ d'acétate d'éthyle, agit pendant 2 heures à 20 °C, élimine par filtration 20 l'insoluble résiduel, lave le filtrat avec une solution aqueuse, saturée en chlorure de sodium, concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (6/4) et obtient 1,18 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-benzyl 5-thiazolyl) méthyle, F = inférieur à 50 °C.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

—Pics à 1,27–1,30–1,37 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.

35 —Pics à 1,77–2,05 p.p.m. attribués aux hydrogènes du cyclopropyle.

—Pics à 2,83–3,44 p.p.m. attribués aux hydrogènes de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$

—Pic à 4,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes du benzyle.

40 —Pics à 6,60–6,65 p.p.m. attribués à l'hydrogène de $\text{COO}-\text{CH}-\text{CN}$

—Pics à 6,67–6,78 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.

—Pic à 7,87 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

—Pic à 7,33 p.p.m. attribué à l'hydrogène du phényle.

Exemple 19

(1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthyle

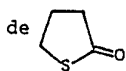
Dans une solution de 0,88 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylique dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 0,1 g de diméthyl amino pyridine, puis 0,76 g de dicyclohexylcarbodiimide, agit pendant 15 minutes à 20 °C, introduit à +10 °C une solution de 0,8 g de (RS) α-cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, agit pendant 5 heures à 20 °C, élimine par filtration l'insoluble résiduel, lave le filtrat à l'eau, le sèche, le concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (7/3), obtient 1,14 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

—Pics à 1,28–1,31–1,38 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.

– Pics de 1,83 à 2,17 p.p.m. attribués aux hydrogènes en 3 et en 1 du cyclopropyle.

– Pics à 2,83–3,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes



– Pic à 4,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.

– Pics à 6,43–6,47 p.p.m. attribués à l'hydrogène porté par le même carbone que le CN.

– Pics à 6,65–6,75 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.

– Pic à 7,42 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

– Pic à 7,3 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

Le (RS) α -cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 19 peut être préparé comme suit:

Stade A: (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol

On mélange 0,5 g de (2-benzyl 4-thiazolyl)méthanol dans 10 cm³ de benzène, ajoute 2,1 g de bioxyde de manganèse, agite pendant 20 heures, filtre, concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange hexane-acétate d'éthyle (7/3) et obtient 0,3 g de (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol, F = 78 °C.

Stade B: (RS) α -cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol

On dissout 0,98 g de cyanure de sodium dans 5 cm³ d'eau, ajoute 2,8 g de (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol préparé comme ci-dessus, introduit goutte à goutte à 0 °C une solution de 2 cm³ d'acide sulfurique concentré dans 3 cm³ d'eau, agite 2 heures à 0 °C, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, décante, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu à l'hexane, isole par essorage 2,76 g de (RS) α -cyano (2-benzyl 4-thiazolyl)méthanol, F = 98 °C.

Exemple 20

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de 0,620 g de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol dans 6 cm³ de benzène et 0,55 cm³ de pyridine, on introduit goutte à goutte à + 10 °C, une solution de 0,85 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylique dans 6 cm³ de benzène, agite pendant 2 heures à 20 °C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, décante, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,03 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle, n_D²² = 1,594

Le RS α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 20 peut être préparé comme suit:

Stade A: (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol

Dans une solution de 10 g de (2-phénoxy 5 thiazolyl) méthanol dans 250 cm³ de benzène, on introduit 40 g de bioxyde de manganèse, agite pendant 5 heures à 40 °C, élimine par filtration l'insoluble résiduel, concentre le filtrat à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 7,7 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, F = 50 °C.

Stade B: (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol:

Dans une solution de 0,6 g de cyanure de sodium dans 10 cm³ d'eau, on introduit à + 15 °C une solution de 1,7 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol dans 6 cm³ d'éther, agite, introduit goutte à goutte à + 5 °C, une solution de 1 cm³ de solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique dans 0,8 cm³ d'eau, agite pendant 2 heures à + 10 °C, sépare la phase éthérée par décantation, la lave à l'eau, la sèche, la concentre à sec,

chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,15 g de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol.

Exemple 21

(1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-[(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 1,07 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-[(dihydro- 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique, 0,1 g de diméthyl amino pyridine et 0,98 g de dicyclohexyl carbodiimide, agite, ajoute, goutte à goutte à + 10 °C, 1,1 g d'une solution de 1,1 g de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 17 heures à 20 °C, élimine par filtration l'insoluble formé, lave le filtrat à l'eau, le sèche, le concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 1,25 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-[(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène)méthyl/cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl)méthyle/, F = 80 à 100 °C.

Exemple 22

(1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle

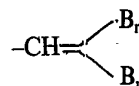
Dans une solution de 1,05 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylique dans 20 cm³ de chloroforme, on introduit 0,7 g de (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol, agite pendant 15 minutes à 20 °C, introduit goutte à goutte à °C, 1,1 cm³ de pyridine, agite pendant 24 heures à 20 °C, verse dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, décante, sèche et concentre la phase diluée d'acide chlorhydrique, décant sèche et concentre la phase organique à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,16 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl)cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy-4-thiazolyl) méthyle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

– Pics à 1,22–1,28 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles géminés.

– Pics à 6,31–6,45 p.p.m. attribués à l'hydrogène de –COO–CH–CN.

– Pics à 6,61–6,75 p.p.m. attribués à l'hydrogène de



– Pic à 7,1 attribué à l'hydrogène thiazolique.

– Pics à 7,17–7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

Le (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 22 peut être préparé comme suit:

Stade A: (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol:

Dans une solution de 4,6 g de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol dans 100 cm³ de benzène, on introduit 19,1 g de bioxyde de manganèse, agite pendant 17 heures à 40 °C, puis pendant 3 heures à 60 °C, élimine par filtration l'insoluble résiduel, concentre à sec sous pression réduite le filtrat, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 2,6 g de (2-phénoxy 4-thiazolyl)méthanol; F = 63 °C.

Stade B: (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl)méthanol

Dans une solution de 0,85 g de cyanure de sodium dans 5

cm³ d'eau, on introduit à + 10 °C, 2,4 g de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanal en solution dans 10 cm³ d'éther, agite pendant 10 minutes, introduit goutte à goutte à 0 °C, un mélange de 2 cm³ de solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique et de 3 cm³ d'eau, agite pendant 2 heures à 0 °C, sépare la phase organique par décantation, la lave à l'eau, la sèche, la concentre à sec, reprend le résidu par de l'éther isopropylique, essore le précipité, le sèche et obtient 2,28 g de RS α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol.

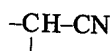
Exemple 23

(1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 / (dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (R,S) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de 0,75 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 / (dihydro 2-oxo 3 (2H)-thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 0,1 g de diméthyl amino pyridine, puis 0,64 g de dicyclohexylcarbodiimide, agite pendant 15 minutes à 20 °C, introduit goutte à goutte 10 °C, 0,7 g de RS α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol, agite pendant 24 heures à 20 °C, élimine par filtration l'insoluble formé, lave à l'eau le filtrat, le sèche, le concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) puis par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (9/1) et obtient 0,51 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 / (dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle. Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

—Pics à 1,30–1,37 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles géminés.

—Pics à 6,33–6,42 p.p.m. attribués à l'hydrogène de



—Pics à 6,68–6,83 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.

—Pic à 7,12 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

—Pic vers 7,38 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

Exemple 24

Préparation d'un concentré soluble

On effectue un mélange homogène de:

Produit de l'exemple 1	: 0,25	g
Butoxyde de pypéronyle	: 1	g
Tween 80	: 0,25	g
Topanol A	: 0,1	g
Eau	: 98,4	g

Exemple 25

Préparation d'un concentré émulsifiable

On mélange intimement:

Produit de l'exemple 3	: 0,015	g
Butoxyde de pipéronyle	: 0,5	g
Topanol A	: 0,1	g
Xylène	: 99,385	g

Exemple 26

Préparation d'une composition fumigène

On mélange d'une façon homogène:

Produit de l'exemple 8	: 0,25	g
Poudre de tabu	: 25	g
Poudre de feuilles de cèdre	: 40	g
Poudre de bois de pin	: 33,75	g
Vert brillant	: 0,5	g
p-nitrophénol	: 0,5	g

Exemple 27

Composition vétérinaire à usage ixodicide

Produit de l'exemple 8	: 4	g
Butoxyde de pipéronyle	: 2,5	g
Polysorbate 80	: 10	g
Triton 100	: 25	g
Acétate de tocophérol	: 1	g
Alcool éthylique	: 100	cm ³

10 Etude de l'activité insecticide des composés selon l'invention: Etude de l'effet létal des composés selon l'invention sur mouches domestiques:

Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles de souche sensible aux pyréthrinoides, élevées à 22–23 °C et 60–65% d'humidité relative et âgées de 4 à 5 jours. On opère par application topique de 1 μ l de solution acétonique sur le thorax dorsal des insectes à l'aide du micro manipulateur d'Arnold. On utilise 50 individus par dose du produit à tester. On effectue le contrôle de mortalité vingt-quatre heures après traitement.

Les tests sont effectués en utilisant le butoxyde de pipéronyle comme synergisant, dans la proportion de 10 pour 1 en poids de produit à tester.

Dans ces conditions, le composé de l'exemple 6 présente une DL₅₀ de 14,5 nanogrammes par insecte, le produit de l'exemple 16 possède une DL₅₀ de 17,1 nanogrammes par insecte. Les composés des autres exemples présentent également une activité intéressante dans ce même test.

30 Etude de l'effet létal des composés selon l'invention sur larves de Spodoptera littoralis:

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 relative. Après traitement, les individus sont placés sur un milieu nutritif artificiel (milieu de Poitout).

On effectue le contrôle de mortalité 48 heures après traitement.

Les résultats expérimentaux obtenus sont les suivants (exprimés en DL₅₀ en nanogramme par insecte)

Composé de l'exemple 2	: DL ₅₀ = 20,4
Composé de l'exemple 5	: DL ₅₀ = 6,0
45 Composé de l'exemple 6	: DL ₅₀ = 26,6
Composé de l'exemple 9	: DL ₅₀ = 59,2
Composé de l'exemple 10	: DL ₅₀ = 22,5
Composé de l'exemple 13	: DL ₅₀ = 9,2
Composé de l'exemple 15	: DL ₅₀ = 60,2
50 Composé de l'exemple 21	: DL ₅₀ = 44,5
Composé de l'exemple 23	: DL ₅₀ = 67,6

Les composés des autres exemples présentent également une activité intéressante dans ce même test.

55 Etude de l'activité des produits selon l'invention sur larves d'Epilachna Varivestris:

Les essais sont effectués par application topique de manière analogue à celle utilisée pour les mouches et les larves de Spodoptera. On utilise des larves de l'avant dernier stade larvaire et après traitement des larves sont alimentées par des plants de haricots. On effectue le contrôle de mortalité 72 heures après traitement.

Les résultats expérimentaux exprimés en DL₅₀, en nanogrammes par insecte, sont les suivants:

65 Composé de l'exemple 2	: DL ₅₀ = 20,1
Composé de l'exemple 6	: DL ₅₀ = 26,8
Composé de l'exemple 8	: DL ₅₀ = 12,5
Composé de l'exemple 12	: DL ₅₀ = 7,2

Composé de l'exemple 13 : $DL_{50} = 14,5$

Composé de l'exemple 15 : $DL_{50} = 14,4$

Les composés des autres exemples présentent également une activité insecticide intéressante dans ce même test.

Etude de l'activité de choc sur mouche domestique:

Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles âgées de 5 à 5 jours. On opère par pulvérisation directe en cylindre 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 dose. On effectue les contrôles toutes les minutes jusqu'à 10 minutes, puis à 15 minutes et l'on détermine le KT 50 par les méthodes habituelles.

Les résultats expérimentaux exprimés en minutes (KT 50) sont les suivants:

Composé de l'exemple 2 : 3,0

Composé de l'exemple 3 : 2,7

Composé de l'exemple 4 : 6,2

Composé de l'exemple 5 : 5,3

Composé de l'exemple 6 : 5,3

Composé de l'exemple 7 : 3,5

Composé de l'exemple 10 : 8,7

Composé de l'exemple 12 : 5,9

Composé de l'exemple 13 : 5,5

Composé de l'exemple 15 : 3,9

5 Composé de l'exemple 18 : 6,0

Composé de l'exemple 19 : 5,4

Composé de l'exemple 22 : 7,0

Composé de l'exemple 23 : 4,7

10 Les composés des autres exemples possèdent également un effet d'abattage intéressant.

Etude de l'activité sur Tetranychus Urticae:

Essai adulticide:

15 On utilise des plants de haricots comportant deux feuilles qui sont traitées au pistolet Fisher à différentes doses des produits à tester. Après séchage, ces plants sont infestés à raison de 25 femelles de Tetranychus Urticae par feuilles et maintenus à 22–23 °C, 60–65% d'humidité relative sous lumière artificielle permanente. Les dénombrements des acariens vivants et morts sont effectués 24 heures et 48 heures après traitement.

20 Les produits des exemples 6 et 10 présentent notamment une bonne activité adulticide dans ce test.