



N° 898.070

Classif. Internat.: C07D/A01N

Mis en lecture le:

25 -04- 1984

LE Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 25 octobre 19 83 à 11 h. 00

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle (Suisse)

élisant domicile chez Sandoz S.A., chaussée de Haecht 226
1030 Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouveaux dérivés de léthanol, leur préparation
et leur utilisation comme fongicides,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Suisse le 28 octobre 1982, n° 6300/82-6

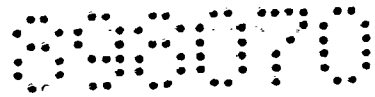
Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 25 avril 19 84
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS



MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande
de

BREVET D'INVENTION

formée par
SANDOZ S.A.
pour

"Nouveaux dérivés de l'éthanol, leur préparation et leur utilisation comme fongicides."

Invention de : Fritz SCHAUB

Revendication de la priorité de la demande de brevet déposée en SUISSE le 28 octobre 1982 sous le no. 6300/82-6 au nom de SANDOZ S.A.

Case: 130-3955



La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'éthanol, leur préparation et leur utilisation comme fongicides pour combattre les champignons phytopathogènes et pour le traitement des infections fongiques chez l'homme et l'animal.

5 L'invention concerne en particulier les α -aryl- α -R₁-1H-1,2,4-triazole-1-éthanol et les α -aryl- α -R₁-1H-imidazole-1-éthanol dans lesquels R₁ représente un groupe cyclopropyle halogéné lié à l'atome de carbone α soit directement, soit par l'intermédiaire d'un groupe alkyle, ainsi que leurs éthers et esters. Ces composés seront
10 désignés dans la présente description, les composés de l'invention.

L'expression "atome de carbone α " dans la présente description désigne l'atome de carbone du reste éthanol auquel les groupes R₁, aryle et hydroxy sont liés.

Le groupe α -aryle des composés de l'invention est
15 avantageusement un groupe hydrocarboné aromatique, de préférence un groupe phényle, non substitué ou substitué, ou un cycle hétéroaromatique lié par un de ses atomes de carbone cycliques, par exemple un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, de préférence un groupe furyle, thiényle ou
20 pyridyle, non substitué ou substitué.

Comme exemple de groupe α -aryle particulièrement approprié on peut citer le groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes, NO₂, les groupes alkyle en C₁-C₅, alcényle en C₂-C₅, alcynyle en C₂-C₅, alcoxy en
25 C₁-C₅ et alkylthio en C₁-C₅ non substitués ou halogénés, et les groupes phényle et phénoxy non substitués ou substitués. Comme autres exemples de groupes α -aryle appropriés on peut citer les groupes hétéroaromatiques tels que les groupes 3-pyridyle, 2-thiényle et 2-furyle non substitués ou monosubstitués par un
30 halogène ou par un groupe alkyle en C₁-C₅, par exemple les groupes 5-chloro-2-thiényle et 5-tert.butyl-2-furyle.

Le groupe α -aryle est de préférence un groupe phényle substitué par R₂ et R₃, où R₂ et R₃ signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène, un

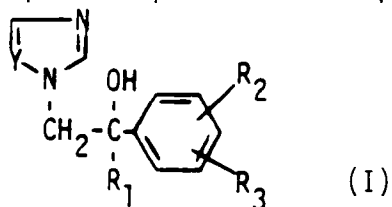
groupe alkyle en C₁-C₅, alcényle en C₂-C₅, alcynyle en C₂-C₅, alcoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅ non substitués ou halogénés, un groupe phényle ou phénoxy non substitués ou substitués, ou NO₂.

Lorsque R₂ et/ou R₃ signifient ou contiennent un halogène, il s'agit par exemple de F, Cl ou Br. Comme exemples de substituants appropriés du groupe phényle on peut citer CH₃, Cl, Br, I, CH₃O, C₆H₅, CF₃O et C₂H₅, préférablement CH₃, C₆H₅ et spécialement Cl. En général, les substituants du groupe phényle sont situés de préférence en position 2, 4 (par exemple 2,4-di-Cl), plus préférablement en position 4 (monosubstitution).

Lorsque le groupe hydroxy des composés de l'invention est étherifié, ces éthers sont par exemple des éthers alkyliques en C₁-C₅, alcényliques en C₃-C₅, alcynyliques en C₃-C₅ ou aralkyliques, tels que les éthers méthyliques, allyliques, propargyliques ou benzylques; lorsque ce groupe hydroxy est estérifié, ces esters sont par exemple des dérivés d'acides carboxyliques aliphatiques, tels que les acétates.

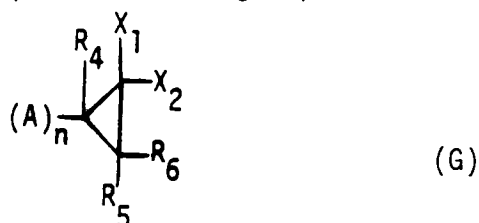
Les composés de l'invention contiennent 1 ou plusieurs centres de chiralité. De tels composés sont généralement obtenus sous forme de mélanges racémiques ou de diastéréoisomères. Ces mélanges peuvent si nécessaire, être séparés complètement ou en partie en composés individuels ou en mélanges désirés d'isomères selon des méthodes connues.

Une classe de composés préférés comprend ceux correspondant à la formule I



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations données plus haut et Y représente CH ou N.

R₁ représente de préférence un groupe G



dans lequel X_1 représente H, F, Cl ou Br, spécialement Cl ou Br, en particulier Cl,

X_2 représente F, Cl ou Br, spécialement Cl ou Br, en particulier Cl,

5 R_4, R_5, R_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, H, un groupe alkyle en C_1-C_5 , par exemple CH_3 , ou un halogène,

A représente un reste CR_7R_8 ou $CR_7R_8-CHR_9$, le reste $CR_7R_8-CHR_9$ étant lié au reste cyclopropyle halogéné par l'atome de carbone portant le substituant R_9 ,

10 R_7, R_8, R_9 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, H ou un groupe alkyle en C_1-C_5 , par exemple CH_3 , R_7 et R_8 pouvant aussi être liés pour former un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 ,

15 et n signifie 0 ou 1.

X_1 et X_2 sont de préférence identiques.

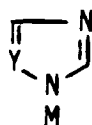
Au moins un des substituants R_7 et R_8 signifie avantageusement un groupe alkyle en C_1-C_5 ou bien CR_7R_8 signifie un groupe cycloalkyle.

20 Lorsque CR_7R_8 signifie un groupe cycloalkyle, ce groupe contient de préférence de 3 à 5 atomes de carbone cycliques.

Lorsque un ou plusieurs substituants R_4, R_5 et R_6 signifient un halogène, il s'agit de préférence de F, Cl ou Br, en particulier Cl ou Br. Lorsque l'un quelconque des substituants R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 et R_9 signifie un groupe alkyle en C_1-C_5 , il s'agit de préférence de CH_3 .

n signifie de préférence 1.

30 L'invention concerne également un procédé de préparation de ces composés, procédé selon lequel on fait réagir un composé de formule II



(II)

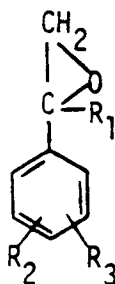
dans laquelle M représente H, un métal ou un groupe trialkylsilyle
 et Y a la signification donnée plus haut,
 avec un 2-aryl-2-R₁-oxiranne correspondant, dans lequel R₁ a la
 signification donnée plus haut, ou avec un dérivé réactif de ce
 5 composé, et, si nécessaire, on étherifie ou estérifie les composés
 éthanoliques ainsi obtenus.

Lorsque M représente H dans la formule II, la réaction
 est de préférence effectuée en présence d'une base.

Les composés de l'invention peuvent se présenter sous
 10 forme de base libre, de sel ou de complexe métallique. Par sel, on
 entend un sel d'addition avec un acide, par exemple le chlorhydrate,
 ou un alcoolate, par exemple l'alcoolate de sodium. Le complexe
 métallique est un complexe par exemple avec un métal tel que Cu ou
 Zn, et avec des anions tels que les chlorures, sulfates et nitrates.

15 Les sels d'addition d'acide, les alcoolates et les
 complexes métalliques peuvent être obtenus selon les méthodes
 habituelles à partir de la forme libre correspondante, et vice
 versa.

Les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir
 20 un composé de formule III



(III)

25

dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations données plus haut,
 ou l'un de ses dérivés fonctionnels réactifs, désignés ci-après
 30 dérivés réactifs, avec un composé de formule II tel que défini plus
 haut, et, si nécessaire, en étherifiant ou estérifiant ensuite les
 composés éthanoliques ainsi obtenus.

Le procédé de l'invention peut par exemple être réalisé
 par réaction d'un 2-aryl-2-R₁-oxiranne tel que défini plus haut,

par exemple un composé de formule III, avec un azole de formule II tel quel (M=H) ou sous forme de sel métallique (M=métal), de préférence sous forme d'un sel de métal alcalin, par exemple de sel de sodium, dans un solvant inerte sous les conditions de réaction, par exemple dans du diméthylformamide, à une température de réaction comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, ou avec un azole de formule II dans laquelle M est un groupe trialkylsilyle, par exemple triméthylsilyle, dans un solvant inerte sous les conditions de réaction, par exemple dans du diméthylformamide, en présence de quantités catalytiques d'une base telle que NaH, avantageusement en chauffant à une température comprise de préférence entre 70 et 90°C.

L'expression "dérivés réactifs" utilisée en rapport avec les 2-aryl-2-R₁-oxiranes définis plus haut, tels que les composés de formule III, englobe tout dérivé de l'oxirane qui, par réaction avec un azole, forme les composés éthanoliques de l'invention. Divers types de ces dérivés réactifs sont connus de l'homme de l'art; comme exemple approprié, on peut citer les halohydrines correspondantes dans lesquelles l'halogène est par exemple Cl ou Br.

Les conditions sous lesquelles les composés de formule II peuvent réagir avec les dérivés réactifs des 2-aryl-2-R₁-oxiranes définis plus haut, sont aussi connues en soi. La réaction du composé de formule II avec l'halohydrine du composé de formule III, peut être effectuée sous les conditions indiquées pour la réaction avec les composés de l'oxirane, mais, de préférence, en présence d'un équivalent supplémentaire d'une base.

Les esters et éthers des composés de l'invention peuvent être obtenus selon les méthodes connues d'estérification et d'éthérification à partir des composés éthanoliques correspondants.

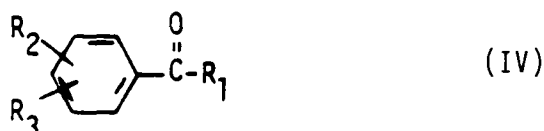
Les composés de l'invention peuvent être isolés du mélange réactionnel et purifiés selon les méthodes connues en soi.

Les 2-aryl-2-R₁-oxiranes définis plus haut sont des composés nouveaux. Les procédés appropriés pour leur préparation sont par exemple analogues à ceux indiqués ci-après pour la

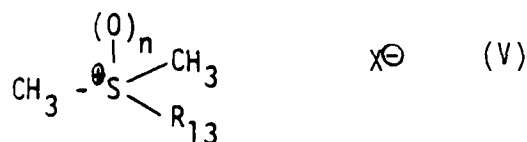
préparation des composés de formule III.

Les composés de formule III peuvent être obtenus selon les méthodes connues

- a) par traitement des halohydrines correspondantes avec une base,
 5 b) par réaction des cétones correspondantes de formule IV



- 10 dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations données plus haut, avec un composé de formule V



15

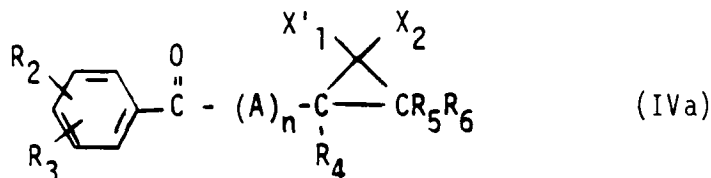
dans laquelle n signifie 0 ou 1

X représente un halogène ou un groupe méthylsulfate, et R₁₃ représente un groupe alkyle,

- en présence d'une base, telle qu'un hydrure ou hydroxyde de métal alcalin. Lorsque R₁₃ représente un groupe alkyle en C₈-C₁₈, en particulier un groupe alkyle à chaîne droite en C₈-C₁₈, par exemple un groupe n-dodécyle, le composé de formule V peut aussi servir de catalyseur de transfert de phase.

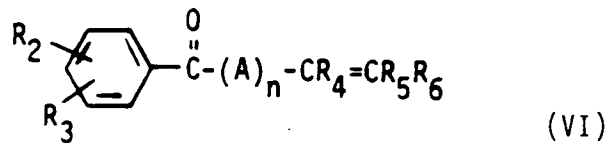
- 25 Les composés de formule IV peuvent aussi être obtenus selon des méthodes connues.

Les composés de formule IVa

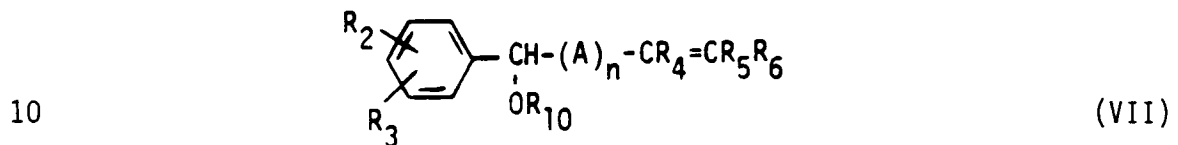


30

- dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, X₂ et n ont les significations données plus haut et X'₁ représente F, Cl ou Br, peuvent être obtenus par addition du groupe :CX'₁X₂ (dans lequel X'₁ et X₂ ont les significations données plus haut) à un composé de formule VI
- 35



5 dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A et n ont les significations données plus haut,
ou en partant de composés de formule VII



dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A et n ont les significations données plus haut et R₁₀ représente H ou un groupe protecteur du groupe OH, par exemple un groupe tétrahydropyrannyle, par addition
15 du groupe :CX₁X₂ sur la double liaison et oxydation subséquente de la fonction alcool en groupe carbonyle éventuellement après élimination du groupe protecteur. L'addition du groupe :CX₁X₂ et l'oxydation peuvent être effectuées selon des méthodes connues.

Les carbènes de formule :CX₁X₂ peuvent, par exemple,
20 être obtenus

- a) par élimination d'acide halogénohydrique à partir d'un trihalométhane à l'aide d'un hydroxyde alcalin, par exemple sous les conditions d'une réaction de transfert de phase,
- b) par décomposition thermique (décarboxylation) d'un
25 trihaloacétate, par exemple un trihaloacétate de sodium ou de lithium, à une température comprise entre 80°C et 120°C, par exemple dans des mélanges de solvants contenant du glyme ou du diglyme (éthers diméthyliques de l'éthylèneglycol et du diéthylèneglycol),
- c) par décomposition thermique de C₆H₅HgCX₃, où X est un halogène,
30 par exemple dans le benzène, au reflux.

Les produits de départ de formule VI, dans laquelle n signifie 1 et A représente le groupe CR₇R₈-CHR₉, sont obtenus par exemple par alkylation d'une acétophénone avec un halogénure



d'allyle, et ceux de formule VII, dans laquelle $(A)_n$ représente une liaison covalente ou CR_7R_8 et R_{10} représente l'hydrogène, sont obtenus par exemple par réaction d'un composé de Grignard vinylique ou allylique avec un benzaldéhyde éventuellement substitué.

5 Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ceux-ci sont connus ou peuvent être obtenus par des procédés analogues aux procédés connus ou à ceux décrits dans la présente demande.

10 Les composés de l'invention possèdent d'intéressantes propriétés biologiques, en particulier des propriétés antifongiques et peuvent donc être utilisés en thérapeutique pour le traitement des infections fongiques chez l'homme et l'animal. Cette activité antifongique peut être mise en évidence par des essais in vitro, par exemple par des essais de dilution en série sur diverses familles et
15 espèces de mycètes, tels que levures, moisissures et dermatophytes, à des concentrations comprises entre environ 0,05 et environ 50 $\mu\text{g/ml}$, et aussi par des essais in vivo, par exemple systémiques, par administration par voie orale de doses comprises entre environ 10 et 100 mg/kg à des souris à qui l'on a transmis une infection
20 intra-vaginale avec *Candida albicans*.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent être utilisés comme antifongiques. Pour leur utilisation, la dose administrée dépendra naturellement du composé utilisé, du mode d'administration et du traitement désiré. Toutefois, des
25 résultats satisfaisants sont en général obtenus lorsque les composés de l'invention sont administrés à une dose quotidienne comprise entre environ 1 et 100 mg/kg, avantageusement en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour, ou sous une forme à libération retardée. En thérapeutique humaine la dose quotidienne correspondante sera
30 comprise entre 70 et 2000 mg de substance active; les doses unitaires appropriées pour une administration par voie orale, comprennent par exemple entre 17,5 et 1000 mg de substance active.

Les composés de l'invention peuvent être préparés et utilisés sous forme de base libre ou sous forme de sels (sels



d'addition d'acides ou d'aloates) ou de complexes métalliques, acceptables du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire. D'une manière générale, les sels ont le même ordre d'activité que les bases libres. Comme exemples d'acides pouvant être utilisés pour la
5 préparation des sels d'addition d'acides on peut citer l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, fumarique et naphthalène-1,5-disulfonique.

L'invention concerne donc les composés de l'invention, sous forme de base libre ou de sels ou de complexes métalliques
10 acceptables du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire, pour l'utilisation comme médicaments, en particulier comme antifongiques. L'invention concerne également un médicament contenant, comme substance active, un composé de l'invention sous
forme de base libre ou de sel ou de complexe métallique acceptable
15 du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire.

En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant la substance active en association avec des véhicules ou diluants inertes acceptables du point de vue
20 pharmaceutique ou vétérinaire et, éventuellement, avec d'autres excipients. De telles compositions font également partie de la présente invention. Les composés de l'invention peuvent être administrés par voie interne sous forme de comprimés ou de capsules, ou être appliqués localement sous forme de pommades ou de crèmes, ou
25 encore être administrés sous une forme appropriée pour la voie parentérale. Les concentrations de substance active varieront naturellement en fonction du composé utilisé, du traitement désiré et du mode d'administration choisi. En général, des résultats satisfaisants sont toutefois obtenus par exemple par application
30 topique à des concentrations comprises entre 0,05 et 5, en particulier entre 0,1 et 1% en poids.

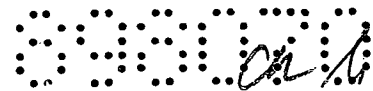
Les composés de l'invention peuvent être utilisés d'une manière analogue à celle connue pour l'utilisation de composés connus tels que le kétoconazole. Les composés de formule I dans



laquelle A représente un groupe CR7R8-CHRg présentent une action pharmacologique particulièrement intéressante.

La dose quotidienne appropriée pour un composé donné de l'invention dépendra de divers facteurs, c'est-à-dire de son activité relative. Ceci a par exemple été établi pour le
5 2-(4-chlorophényl)-4-(2,2-dichlorocyclopropyl)-3,3-diméthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)butane-2-ol dans le modèle de candidose vaginale chez la souris, la guérison étant apparue après administration par voie orale de 4 x 12,5 mg/kg. Les composés de l'invention peuvent
10 donc être utilisés à des doses analogues à celles généralement utilisées pour le kétoconazole.

Les composés de l'invention, sous forme libre ou sous forme de sels (sels d'addition d'acides ou alcoolates) ou de complexes métalliques acceptables en agriculture, sont aussi
15 utiles comme fongicides pour combattre les champignons phytopathogènes. Leur effet fongicide avantageux a été mis en évidence dans des essais in vivo à des concentrations comprises entre environ 0,0008 et 0,05% contre *Uromyces appendiculatus* (rouille du haricot) sur des haricots à rame, contre d'autres champignons des Rouilles (tels que *Hemileia*, *Puccinia*) sur le café,
20 le blé, le géranium, les gueules-de-loup, contre *Erysiphe cichoracearum* sur le concombre et contre d'autres oidiums (*E. graminis* f.sp. *tritici*, *E. Graminis* f.sp. *hordei*, *Podosphaera leucotricha*, *Uncinula necator*) sur le blé, l'orge, les pommes, la
25 vigne. D'autres effets intéressants ont été observés entre autres dans des essais in vitro contre *Ustilago*



maydis à des concentrations comprises entre environ 0,8 et 200 ppm, et in vivo contre *Rhizoctonia solani* à des concentrations comprises entre environ 10 et 160 ppm (calculées par volume de substrat). Attendu que ces essais indiquent aussi une bonne tolérance des plantes et une bonne action systémique, les composés de l'invention conviennent pour le traitement des plantes, des semences et du sol pour combattre des champignons phytopathogènes tels que les Basidiomycetes, Ascomycetes et Deuteromycetes, en particulier les Basidiomycetes de l'ordre des Uredinales (rouilles) tels que *Puccinia* spp, *Hemileia* spp, *Uromyces* spp, les Ascomycetes de l'ordre des Erysiphales (oidiums) tels que *Erysiphe* spp, *Podosphaera* spp, et *Uncinula* spp, ainsi que *Phoma*, *Rhizoctonia*, et *Helminthosporium*.

La quantité de composé de l'invention à appliquer dépendra de divers facteurs tels que le composé utilisé, le type de traitement (plantes, sol, semences), le mode de traitement (par exemple arrosage du sol ou de la plante, pulvérisation, poudrage, traitement des semences), l'objectif du traitement (prophylactique ou thérapeutique), le type de mycètes à combattre et du temps d'application.

En général, des résultats satisfaisants sont obtenus par application des composés de l'invention à des doses comprises entre environ 0,005 et 2,0, de préférence entre environ 0,01 et 1 kg/ha, dans le cas d'un traitement pour plantes ou sol. Le traitement peut, si nécessaire, être répété, par exemple à intervalles de 8 à 30 jours. Lorsque les composés de l'invention sont utilisés pour traiter les semences, des résultats satisfaisants sont en général obtenus en utilisant les composés à des doses comprises entre environ 0,05 et 0,5, de préférence entre environ 0,1 et 0,3 g par kg de semences.



L'expression sol, telle qu'utilisée ci-après, désigne tout milieu habituel de culture, naturel ou artificiel.

5 Les composés de l'invention peuvent être utilisés sur un grand nombre de plantes cultivées, telles que soja, café, plantes ornementales (telles que géraniums, roses), légumes (par exemple petits pois, concombres, céleris, tomates et haricots), betterave à sucre, canne à sucre, coton, lin, maïs, vigne, fruits à pépins et à noyaux (tels que poires et prunes), et conviennent particulièrement pour les céréales (telles que blé, avoine, orge), spécialement le
10 blé.

Les composés de l'invention particulièrement appropriés pour une utilisation en agriculture sont les composés de formule I dans laquelle $(A)_n$ est une liaison covalente ou le groupe CR_7R_8 . Les autres sous-groupes de composés de formule I ayant un effet
15 fongicide particulièrement avantageux sont, entre autres, ceux dans lesquels X_1 et X_2 représentent le brome et ceux dans lesquels $(A)_n$ représente $CH(\text{alkyle en } C_1-C_4)-CHR_9$ et/ou ceux dans lesquels R_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , par exemple CH_3 .

La présente invention a aussi pour objet des compositions
20 fongicides comprenant, comme matière active, un composé de l'invention sous forme libre ou sous forme de sel ou de complexe métallique acceptable en agriculture, en association avec un diluant acceptable en agriculture. Ces compositions peuvent être obtenues selon les méthodes habituelles, par exemple en mélangeant un composé
25 de l'invention avec un diluant et éventuellement avec d'autres ingrédients tels que des agents tensio-actifs.

L'expression diluant telle qu'utilisée ci-après désigne une matière liquide ou solide acceptable en agriculture qui peut être ajoutée à la matière active respectivement pour la transformer



en une forme plus simple ou applicable plus facilement, ou pour la diluer afin d'obtenir une activité désirable ou utilisable. Comme exemples de tels diluants on peut citer le talc, le kaolin, la terre de diatomées, le xylène et l'eau.

5 Les formulations utilisées sous forme de spray, tels que les concentrés dispersables dans l'eau ou les poudres mouillables, peuvent contenir des agents tensio-actifs tels que des agents mouillants ou dispersants, par exemple le produit de condensation du formaldéhyde avec un naphthalènesulfonate, un alkylarylsulfonate ,
10 un ligninesulfonate, un sulfate d'alcool gras, un alkylphénol éthoxylé et un alcool gras éthoxylé.

En général, ces formulations contiennent de 0,01 à 90% en poids de matière active, de 0 à 20% d'agent tensio-actif acceptable pour un fongicide et de 10 à 99,99% d'un ou de plusieurs diluants.
15 Les formes concentrées, par exemple les concentrés émulsionnables, contiennent en général d'environ 2 à 90%, de préférence entre 5 et 70% en poids de matière active. Les formes d'application contiennent en général de 0,0005 à 10% en poids d'un composé de l'invention comme matière active. Les suspensions pour pulvérisations
20 habituelles peuvent contenir, par exemple, de 0,0005 à 0,05, de préférence de 0,001 à 0,02% en poids de matière active.

En plus des diluants et agents tensio-actifs habituels, les compositions de l'invention peuvent contenir d'autres additifs ayant des effets spécifiques, par exemples des stabilisants, des
25 désactivants (pour les formulations solides sur des supports à surface active), des agents pour améliorer l'adhésion aux plantes, des inhibiteurs de corrosion, des agents anti-mousse et des colorants. En outre, d'autres fongicides exerçant une activité fongicide similaire ou complémentaire, ou d'autres matières à action
30 bénéfique, telles que les insecticides, peuvent être présentes dans

les formulations.

Les exemples suivants illustrent la préparation de formulations fongicides pour le traitement des plantes.

A. Poudre mouillable

5 On mélange 25 parties d'un composé de l'invention avec 25 parties de silice fine synthétique, 2 parties de laurylsulfate de sodium, 3 parties de ligninesulfonate de sodium et 45 parties de kaolin finement divisé et on broie jusqu'à une dimension moyenne des particules d'environ 5 microns. On obtient une poudre mouillable qui
10 est diluée dans l'eau avant l'emploi sous forme de liqueur de pulvérisation, et qui peut être appliquée par pulvérisation foliaire ainsi que par arrosage des racines.

B. Granulés

15 On pulvérise 0,5 partie en poids d'un liant (agent tensio-actif non ionique) sur 94,5 parties en poids de sable de quartz dans un mélangeur à tambour et on mélange le tout à fond. On ajoute alors 5 parties en poids d'un composé de l'invention et on continue de mélanger à fond pour obtenir un granulé dont la dimension des particules est comprise entre 0,3 et 0,7 mm. Les
20 granulés peuvent être appliqués par incorporation dans le sol adjacent aux plantes devant être traitées.

C. Concentré émulsionnable

25 On mélange 25 parties en poids d'un composé de l'invention avec 10 parties en poids d'un agent émulsifiant et 65 parties en poids de xylène. On dilue le concentré avec de l'eau jusqu'à la concentration désirée.

D. Traitement des semences

30 On mélange 45 parties d'un composé de l'invention avec 1,5 partie d'éther décaglycolique du diamylphénol, 2 parties d'huile à broches, 51 parties de talc fin et 0,5 partie du colorant rhodamine B. On broie le mélange dans un broyeur contraplex fonctionnant à 10000 tours par minute jusqu'à ce que la dimension moyenne des particules soit inférieure à 20 microns. La poudre sèche



résultante a une bonne adhérence et peut être appliquée aux semences, par exemple en la mélangeant pendant 2 à 5 minutes dans un récipient tournant lentement.

Les exemples qui suivent décrivent la préparation des composés de l'invention; les températures sont indiquées en degrés Celsius.

PRODUITS FINALS

Exemple 1:

10 2-(4-Chlorophényl)-4-(2,2-dichlorocyclopropyl)-3,3-diméthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)butane-2-ol

15 a) On ajoute 5,1 g de méthylsulfate de dodécyl-diméthylsulfonium à une solution de 3,0 g de 1-(4-chlorophényl)-3-(2,2-dichlorocyclopropyl)-2,2-diméthyl-propane-1-one dans 30 ml de toluène sec à la température ambiante, et on agite le mélange pendant 15 minutes. A la suspension résultante on ajoute 1,1 g de KOH pulvérisé et on agite le mélange pendant 2 heures à 35°. On refroidit le mélange réactionnel, on le verse sur de la glace et on l'extrait avec de l'éther diéthylique. On lave 3 fois les extraits organiques avec de l'eau, puis avec une solution saturée

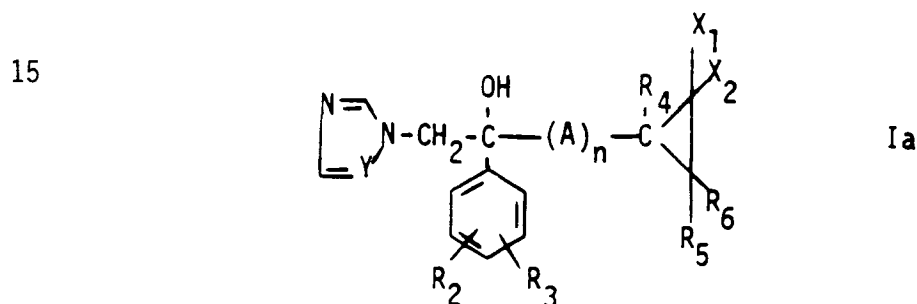
20 aqueuse de NaCl, on sèche les extraits sur MgSO₄ et on les évapore sous vide. On obtient un résidu sous forme d'huile incolore contenant 50% de 2-(4-chlorophényl)-2-[2-(2,2-dichlorocyclopropyl)-1,1-diméthyl-éthyl]oxirane et 50% de sulfure de dodécyle et de méthyle.

25 b) En l'espace de 10 minutes, on ajoute goutte à goutte l'oxirane à l'état brut ainsi obtenu, à un mélange de 1,0 g de 1,2,4-triazole que l'on a chauffé à 90°, et on agite le mélange pendant 18 heures tout en maintenant la température de la réaction à 90°. On refroidit le mélange réactionnel, on le verse sur de la

glace et on l'extrait avec du CH_2Cl_2 . On lave les extraits organiques successivement avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de NaCl , on les sèche sur MgSO_4 et on élimine le solvant par évaporation sous vide. On obtient le composé du titre sous forme de cristaux incolores après chromatographie sur gel de silice avec comme éluant tout d'abord un mélange fraction d'hexane/acétate d'éthyle (9:1 à l'origine, puis 1:1) et ensuite avec de l'acétate d'éthyle, et cristallisation subséquente dans un mélange éther diéthylique/fraction d'hexane; $F = 117-123^\circ$ (mélange de diastéréoisomères).

Exemple 2

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, on obtient les composés suivants de formule Ia



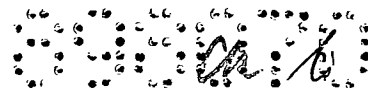
par réaction d'un azole avec l'oxirane correspondant:

Ex. No.	R_2	R_3	$(A)_n$	X_1/X_2	R_4	R_5	R_6	Y	Caractéristiques
25 2.1	4-Cl	H	-	Cl/Cl	CH_3	H	H	N	
2	"	"	-	" "	"	"	"	CH	
3	"	"	-	Br/Br	"	"	"	N	
4	"	"	-	" "	"	"	"	CH	
5	"	"	-	F/F	"	"	"	N	
30 6	"	"	-	" "	"	"	"	CH	
7	"	"	-	F/Cl	"	"	"	N	
8	"	"	-	" "	"	"	"	CH	
9	"	"	-	Cl/Cl	H	"	"	N	

Ex. No.	R ₂	R ₃	(A) _n	X ₁ /X ₂	R ₄	R ₅	R ₆	Y	Caractéristiques
10	"	2-Cl	-	" "	"	CH ₃	CH ₃	N	
11	"	"	-	" "	"	"	"	CH	
5 12	"	H	C(CH ₃) ₂	" "	"	H	H	N	Rf=0,24/
13	"	"	"	" "	"	"	"	CH	AcE*
14	"	"	CH ₂	" "	"	"	"	N	
15	"	"	"	" "	"	"	"	CH	
16	"	"	CH(CH ₃)	" "	"	"	"	N	
10 17	"	"	"	" "	"	"	"	CH	
18	4-Cl	H	C(CH ₃) ₂ -CH ₂	Cl/Cl	H	H	H	CH	F=140-55°
19	"	"	"	Br/Br	"	"	"	N	Rf=0,30/
20	"	"	"	" "	"	"	"	CH	AcE*
21	"	"	"	F/F	"	"	"	N	
15 22	"	"	"	" "	"	"	"	CH	
23	"	"	CH ₂ -CH ₂	Cl/Cl	"	"	"	N	
24	"	"	"	" "	"	"	"	CH	
25	"	"	CH(CH ₃)-CH ₂	" "	"	"	"	N	Rf=0,28AcE** n _D ²⁰ =1,5598
20 26	"	"	"	" "	"	"	"	CH	
27	"	"	"	" "	Cl	"	"	N	
28	"	"	"	" "	"	"	"	CH	
29	"	"	C(CH ₃) ₂ -CH ₂	H/Cl	"	"	"	N	
30	"	"	"	" "	"	"	"	CH	
25 31	"	"	"	Cl/Cl	CH ₃	"	"	N	F=100-8°-***

* mélange de diastéréoisomères - AcE = Acétate d'éthyle

** mélange d'isomères

PRODUITS INTERMEDIAIRESExemple 3:1-(4-chlorophényl)-3-(2,2-dichlorocyclopropyl)-2,2-diméthylpropane-1-one

- 5 a) A une solution de 28 g de KOH pulvérisé dans 500 ml de toluène on ajoute sous agitation, en 30 minutes et à la température ambiante, 45,6 g de 4-chlorophényl-isopropylcétone puis, 8,1 g de bromure de tétrabutylammonium, la température interne s'élevant à 30°. Après agitation pendant 2 heures on ajoute goutte à goutte à la température ambiante 28,7 g de chlorure d'allyle dans 100 ml de toluène et on agite le mélange pendant la nuit à la température ambiante. On verse le mélange sur de l'eau glacée, on l'extrait avec de l'éther, on lave les extraits organiques combinés successivement avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de NaCl, on les sèche sur MgSO₄ et on les évapore. La distillation fractionnée du résidu à l'état brut restant donne le 1-(4-chlorophényl)-2,2-diméthyl-pent-4-ène-1-one sous forme d'une huile incolore (E = 95°/0,4 mmHg).
- 10
- 15
- 20 b) A une température de 0° on ajoute lentement 500 g d'une solution aqueuse de NaOH à 50% à une solution de 64 g de 1-(4-chlorophényl)-2,2-diméthyl-pent-4-ène-1-one dans 500 ml de CHCl₃ et, en l'espace de 15 minutes, on ajoute par portions 5 g de chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBA). Lorsque l'addition est terminée, on agite le mélange pendant 8 heures à une température comprise entre 0 et 5° et, après dilution avec 500 ml de CHCl₃, on agite encore pendant 18 heures à la température ambiante. On verse ensuite le mélange réactionnel sur de la glace, on l'extrait avec du CH₂Cl₂, on réunit les extraits organiques, on lave la phase organique globale avec de l'eau, on
- 25
- 30 la sèche sur MgSO₄ et on l'évapore sous vide. On obtient le composé du titre à l'état pur par chromatographie sur gel de silice avec, comme éluant, un mélange fraction d'hexane/ éther diéthylique (1-3%). R_f = 0,23 par chromatographie en couche mince sur gel de silice avec comme -----



éluant un mélange fraction d'hexane/éther diéthylique 96:4.

Exemple 4

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 3b), on obtient les composés suivants de formule IVa par réaction des dihalocarbènes avec les composés insaturés correspondants de formule VI:

Comp.	R ₂	R ₃	(A) _n	X ₁ /X ₂	R ₄	R ₅	R ₆	R _f	Eluant
10 4.1	4-Cl	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂	Br/Br	H	H	H	0,34	HX/AcE (1) 95:5
4.2	4-Cl	H	CH(CH ₃)CH ₂	Cl/Cl	H	H	H	0,31(2)	HX/AcE 9:1
4.3	4-Cl	H	C(CH ₃) ₂	Cl/Cl	H	H	H	0,29	HX/AcE 9:1

(1) HX/AcE = fraction d'hexane/acétate d'éthyle

15 (2) mélange de diastéréoisomères

Exemple 5:

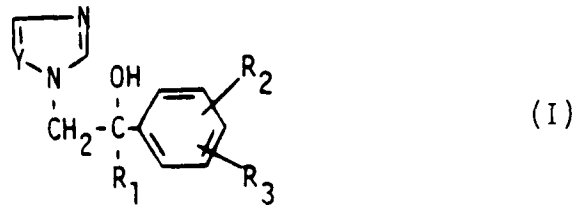
4-chlorophényl-(2,2-dichloro-1-méthylcyclopropyl)-cétone

A une solution de 7,0g de 1-(4-chlorophényl)-2-méthylprop-2-ène-1-one dans 70 ml de chloroforme, on ajoute lentement à 0° et sous agitation vigoureuse, 16 g d'une solution aqueuse de NaOH à 50%, puis 4,3 g de chlorure de triéthylbenzylammonium. Lorsque l'addition est terminée, on retire le bain glacé jusqu'à ce qu'une forte réaction exothermique commence. On refroidit ensuite à nouveau le mélange réactionnel de façon que la température de réaction soit maintenue à l'origine pendant 1 heure à 34-40°, puis baisse lentement pour atteindre la température ambiante. Après 5 heures de réaction, on verse le mélange sur de la glace et on l'extrait avec de l'éther diéthylique. On réunit les extraits organiques, on les lave avec de l'eau, on les sèche sur MgSO₄ et on les évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice avec comme éluant un mélange fraction d'hexane/éther diéthylique 9:1, ce qui donne le composé du titre; n_D²⁰ = 1,5689, R_f = 0,24 (chromatographie sur couche mince avec comme éluant un mélange fraction d'hexane/éther diéthylique 9:1).

REVENDEICATIONS

1. Les α -aryl- α -R₁-H-1,2,4-triazole-1-éthanols et α -aryl- α -R₁-1H-imidazole-1-éthanols dans lesquels R₁ représente un groupe cyclopropyle halogéné lié à l'atome de carbone α soit
 5 directement, soit par l'intermédiaire d'un groupe alkyle, et leur éthers et esters, sous forme libre ou sous forme de sels d'addition d'acides, d'alcoolates ou de complexes métalliques.

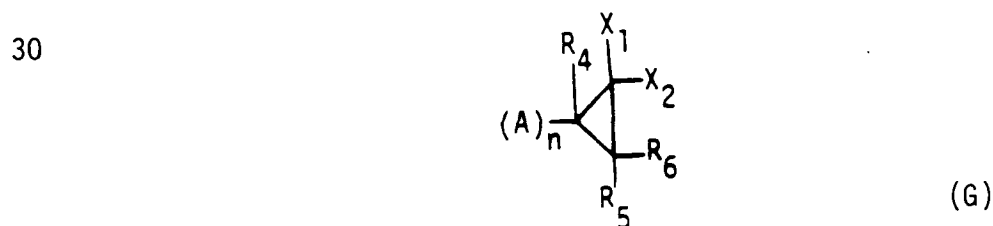
2. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en
 10 ce qu'il correspond à la formule I



15 dans laquelle R₁ a la signification donnée à la revendication 1, R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, H, un halogène, un groupe alkyle en C₁-C₅, alcényle en C₂-C₅, alcynyle en C₂-C₅, alcoxy en C₁-C₅
 20 ou alkylthio en C₁-C₅ non substitués ou halogénés, un groupe phényle ou phénoxy non substitués ou substitués, ou NO₂,

et Y représente CH ou N, et ses éthers et esters,
 25 sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide, d'un alcoolate, ou d'un complexe métallique.

3. Un composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R₁ représente un groupe G



dans laquelle X_1 représente H, F, Cl ou Br,

X_2 représente F, Cl ou Br,

R_4, R_5, R_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, H, un groupe alkyle en C_1-C_5 ou un halogène,

5

A représente un reste CR_7R_8 ou $CR_7R_8-CHR_9$, le reste $CR_7R_8-CHR_9$ étant lié au groupe cyclopropyle halogéné par l'atome de carbone portant le substituant R_9 ,

10

R_7, R_8, R_9 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, H ou un groupe alkyle en C_1-C_5 , R_7 et R_8 pouvant aussi être liés pour former un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 ,

et n signifie 0 ou 1.

15

4. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que $R_2, R_3, (A)_n, R_4, R_5, R_6, X_1, X_2$ et Y représentent respectivement:

a) 4-Cl, H, $C(CH_3)_2-CH_2$, H, H, H, Br, Br et N,

b) 4-Cl, H, $CH(CH_3)-CH_2$, H, H, H, Cl, Cl et N,

20

c) 4-Cl, H, une liaison covalente, CH_3 , H, H, Cl, Cl et N,

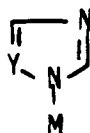
d) 4-Cl, H, $C(C_3)_2$, H, H, H, Cl, Cl et N.

5. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il s'agit du 2-(4-chlorophényl)-4-(2,2-dichlorocyclopropyl)-3,3-diméthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)butane-2-ol.

25

6. Un procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule II

30



(II)



dans laquelle M représente H, un métal ou un groupe trialkylsilyle et Y a la signification donnée à la revendication 2, avec un 2-aryl-2-R₁-oxiranne correspondant, dans lequel R₁ a la signification donnée à la revendication 1, ou avec un dérivé fonctionnel réactif
5 d'un tel oxiranne, et, si nécessaire, on étherifie ou on estérifie les composés éthanoliques ainsi obtenus, et on récupère les composés ainsi obtenus sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide, d'un alcoolate ou d'un complexe métallique.

10 7. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique acceptable en agriculture, pour l'utilisation comme fongicide pour combattre les champignons phytopathogènes.

15 8. Une composition fongicide pour le traitement des plantes, caractérisée en ce qu'elle contient, comme matière active, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique acceptable en agriculture, en association avec un diluant acceptable en agriculture.

20 9. Un procédé pour combattre les champignons phytopathogènes, caractérisé en ce qu'on applique sur un lieu de culture une quantité efficace d'un composé fongicide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique acceptable en agriculture.

25 10. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique acceptable du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire, pour l'utilisation comme médicament.

30 11. Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, comme principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique acceptable du point de vue pharmaceutique.

12. Une composition pharmaceutique ou vétérinaire, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique acceptable du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire, en association avec un diluant ou véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire.

13.- Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

21 octobre 1983

S A N D O Z S.A.

Walter H. Bied