

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 551 438

②1 N° d'enregistrement national :

84 13158

⑤1 Int Cl^a : C 07 D 249/08, 233/60; A 01 N 43/50, 43/653;
A 61 K 31/41.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22 août 1984.

③0 Priorité : GB, 1^{er} septembre 1983, n° 8323412; 4 avril 1984, n° 8408655.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 10 du 8 mars 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : SANDOZ SA, société par actions. — CH.

⑦2 Inventeur(s) : Fritz Schaub et Rupert Schneider.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Sandoz Huingue S.A.

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

⑤7 L'invention a pour objet des α -(éthynyl-phényl)- α -hydrocarbyl-1H-azole-1-éthanol dans lesquels le groupe azole est un groupe 1,2,4-triazole-1-yle ou imidazole-1-yle, le groupe éthynyle est non substitué ou substitué et le groupe phényle peut porter un substituant supplémentaire, et leurs éthers. Ces composés peuvent être utilisés comme fongicides.

FR 2 551 438 - A1

D

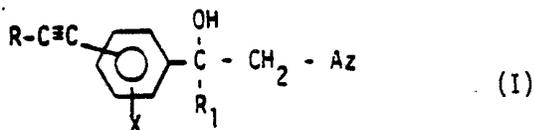
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'éthanol, en particulier des α -aryl-1H-azole-1-éthanol, leur préparation et leur utilisation comme fongicides pour combattre les champignons phytopathogènes et pour le traitement des infections fongiques chez l'homme et l'animal.

L'invention concerne en particulier les α -(éthynyl-phényl)- α -hydrocarbyl-1H-azole-1-éthanol dans lesquels le groupe azole est un groupe 1,2,4-triazole-1-yle ou imidazole-1-yle, le groupe éthynyle est non substitué ou substitué et le groupe phényle peut porter un substituant supplémentaire, et les éthers de tels éthanol. Ces composés seront désignés dans la présente description "les composés de l'invention".

Le substituant supplémentaire du groupe phényle peut être par exemple l'un des substituants indiqués pour les composés de formule I ci-dessous.

L'expression "hydrocarbyle" signifie un reste hydrocarboné saturé ou insaturé, à chaîne droite ou ramifiée, cette chaîne pouvant être partiellement ou complètement cyclique et le cycle pouvant être aliphatique ou aromatique, et le reste hydrocarboné pouvant être non substitué ou substitué; lorsque le reste hydrocarboné est aliphatique ou cycloaliphatique, il contient avantageusement jusqu'à 8 atomes de carbone; lorsqu'il comporte un groupe aromatique ou cycloaliphatique, il contient avantageusement jusqu'à 9 atomes de carbone. Comme substituants appropriés des restes aliphatiques ou cyclo-aliphatiques du groupe hydrocarbyle on peut citer par exemple les halogènes. Comme substituants appropriés des restes aromatiques du groupe hydrocarbyle on peut citer, entre autres, les halogènes, et les groupes alcoxy en C₁-C₅, alkyle en C₁-C₅, C₆H₅, CF₃, OCF₃ et NO₂.

Un sous-groupe approprié de composés de l'invention comprend ceux de formule I



dans laquelle

5 R représente l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en C₁-C₅, un groupe alcényle en C₂-C₅, un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, ou un groupe phényle ou (phényl)-alkylène en C₁-C₃ non substitués ou substitués sur le noyau benzénique,

10 R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₂-C₈ ou alcynyle en C₂-C₈ non substitués ou substitués par de l'halogène, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆ ou (cycloalkyl en C₃-C₆)-alkylène en C₁-C₃ non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₃ et cycloalkyle en C₃-C₆, ou un groupe phényle ou (phényl)-alkylène en C₁-C₃ non substitués ou substitués sur le noyau benzénique,

15 Az représente un groupe 1,2,4-triazole-1-yle ou imidazole-1-yle, et X représente l'hydrogène ou un halogène, un groupe alkyle en C₁-C₅, alcoxy en C₁-C₅, CF₃, OCF₃, NO₂ ou phényle, et leurs éthers.

20 Les composés de l'invention contiennent un ou plusieurs centres de chiralité. De tels composés sont généralement obtenus sous forme de mélanges de racémiques ou de diastéréoisomères. Cependant, ces mélanges peuvent, si nécessaire, être séparés complètement ou partiellement selon les méthodes connues en isomères individuels ou en mélanges désirés d'isomères.

25 Lorsque R représente un halogène, il s'agit par exemple du chlore, du brome ou de l'iode.

30 Lorsque R et/ou R₁ représentent un groupe phényle ou (phényl)-alkylène en C₁-C₃ substitués sur le noyau benzénique, le noyau peut porter un ou plusieurs substituants choisis parmi les halogènes, par exemple le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, les groupes alkyle en C₁-C₅, par exemple CH₃, les groupes alcoxy en C₁-C₅, par exemple CH₃O, et les groupes CF₃, OCF₃, NO₂ et phényle.

Lorsque les groupes R et/ou R₁ contiennent un reste alkylène en C₁-C₃, il s'agit par exemple du reste CH₂ ou CH(CH₃).

Lorsque R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₈, il s'agit de préférence du groupe isopropyle ou tert.-butyle.

5 Lorsque R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₂-C₈ ou alcynyle en C₂-C₈ substitués par de l'halogène, ce dernier peut être le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Lorsque R₁ représente ou contient un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, il s'agit de préférence d'un groupe cyclopropyle.

10 Le reste éthynyle est situé sur le noyau benzénique avantageusement en position méta ou para, de préférence en position para.

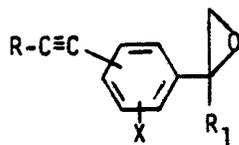
Lorsque le groupe hydroxy éthanolique des composés de l'invention est éthérifié, ces éthers sont par exemple des éthers alkyliques en C₁-C₅ tels que les éthers méthyliques.

L'invention comprend également un procédé de préparation des composés de l'invention, procédé selon lequel on fait réagir un 2-(éthynyl-phényl)-2-hydrocarbyl-oxirane, dans lequel le groupe éthynyle peut être substitué et le groupe phényle peut porter un substituant supplémentaire, ou un dérivé fonctionnel réactif d'un tel oxirane, avec le 1,2,4-triazole ou l'imidazole et, si nécessaire, on substitue ensuite le groupe éthynyle, s'il n'est pas substitué, par un halogène, et/ou on éthérifie le composé éthanolique ainsi obtenu.

25 Plus particulièrement, pour préparer les composés de formule I

a) on fait réagir un oxirane de formule II

30

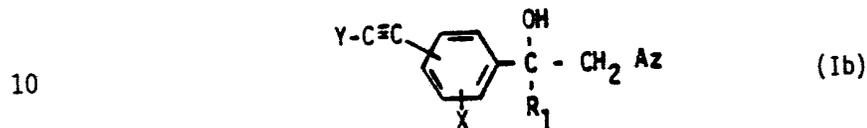


(II)

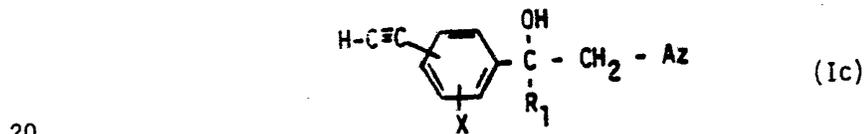
dans laquelle R, R₁ et X sont tels que définis plus haut,
 ou un dérivé fonctionnel réactif de ce composé,
 avec le 1,2,4-triazole ou l'imidazole,
 et, si nécessaire, on étherifie ensuite le composé éthanolique
 5 ainsi obtenu,

ou

b) pour préparer un composé de formule Ib



dans laquelle R₁, X et Az sont tels que définis plus haut,
 et Y est un halogène,
 15 on substitue l'atome d'hydrogène du reste éthyne dans un
 composé de formule Ic



dans laquelle R₁, X et Az sont tels que définis plus haut,
 par un atome d'halogène Y et, si nécessaire, on étherifie
 ensuite le composé éthanolique ainsi obtenu.

25 Le procédé a) est une réaction connue en soi pour la
 préparation d'azole-1-éthanol, par réaction d'un oxiranne avec un
 azole, et peut être effectuée sous des conditions analogues aux
 procédés connus; il est avantageux d'utiliser l'azole sous forme de
 sel, par exemple sous forme d'un sel de métal alcalin tel que le sel
 30 de sodium ou de potassium, ou de composé trialkylsilylique, par
 exemple de composé triméthylsilylique; il est également avantageux
 d'effectuer la réaction en présence d'un agent fixant les acides.

La réaction avec l'oxiranne selon le procédé a) est effectuée avantageusement dans un solvant inerte sous les conditions de la réaction, par exemple dans du diméthylformamide. Une température de réaction appropriée est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'azole est sous forme de composé trialkylsilylique, on opère avantageusement à une température supérieure à la température ambiante, comprise par exemple entre 70° et 90°C; lorsqu'on fait réagir un trialkylsilyl-azole, la réaction est effectuée avantageusement en présence d'une base telle que NaH.

L'expression "dérivé fonctionnel réactif", utilisée en rapport avec les 2-aryl-2-R₁-oxirannes définis plus haut tels que les composés de formule II, englobe tout dérivé de l'oxiranne 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 azoles peuvent réagir avec les dérivés fonctionnels réactifs des 2-aryl-2-R₁-oxirannes définis plus haut, sont aussi connues en soi. La réaction d'un azole avec l'halohydrine du composé de formule II, peut être effectuée sous les conditions indiquées pour la réaction avec les oxirannes; cependant, on opère avantageusement en présence d'un équivalent supplémentaire d'une base.

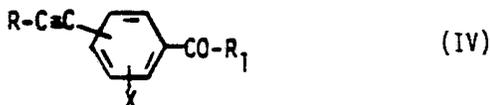
La substitution de l'atome d'hydrogène du reste éthyne dans les composés de formule Ic par un halogène est aussi effectuée selon des procédés connus en soi pour ce genre de réaction de substitution. Elle peut être effectuée soit directement, par réaction d'un composé de formule Ic avec un donneur de cation halogénure comme un hypohalogénure de métal alcalin tel que NaClO ou KClO, la N-chloro ou N-bromo-succinimide ou le tétrachlorure de carbone, sous des conditions fortement alcalines avec le

tétrachlorure de carbone, ou par l'intermédiaire du produit d'addition dihalogéné avec élimination subséquente d'acide halohydrique HY du produit d'addition.

5 Les éthers des composés éthanoliques de l'invention peuvent être obtenus selon les méthodes connues d'éthérisation à partir des composés éthanoliques correspondants. Les agents d'O-alkylation appropriés sont par exemple les halogénures correspondants, par exemple les iodures tels que l'iodure de méthyle.

10 Les composés de l'invention peuvent être isolés du mélange réactionnel et être purifiés selon des méthodes connues. Ils sont obtenus sous forme libre ou sous forme de sel ou de complexe métallique. Par sel, on entend par exemple un sel d'addition d'acide avec un acide organique ou minéral tel que le chlorhydrate, ou un
15 alcoolate, par exemple l'éthanolate de sodium. Le complexe métallique est par exemple un complexe avec un chlorure, sulfate ou nitrate de cuivre ou de zinc. Les sels et complexes métalliques peuvent être obtenus à partir des formes libres correspondantes selon les méthodes connues et vice versa.

20 Les oxiranes de formule II sont nouveaux. Ils sont obtenus à partir des composés correspondants de formule IV



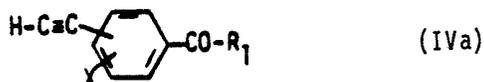
dans laquelle R', X et R₁ sont tels que définis plus haut, par réaction avec le diméthyl-sulfonio-méthanure, le diméthyl-oxosulfonio-méthanure, un (alkyl en C₈-C₁₂)méthyl-sulfonio-méthanure ou un polymère lié, par exemple le (polystyryl)-méthyl-sulfonio-méthanure (voir Tetrahedron Letters 3, pp. 203-206 (1979)).

30

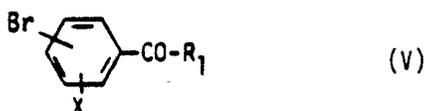
Les composés de formule IV peuvent être obtenus selon des méthodes connues en soi.

Les composés de formule IVa

5



10 dans laquelle R_1 et X sont tels que définis plus haut, peuvent par exemple être préparés par réaction d'un composé de formule V



15

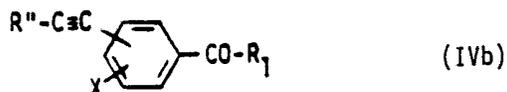
dans laquelle R_1 et X sont tels que définis plus haut, avec le triméthylsilylacétylène en présence de quantités catalytiques de dichloro-bis[triphénylphosphine]palladium et d'iodure de cuivre(I) dans des amines telles que la diéthylamine ou la pipéridine, et élimination subséquente du groupe silyle, par exemple par traitement doux avec une solution aqueuse diluée de KOH dans du méthanol (voir Synthesis 1980 (8) p. 627). Le triméthylsilyl-acétylène utilisé dans cette réaction peut être remplacé par le 2-méthyl-3-butyne-2-ol, en utilisant le même catalyseur au palladium et l'iodure de cuivre(I); on obtient ensuite les composés de formule IV par traitement du produit de réaction avec NaOH dans du toluène (voir le brevet américain n° 4 223 172).

20

25

Les composés de formule IVb

30



dans laquelle R_1 et X sont tels que définis plus haut et
 R'' représente un groupe alkyle en C₁-C₅, alcényle en
 C₂-C₅, un groupe phényle ou (phényl)-alkylène en
 C₁-C₃ non substitués ou substitués sur le noyau
 benzénique,

5

sont obtenus par réaction d'un composé de formule V avec un composé
 de formule VI



10

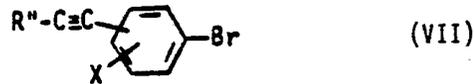
dans laquelle R'' est tel que défini plus haut.

Les conditions de la réaction sont analogues à celles
 spécifiées pour la réaction du composé de formule V avec le
 triméthylsilylacétylène.

15

Suivant la signification de R_1 , il peut être avantageux
 de préparer les composés de formule IV à partir de composés de
 formule VII

20



dans laquelle X et R'' sont tels que définis plus haut,
 sous les conditions connues de préparation des cétones selon la
 méthode de Grignard.

25

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

30

Les composés de l'invention, sous forme libre ou sous

forme de sels acceptables du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire, possèdent d'intéressantes propriétés biologiques, en particulier des propriétés antifongiques, et peuvent donc être utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire pour le traitement des infections fongiques chez l'homme ou l'animal. Cette activité antifongique a été mise en évidence par des essais in vitro, par exemple par des essais de dilution en série sur diverses familles et espèces de mycètes, tels que levures, moisissures et dermatophytes, à des concentrations comprises entre environ 0,05 et environ 50 µg/ml, et aussi par des essais in vivo, par exemple par application systémique par voie orale de doses comprises entre environ 10 et 100 mg/kg à des souris chez lesquelles on a provoqué une infection intra-vaginale avec *Candida albicans*.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire comme antifongiques. Pour cette utilisation, les composés de l'invention sont administrés à une dose quotidienne comprise avantageusement entre 70 et 2000 mg.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, par exemple sous forme de chlorhydrate, de bromhydrate, de sulfate, de nitrate, d'hydrogène-fumarate et de naphthalène-1,5-disulfonate.

L'invention concerne donc les composés de l'invention, sous forme libre ou sous forme de sels acceptables du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire, pour l'utilisation comme médicaments, en particulier comme anti-fongiques. L'invention concerne également un médicament contenant, comme substance active, un composé de l'invention sous forme libre ou sous forme de sel acceptable 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 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 doses unitaires telles que des comprimés ou des capsules, ou être appliqués localement sous forme de pommades ou de crèmes, ou encore être administrés sous une forme appropriée pour la voie parentérale.

Les composés de l'invention, sous forme libre ou sous forme de sels ou de complexes acceptables en agriculture, sont aussi 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, le blé, les géraniums, 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 et la vigne. D'autres effets intéressants ont été observés entre autres dans des essais in vitro contre *Ustilago maydis* et dans des essais in vivo contre *Rhizoctonia solani*. Attendu que ces essais indiquent aussi une excellente tolérance des plantes et une bonne action systémique, les composés de l'invention conviennent donc pour le traitement des plantes, des semences et du sol pour combattre les champignons phytopathogènes par exemple 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*, *Helminthosporium*, *Pyricularia*, *Pellicularia* (=Corticium), *Thielaviopsis* et *Stereum* spp.

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 bassinage, arrosage, pulvérisation, poudrage, traitement des 5 semences), l'objectif du traitement (prophylactique ou thérapeutique), le type de mycètes à combattre et la période d'application.

En général, des résultats satisfaisants sont obtenus par application des composés de l'invention à des doses comprises entre 10 environ 0,005 et 2,0 kg/ha, de préférence entre environ 0,01 et 1 kg/ha, dans le cas d'un traitement des plantes ou du sol, par exemple entre 0,04 et 0,125 kg de matière active (m.a.) par hectare pour les plantes cultivées telles que les céréales, ou à des concentrations de 1 à 5 g de m.a. par ha pour les plantes cultivées 15 telles que les fruits, la vigne et les légumes (à un volume d'application de 300 à 1000 litres/ha, selon la taille ou le volume foliaire des plantes cultivées, ce qui équivaut à une dose d'environ 10-50 g/ha). Le traitement peut, si nécessaire, être répété, par exemple à intervalles de 8 à 30 jours.

20 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 g/kg de semences, de préférence entre environ 0,1 et 0,3 g/kg de semences.

25 L'expression sol, telle qu'utilisée dans la présente description, désigne tout milieu de croissance habituel, naturel ou artificiel.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés sur un grand nombre de plantes cultivées, telles que soja, café, plantes 30 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 pommes, poires et prunes), et céréales (telles que blé, avoine, orge, riz).

En raison de la bonne tolérance des plantes cultivées, de nombreux composés de l'invention sont particulièrement indiqués pour des traitements fongicides où une bonne tolérance des plantes cultivées est désirable ou essentielle, par exemple dans les fruits tels que les pommes. Divers composés de l'invention, par exemple le composé de l'exemple 2.33 ci-après, exercent aussi une activité curative favorable.

Des résultats particulièrement favorables sont obtenus entre autres avec les composés de formule I ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes:

X représente l'hydrogène,

le groupe $C\equiv CR$ est situé en position para,

R représente l'hydrogène, Cl, Br, CH_3 , C_4H_9 (par exemple n- C_4H_9 ou tert.- C_4H_9) ou un groupe phényle non substitué ou substitué, en particulier un groupe phényle substitué par Br ou un groupe phényle non substitué, de préférence de dernier,

R_1 représente iso- C_3H_7 , tert.- C_4H_9 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 (en particulier cyclopropyle) ou un groupe (cycloalkyl en C_3-C_6)-alkylène en C_1-C_3 , en particulier (cyclopropyl)-alkylène en C_1-C_3 , de préférence cyclopropyl- $CH(CH_3)-$,

Az représente un groupe 1,2,4-triazole-1-yle.

La présente invention a aussi pour objet des compositions 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 de l'invention avec un diluant et éventuellement avec d'autres ingrédients tels que des agents tensio-actifs.

L'expression diluant, telle qu'utilisée ici, désigne une matière liquide ou solide acceptable en agriculture qui peut être ajoutée à la matière active pour la transformer en une forme plus simple ou applicable plus facilement, ou pour la diluer afin
5 d'obtenir une puissance désirable ou utilisable. Comme exemples de tels diluants on peut citer le talc, le kaolin, la terre de diatomées, le xylène ou l'eau.

Les formulations utilisées sous forme de spray, tels que les concentrés dispersables dans l'eau ou les poudres mouillables,
10 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, un ligninesulfonate, un sulfate d'alcool gras, un alkylphénol éthoxylé et un alcool gras éthoxylé.

15 En général, ces formulations contiennent de 0,01 à 90% en poids de matière active, de 0 à 20% d'agent tensio-actif acceptable en agriculture et de 10 à 99,99% d'un ou de plusieurs diluants. Les formes concentrées, par exemple les concentrés émulsionnables, contiennent en général d'environ 2 à 90%, de préférence entre 5 et
20 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 pulvérisation habituelles peuvent contenir par exemple de 0,0005 à 0,05, de préférence de 0,001 à 0,02%, par exemple 0,001, 0,002 ou 0,005% en poids de
25 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 exemple des stabilisants, des désactivants (pour les formulations solides sur des supports à
30 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, par exemple le soufre, le chlorothalonile, les dithiocarbamates tels que le mancozèbe, le manèbe, le zinèbe, le propinèbe, les trichlorométhane-sulfényl-phtalimides et analogues tels que le captane, le captafol et le folpel, les benzimidazoles tels que le bénomyle, ou autres matières à action 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 (les parties s'entendent en poids):

a) Poudre mouillable

On mélange 10 parties d'un composé de l'invention avec 4 parties de silice fine synthétique, 3 parties de laurylsulfate de sodium, 7 parties de ligninesulfonate de sodium, 66 parties de kaolin finement divisé et 10 parties de terre de diatomées et on broie jusqu'à une dimension moyenne des particules d'environ 5 microns. On obtient une poudre mouillable que l'on peut diluer dans l'eau avant l'emploi sous forme d'une bouillie qui peut être appliquée par pulvérisation foliaire ainsi que par arrosage des racines.

b) Granulés

Dans un mélangeur à tambour, on pulvérise 0,5 partie d'un liant (agent tensio-actif non ionique) sur 94,5 parties de sable de quartz et on mélange le tout à fond. On ajoute ensuite 5 parties 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 granulés peuvent être appliqués par incorporation dans le sol adjacent aux plantes devant être traitées.

c) Concentré émulsionnable

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

5 d) Traitement des semences

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 par mélange pendant 2 à 5 minutes dans un récipient tournant lentement.

15 Les exemples qui suivent décrivent la préparation des composés de l'invention; les températures sont indiquées en degrés Celsius. Les valeurs Rf sont sur gel de silice.

PRODUITS FINALS

20 Exemple 1: 2-(4-éthynylphényl)-3,3-diméthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-butane-2-ol

A la température ambiante on ajoute 17,2 g de méthylsulfate de docécyldiméthylsulfonium à une solution de 6,5 g de 1-(4-éthynylphényl)-2,2-diméthylpropane-1-one dans 80 ml de toluène anhydre. On agite le mélange pendant 15 minutes et on ajoute 3,8 g de KOH pulvérisé. On agite encore ce mélange pendant 22 heures à 25 35°. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, on ajuste le pH à 7 avec du H₂SO₄ 6N et on l'extrait avec de l'éther diéthylique. On lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur Na₂SO₄ et on l'évapore sous vide. Le résidu, contenant le 2-(4-éthynylphényl)-2-(1,1-diméthyléthyl)-oxirane, est mis à réagir 30 directement sans purification préalable.

On ajoute le résidu goutte à goutte pendant 10 minutes et à 90° à une suspension de 4 g de 1,2,4-triazole et 14,5 g de K₂CO₃ dans 80 ml de diméthylformamide anhydre et on agite pendant 4 heures

à 90°. On refroidit ensuite le mélange réactionnel, on le verse sur de la glace et on l'extrait avec de l'éther diéthylique. On lave la solution étherée avec de l'eau, on la sèche et on la concentre sous vide. On agite le résidu avec de l'hexane, on élimine par filtration
5 le produit solide insoluble et on recristallise le résidu dans un mélange hexane/toluène. On obtient le composé du titre sous forme de cristaux incolores. F = 101° (Rf = 0,35 dans un mélange acétate d'éthyle/hexane 6:4).

Exemple 2

10 En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, on obtient les composés suivants de formule I dans laquelle X = H et où le groupe R-C≡C est situé en position para, sauf indication contraire, à partir des cétones correspondantes de
15 formule IV, par l'intermédiaire des oxirannes correspondants de formule II.

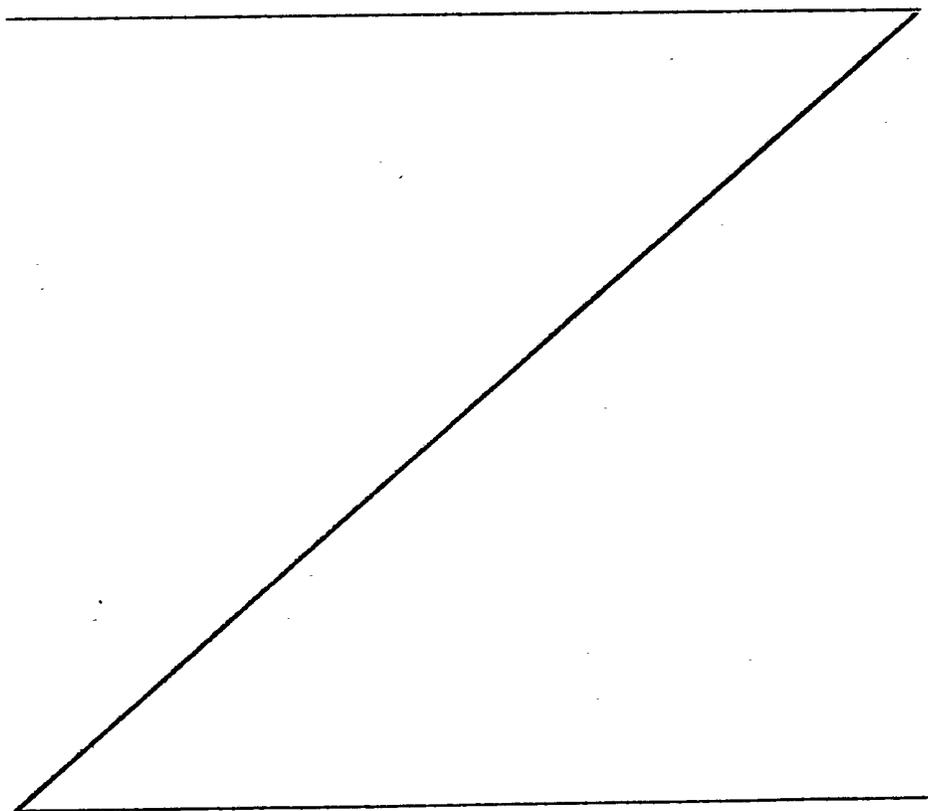


Tableau 1

Exemple	R	R ₁	Az	Rf, F
2.1	H	i-C ₃ H ₇	Tr ⁽¹⁾	121°
2.2	CH ₃	i-C ₃ H ₇	Tr	98-99°
5 2.3	CH ₃	i-C ₃ H ₇	Im ⁽²⁾	180°
2.4	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	Tr	71°
2.5	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	Im	188°
2.6	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	Tr	Rf=0,35 ⁽³⁾
2.7	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	Im	Rf=0,35 ⁽⁴⁾
2.8	CH ₃	t-C ₄ H ₉	Tr	99°
10 2.9	CH ₃	t-C ₄ H ₉	Im	
2.10	n-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	Tr	77-78°
2.11	n-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	Im	
2.12	n-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	Tr	65°
2.13	n-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	Im	
2.14	4-Cl-C ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	Tr	125-127°
15 2.15	4-Cl-C ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	Im	158°
2.16	4-F-C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	Tr	150°
2.17	4-F-C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	Im	
2.18	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	Tr	132-133°
2.19	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	Im	175-176°
2.20	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	Tr	140°
20 2.21	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	Im	142-143°
2.22	4-Cl-C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	Tr	129°
2.23	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Tr	119°
2.24	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	Tr	97°
2.25	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ -CH(CH ₃) ₂	Tr	
2.26	CH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Tr	
25 2.27	CH ₃	CH(CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	Tr	117°
2.28	CH ₃	C(CH ₃) ₂ -CH(CH ₃) ₂	Tr	
2.29	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	Tr	198°
2.30	t-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	Tr	268-269°
2.31	n-C ₄ H ₉	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Tr	66°
2.32	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	Tr	227°
30 2.33	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅ ⁽⁵⁾	Tr	(6)
2.34	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	Tr	83-84° (R-C* <i>Cen</i> position méta

Exemple	R	R ₁	Az	Rf, F
2.35	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅	Im	139° (mél. de diast.)
5 2.36	4-F-C ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	Tr	122°
2.37	C ₆ H ₅	cyclopropyle	Tr	126°
2.38	H	cyclopropyle	Tr	88°
2.39	nC ₄ H ₉	cyclopropyle	Tr	Rf=0.35(acétate d'éthyle/hexane 6:4)
10 2.40	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	Tr	Rf=0.45(toluène/acétate d'éthyle 6:4) F = 58-60°
(1)	= 1,2,4-triazole-1-yle			
(2)	= imidazole-1-yle			
(3)	= acétate d'éthyle/hexane 6:4			
(4)	= acétate d'éthyle/éthanol 40:1			
15 (5)	= C ₃ H ₅ = cyclopropyle			
(6)	= mélange de diastéréoisomères, séparé par CCM			
	Diastéréomère A : Rf=0.3 (acétate d'éthyle/hexane 6:4)			
	Diastéréomère B : Rf=0.4 (acétate d'éthyle/hexane 6:4)			
20	ce dernier (forme B) peut être cristallisé; F = 91-92°			

Exemple 3: 2-(4-bromoéthynylphényl)-3,3-diméthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)butane-2-ol

25 On ajoute 2 g de brome à 10 ml d'une solution aqueuse de NaOH 2,5N et on ajoute goutte à goutte, pendant 15 minutes et sous agitation, une solution de 2,7 g de 2-(4-éthynyl-phényl)-3,3-diméthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-butane-2-ol dans 20 ml de dioxanne.

30 On maintient le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 3 heures, on le dilue ensuite avec 100 ml d'eau et on l'extrait avec de l'éther diéthylique. On lave la solution étherée avec de l'eau, on la sèche et on élimine le solvant par évaporation. On recristallise le résidu dans un mélange hexane/toluène, ce qui donne des cristaux incolores. F 138° (Rf = 0,4 dans
35 un mélange acétate d'éthyle/hexane 6:4).

Exemple 4

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2 et en utilisant les produits de départ correspondants de formule Ic, on obtient les composés suivants de formule I dans laquelle X = H et le groupe R-C≡C- est situé en position para.

Exemple	R	R ₁	Az	Rf, °F
4.1**	Cl	t-C ₄ H ₉	Tr	45-46°
4.2	Cl	i-C ₃ H ₇	Tr	
10 4.3	I	i-C ₃ H ₇	Tr	122°
4.4	Br	i-C ₃ H ₇	Tr	197°

Tr = 1,2,4-triazole-1-yle

** contaminé par 30% du composé perchloro

15 Exemple 5 2-(4-chloroéthynylphényl)-3-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)butane-2-ol

A un mélange sous agitation de 12 g de 2-(4-éthynylphényl)-3-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-butane-2-ol dans 50 ml d'hexaméthylphosphotriamide on ajoute par portions, en l'espace de 20 15 minutes, 24,8 g de N-Chloro-succinimide. La réaction est légèrement exothermique (la température de réaction s'élève de 20 à 30°). On refroidit légèrement le mélange réactionnel tout en maintenant la température de réaction à 25-30°, sous agitation pendant 1 heure.

25 On verse la solution réactionnelle jaune clair dans 1000 ml d'eau et on l'extrait avec de l'éther diéthylique. On lave 1 fois la phase étherée avec de l'eau, on la sèche et on élimine le solvant par évaporation. On chromatographie le résidu huileux sur gel de silice dans un mélange de toluène/acétate d'éthyle 3:7, ce 30 qui donne le composé du titre impur (Rf = 0,35).

Exemple 6 2-(4-iodoéthynylphényl)-3-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-butane-2-ol

A une solution de 5,1 g de 2-(4-éthynylphényl)-3-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)butane-2-ol dans 100 ml de CH₃OH anhydre 35 on ajoute simultanément, sous agitation à une température de 20-25°,

2,6 g d'iode et 10 ml d'une solution de NaOH à 30%. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 24 heures à la température ambiante, on le verse ensuite dans 500 ml d'eau et on l'extrait avec du CH₂Cl₂. On lave la phase organique, on la sèche et on l'évapore. On agite le résidu dans une fraction d'hexane et on le maintient au repos pendant 16 heures. On essore le précipité et on le sèche, ce qui donne le composé du titre sous forme de cristaux incolores. F = 122°.

10 Exemple 7 Ether méthylique du 2-[4-(phényléthynyl)phényl]-3-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-butane-2-ol

On agite du NaH (1,6 g, 80%) dans 60 ml de diméthylformamide anhydre, on l'ajoute ensuite goutte à goutte, en l'espace de 60 minutes et à la température ambiante, à une solution de 16,6 g du composé de l'exemple 2.4 dans 60 ml de diméthylformamide et on agite le mélange pendant 30 minutes. On ajoute ensuite 7,4 g d'iodure de méthyle, on agite le mélange pendant 15 heures à la température ambiante et on le dilue avec de l'eau. On essore le précipité solide, on le lave avec de l'eau et on le sèche, ce qui donne le composé du titre sous forme de cristaux incolores. F = 181° (dans de l'éther de pétrole); R_f = 0,6 (CHCl₃/CH₃OH 95:5).

20 Exemple 8 Activité fongicide

8.1 Lutte contre l'oïdium dans le blé

Du blé infesté par Erysiphe graminis a été traité par une bouillie de pulvérisation comprenant le composé de l'exemple 2.4 comme matière active (m.a.) à une concentration de 300 mg de m.a./litre. On a appliqué un volume de pulvérisation de 500 l/ha. Le traitement a permis une protection efficace contre l'oïdium.

8.2 Lutte contre la rouille du blé

30 Du blé infesté par Puccinia striiformis (rouille jaune) a été traité par une bouillie de pulvérisation comprenant le composé de l'exemple 2.4 à une concentration de 100 mg de m.a./litre. On a appliqué un volume de pulvérisation de 1000 l/ha. Le traitement a permis une protection efficace contre la rouille.

PRODUITS INTERMEDIAIRESExemple 9 1-(4-éthynylphényl)-2,2-diméthylpropane-1-one

5 A la température ambiante on ajoute 1,4 g de dichloro-
bis-(triphénylphosphine)-palladium et 0,19 g d'iodure de cuivre à
une solution de 10,5 g de triméthylsilylacétylène et 23,6 g de
1-(4-bromophényl)-2,2-diméthylpropane-1-one dans 350 ml de
diéthylamine anhydre. On agite le mélange réactionnel pendant
20 heures à la température ambiante, on l'évapore à siccité dans un
évaporateur rotatif et on extrait le résidu plusieurs fois avec du
10 toluène. On élimine le toluène par évaporation et on chromatographie
l'huile visqueuse sur gel de silice avec comme phase mobile un
mélange hexane/toluène 2:1, ce qui donne la 1-(4-triméthylsilyl-
éthynyl-phényl)-2,2-diméthylpropane-1-one.

15 On agite pendant 4 heures à 40° 21,6 g de ce résidu dans
un mélange de 100 ml de CH₃OH et 80 ml de KOH aqueux 1N. On élimine
le CH₃OH par évaporation dans un évaporateur rotatif. On dissout
l'huile restante dans de l'éther diéthylique et la concentration
dudit mélange réactionnel donne le composé du titre sous forme d'une
huile visqueuse (Rf = 0,35 dans du toluène).

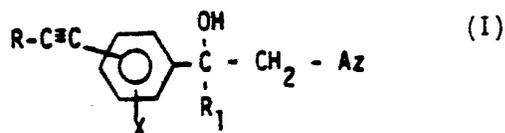
20 Exemple 10 1-[4-(1-propynyl)-phényl]-2-méthylpropane-1-one

Dans un ballon tricol purgé à l'azote et équipé d'un
agitateur on introduit 11,2 g de Mg et un cristal d'iode dans 100 ml
de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute goutte à goutte sous
agitation un mélange de 20 g de 1-(4-bromophényl)-1-propyne et de
25 5 g de bromure d'éthyle, à une cadence permettant à la température
de s'élever jusqu'à 65°. Immédiatement après, on ajoute 70 g supplé-
mentaires de 1-(4-bromophényl)-1-propyne dans 100 ml de tétrahydro-
furane anhydre, de façon à maintenir un reflux limité à 65°.

REVENDEICATIONS

1. Les α -(éthynyl-phényl)- α -hydrocarbyl-1H-azole-1-
 éthanols dans lesquels le groupe azole est un groupe 1,2,4-triazole-
 1-yle ou imidazole-1-yle, le groupe éthynyle est non substitué ou
 5 substitué et le groupe phényle peut porter un substituant supplé-
 mentaire, et leurs éthers,
 lesdits composés étant sous forme libre ou sous forme d'un sel ou
 d'un complexe métallique.

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



15

dans laquelle

R représente l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en C₁-C₅,
 un groupe alcényle en C₂-C₅, un groupe cycloalkyle en C₃-C₇ ou un
 groupe phényle ou (phényl)-alkylène en C₁-C₃ non substitués ou
 20 substitués sur le noyau benzénique,

R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₂-C₈
 ou alcynyle en C₂-C₈ non substitués ou substitués par de
 l'halogène, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆ ou (cycloalkyl en
 C₃-C₆)-alkylène en C₁-C₃ non substitués ou substitués par un ou
 25 plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₃
 et cycloalkyle en C₃-C₆, ou un groupe phényle ou (phényl)-
 alkylène en C₁-C₃ non substitués ou substitués sur le noyau
 benzénique,

Az représente un groupe 1,2,4-triazole-1-yle ou imidazole-1-yle, et

30 X représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₅,
 alcoxy en C₁-C₅, CF₃, OCF₃, NO₂ ou phényle,

et les éthers de ce composé,

ledit composé étant sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un
 complexe métallique.

3. Un composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le groupe $RC\equiv C$ est en position para, R représente l'hydrogène, Cl, Br, CH_3 , $n-C_4H_9$, tert.- C_4H_9 ou un groupe phényle, R_1 représente un groupe iso- C_3H_7 , tert.- C_4H_9 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 ou (cycloalkyl en C_3-C_6)-alkylène en C_1-C_3 , X représente l'hydrogène et Az représente un groupe 1,2,4-triazole-1-yle.

4. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R et R_1 représentent respectivement Br et tert.- C_4H_9 , C_6H_5 et iso- C_3H_7 ou C_6H_5 et cyclopropyl- $CH(CH_3)-$.

5. Un procédé de préparation des composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir un 2-(éthynyl-phényl)-2-hydrocarbyl-oxiranne, dans lequel le groupe éthynyle peut être substitué et le groupe phényle peut porter un substituant supplémentaire, ou un dérivé fonctionnel réactif d'un tel oxiranne, avec le 1,2,4-triazole ou l'imidazole et, si nécessaire, on substitue ensuite le groupe éthynyle, s'il n'est pas substitué, par un halogène, et/ou on éthérifie le composé éthanolique ainsi obtenu, et on récupère le composé ainsi obtenu sous forme libre ou sous forme de sel ou de complexe métallique.

6. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 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.

7. Une composition fongicide, caractérisée en ce qu'elle contient, comme matière active, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 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.

8. Un procédé pour combattre les champignons phytopathogènes, caractérisé en ce qu'on applique sur le lieu de culture une quantité efficace d'un composé fongicide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique acceptable en agriculture.

9. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire, pour l'utilisation comme médicament.

- 5 10. Une composition pharmaceutique ou vétérinaire, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, sous forme libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique ou vétérinaire, en association avec un diluant ou véhicule acceptable du point de
- 10 vue pharmaceutique ou vétérinaire.