

1.

Découverte chimique et synthèse

En 1998, une équipe de projet composée de chimistes, de biologistes et d'agronomes a commencé, à Bâle et à Stein/AG, à mener des recherches dans la classe de substances chimiques des phénylamides ortho-substitués (appelés PAO chez Syngenta) pour trouver de nouveaux fongicides contre diverses maladies fongiques. En agrochimie, cette catégorie de substances chimiques est aussi connue sous le nom de carboxamides. Leur action repose sur le blocage des inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI). Bien que tout le monde parle des carboxamides depuis seulement 2003, il s'agit en fait de substances chimiques bien connues. Des matières actives fonctionnant selon ce mécanisme sont connues depuis déjà des décennies mais elles ne répondent plus aux exigences actuelles. Malgré cela, on a estimé que les nouveaux SDHI présentaient un potentiel élevé.

D'une manière générale, la stratégie initiale d'un tel projet consiste à trouver des lacunes dans la structure chimique parmi les anciens brevets, le plus souvent innombrables, attribués à une classe de matières actives et à synthétiser en laboratoire de nouvelles molécules brevetables, en appliquant les méthodes de la chimie moderne. L'objectif est d'obtenir une action biologique (efficacité et/ou gamme d'action) meilleure

que celle des produits standard. Au cours de cette phase, qui peut durer des années, le chimiste constate que la structure chimique et l'action biologique sont liées. Il sait quels sont les éléments structuraux nécessaires à l'action et quels sont les variables. Il développe des idées pour de nouveaux dérivés et optimise ainsi la structure chimique. Pour cela, il est fondamental qu'il connaisse la synthèse organique.

En général, on produit quelques milliers de nouvelles molécules pendant cette phase d'optimisation, en quantité de 10 à 100 mg, et on teste leur efficacité biologique par séries hebdomadaires en „basis-screen“ (procédure de sélection de base). Les dérivés efficaces passent à l'étape d'essai supérieure et sont testés dans des conditions plus sévères, le dernier échelon consistant en une comparaison pratique avec les produits standard en plein champ. La quantité de substance requise augmente jusqu'à quelques centaines de grammes. Normalement, au moins 99 % des dérivés testés sont éliminés pour insuffisance d'action. Les résultats font l'objet de discussions lors de réunions tenues régulièrement par l'équipe de projet.

Le déclic qui a contribué à l'aboutissement de ce projet est venu en lisant une publication japonaise de 2000 qui décrivait la synthèse d'ortho-nitrobenzonorbornènes. Nous avons constaté qu'ils présentaient une structure apparentée à celle des PAO et vu une possibilité de les transformer dans ce sens.

L'action fongicide de ces nouveaux PAO benzonorbornènes était très prometteuse. Par ailleurs, leur structure était très éloignée de celles des produits standard brevetés. Nous disposions d'une entière liberté quant

à la transformation chimique, ce qui nous a permis de faire breveter l'ensemble de cette famille de composés.

Nous avons cependant dû faire preuve de persévérance et de créativité, la chimie a demandé beaucoup de travail. Il nous a fallu encore quatre ans de travail et de nombreux dérivés avant de trouver le SOLATENOL™, au printemps 2005 : un composé possédant un effet fongicide puissant contre une large



Dr. Hans Tobler

Directeur de laboratoire Recherche chimique à Bâle et inventeur du SOLATENOL™
En retraite depuis 2008

„L'excellent effet du SOLATENOL™ repose sur un élément structurel d'un nouveau type, le benzonorbornène. Un nouveau procédé technique innovant a été décisif pour sa production.“

gamme de maladies fongiques (notamment contre la rouille des céréales et du soja). La même année, le SOLATENOL™ a été testé en plein champ au Brésil, où il a confirmé sa supériorité par rapport aux produits standard. D'autres tests ont été organisés dans l'hémisphère sud et l'hémisphère nord, des études de dégradation, de métabolisme et de toxicité ont été lancées. Les besoins quantitatifs annuels ont augmenté jusqu'à dépasser 500 g, ce qui a mobilisé les pleines capacités de notre laboratoire de recherche. Ce nouveau composé a suscité un vif intérêt, les délais étaient courts et toute l'équipe de laboratoire a dû fournir le maximum pendant des mois. Le SOLATENOL™ a été promu au rang de produit de développement en 2007.



„Photo d'un laboratoire chimique où l'on synthétise des substances nouvelles, qui seront peut-être les matières actives de demain. Quelque cinq mille substances nouvelles ont été produites et testées pour parvenir au SOLATENOL™.“

En dépit de son excellente action biologique, le sort du SOLATENOL™ en tant que produit de développement ne tenait qu'à un fil. Composée d'étapes nombreuses, la synthèse en laboratoire était compliquée, dangereuse, inefficace et son prix dissuasif pour un produit agricole qu'il fallait fabriquer en quantités astronomiques. Le SOLATENOL™ a été sauvé par la performance magistrale de Denis Gribkov, du département Développement chimique à Münchwilen/AG, qui a mis au point un procédé technique de chimie innovante dans un délai acceptable.

Aujourd'hui, une partie du SOLATENOL™ est synthétisée par Syngenta à Monthey/VS.

Le SOLATENOL™ a été homologué en 2014 au Brésil, en 2017 dans l'Union européenne et en 2018 en Suisse – 13 ans après la première synthèse en laboratoire !

Ce projet doit aussi sa réussite à l'implication de toute l'équipe de projet PAO, notamment du directeur de projet Harald Walter, ainsi qu'à l'immense effort que tous les départements de Syngenta ont fourni à tous les niveaux. Plus de cent personnes ont contribué à ce succès.