

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **2 978 148**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **11 56681**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **C 07 D 311/56 (2013.01), A 01 N 43/16, A 01 P 11/00**

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 22.07.11.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 25.01.13 Bulletin 13/04.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LIPHATECH Société par actions sim-  
plifiée — FR.

⑦② Inventeur(s) : CARUEL HERVE, MONTAGUT  
ROMANS ADRIEN, BENOIT ETIENNE, BESSE  
STEPHANE, BERNY PHILIPPE et LATTARD VIRGI-  
NIE.

⑦③ Titulaire(s) : LIPHATECH Société par actions simpli-  
fiée.

⑦④ Mandataire(s) : AQUINOV.

⑤④ **COMPOSE RODENTICIDE, COMPOSITION L'INCLUANT ET UTILISATION POUR LUTTER CONTRE LES  
RONGEURS NUISIBLES.**

⑤⑦ L'objet de l'invention est un nouveau composé obtenu  
à partir de molécules de la famille des coumarines, présen-  
tant une activité rodenticide.

L'invention vise également les compositions intégrant de  
tels composés ainsi que leur utilisation pour lutter contre des  
rongeurs nuisibles.

FR 2 978 148 - A1



## COMPOSE RODENTICIDE, COMPOSITION L'INCLUANT ET UTILISATION POUR LUTTER CONTRE LES RONGEURS NUISIBLES

La présente invention concerne le domaine des produits rodenticides c'est-à-dire des produits qui ont la propriété de tuer des rongeurs.

L'invention vise en particulier de nouvelles molécules présentant un effet rodenticide ainsi que les compositions les intégrant. Elle se rapporte également à  
5 l'utilisation de ces molécules et compositions pour lutter contre des rongeurs nuisibles.

Les dégâts causés par certains nuisibles comme les rats ou les souris sont connus depuis longtemps, et les risques liés à leur présence sont graves.

Outre les dégâts matériels qu'ils peuvent causer en particulier sur les  
10 installations électriques, les dégâts aux cultures et denrées alimentaires stockées, les rongeurs nuisibles constituent surtout un fléau sanitaire important. Directement ou par leurs parasites, ils sont à l'origine de nombreuses maladies transmises à l'homme et aux animaux domestiques, comme le tétanos, la streptobacillose, la pasteurellose, la leptospirose, la salmonellose, des fièvres  
15 hémorragiques, ou encore la peste.

C'est pourquoi, depuis de nombreuses années, différents systèmes de désinfestation ont été développés : des systèmes physiques par exemple à base de trappes mécaniques, de colles ou encore d'ultrasons, et des systèmes chimiques, notamment des produits répulsifs, chimiostérilisants ou rodenticides.

20 Même si l'utilisation de systèmes physiques se développe, le contrôle de populations de rongeurs est toujours majoritairement réalisé par le biais de méthodes de lutte utilisant des rodenticides, notamment en raison de l'existence

d'un antidote parfaitement efficace en cas d'intoxication accidentelle ainsi que pour des raisons d'efficacité en cas d'infestations massives.

Les rodenticides appartiennent à des familles chimiques très diverses : anticoagulants, convulsivants, cardiotoxiques, cytotoxiques ou hypercalcémiant.

5 La plupart des rodenticides utilisés aujourd'hui sont des anticoagulants, en particulier des anticoagulants dérivés de l'hydroxy-4-coumarine ou coumaphène comme le coumachlore, le coumatétralyl, le difenacoum ou le brodifacoum, la bromadiolone, des anticoagulants dérivés de l'hydroxy-4thiocoumarine comme la difethialone, et des anticoagulants dérivés de l'indane-dione-1,3 comme la  
10 chlorophacinone, la diphacinone.

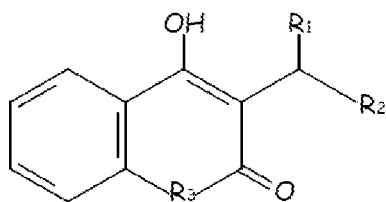
Le métabolisme des anticoagulants se caractérise par une bonne absorption orale et une distribution essentiellement hépatique. Ces produits sont donc très efficaces. Ils agissent par accumulation pendant plusieurs jours jusqu'à créer la mort de l'animal par hémorragie aiguë, sans souffrance et sans éveiller la  
15 méfiance de ses congénères envers le produit.

Toutefois, la plupart des anticoagulants rodenticides existant actuellement ont une rémanence élevée et persistent longtemps dans les animaux qui les ont consommés. Or, comme ce sont des produits toxiques non sélectifs, les espèces prédatrices des rongeurs, en particulier rapaces et petits mammifères sauvages  
20 ou domestiques, peuvent s'intoxiquer elles-mêmes avec ces anticoagulants qu'elles consomment indirectement au travers des rongeurs intoxiqués.

Pour pallier à ces inconvénients, des composés avaient été proposés dans la demande de brevet FR-1051155.

La présente invention a pour objectif de proposer une nouvelle solution qui  
25 permette de lutter efficacement contre les rongeurs tout en réduisant les risques d'intoxication secondaire de la faune non cible.

A cet effet, l'invention vise un composé répondant à la formule (I) :

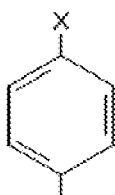


(I)

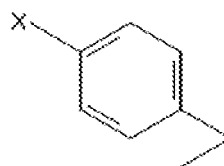
ainsi que ses isomères, en particulier énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions,

5 dans laquelle :

- R1 représente : H ou

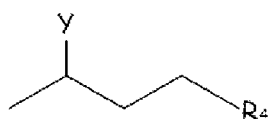


ou

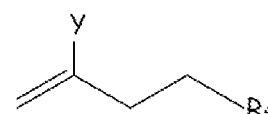


avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,

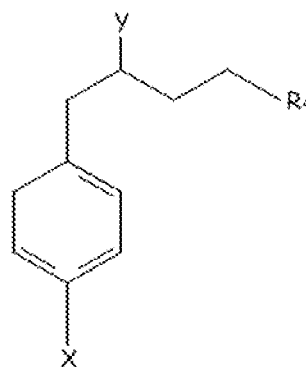
- R2 représente :



ou



ou



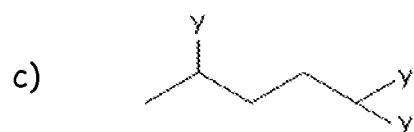
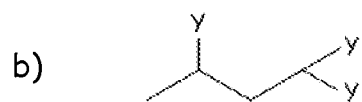
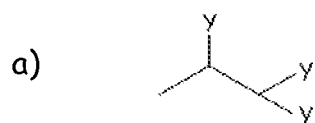
10 avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,

- R3 représente : O ou S ou CH-X ,

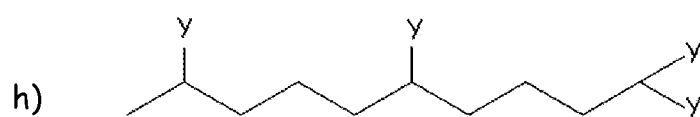
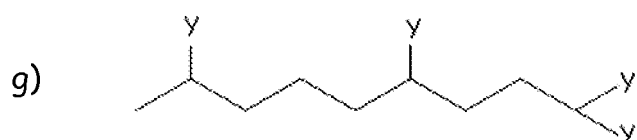
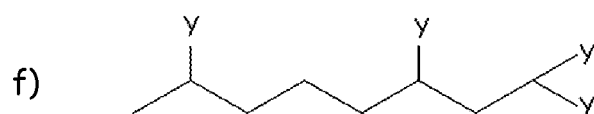
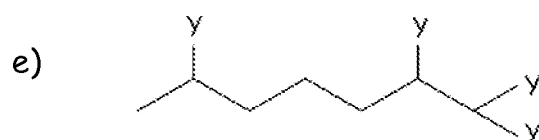
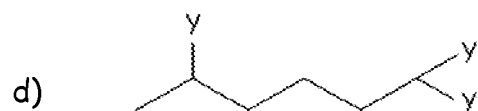
avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,

4

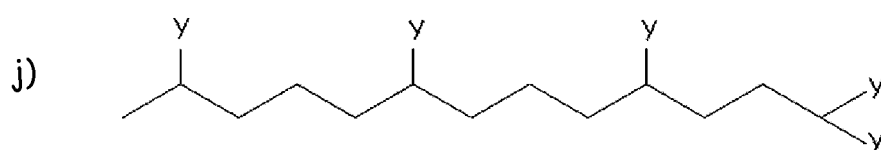
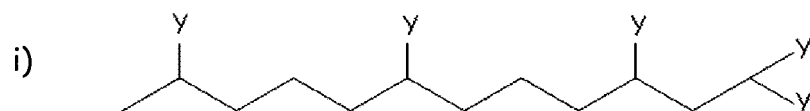
- R4 représente une chaîne carbonée choisie parmi les chaîne a) à l) :

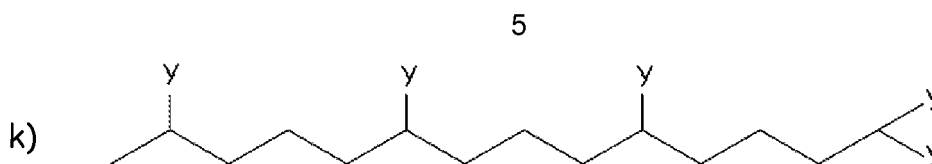


5

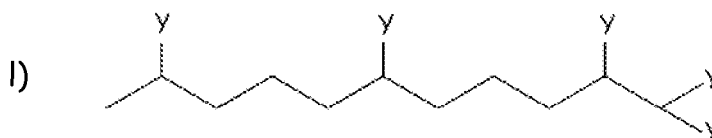


10





avec  $Y = H$  ou  $CH_3$ , lorsque  $X = H, OH, Cl, Br, F, CF_3$  ou  $NO_2$ ,



avec  $Y = H$ , lorsque  $X = H, OH, Cl, Br, F, CF_3$  ou  $NO_2$ ,

5 ou avec  $Y = CH_3$ , lorsque  $X = CF_3$ ,

$X$  pouvant être différent ou identique dans  $R_1, R_2$  ou  $R_3$ , et

$Y$  pouvant être différent ou identique lorsqu'il y a plusieurs  $Y$  dans un même groupement  $R_2$ .

L'invention vise aussi un procédé de production d'un composé de formule (I) à partir d'une molécule de la famille des coumarines.

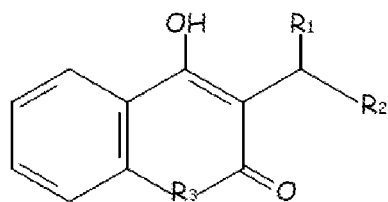
Un autre objet de l'invention concerne des compositions rodenticides comprenant au moins un composé répondant à la formule (I). Préférentiellement ces compositions se présentent sous forme de poudres, de blocs, de gels, de pâtes, de céréales imprégnées, ou encore sous forme liquide.

15 Enfin, l'invention vise également l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'une composition l'incluant pour le contrôle de populations de rongeurs.

Avantageusement, les molécules selon l'invention allient une réelle efficacité rodenticide sur tous les rongeurs et une très faible rémanence hépatique. Leur utilisation permet donc de lutter efficacement contre les rongeurs tout en réduisant considérablement le risque d'intoxications secondaires.

D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description en détail qui va suivre de l'invention.

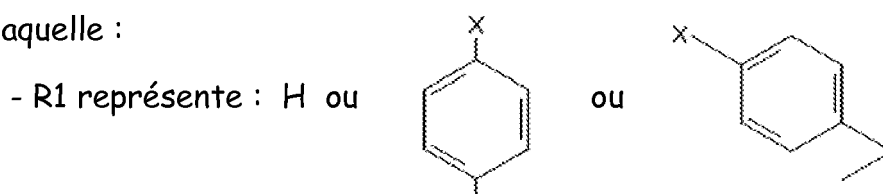
Selon un premier aspect, l'invention se rapporte donc à un composé répondant à la formule (I) ci-dessous :



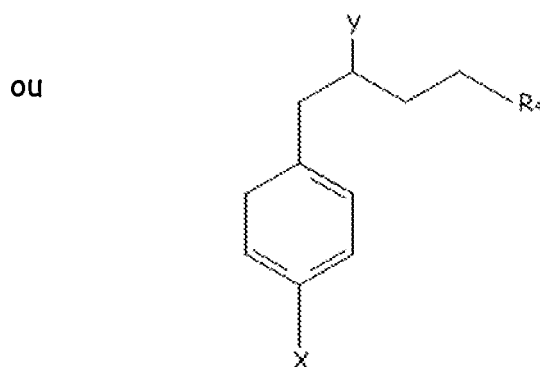
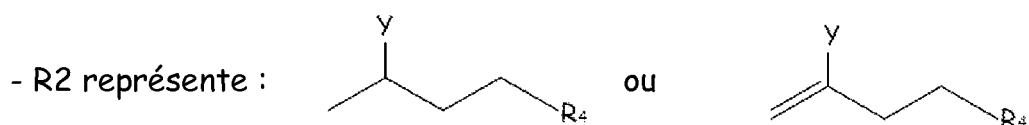
(I)

ainsi que ses isomères, en particulier énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions,

5 dans laquelle :



avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,



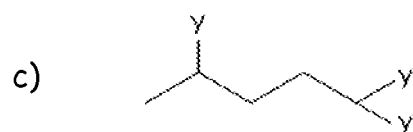
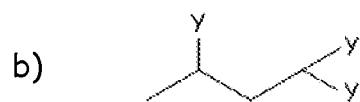
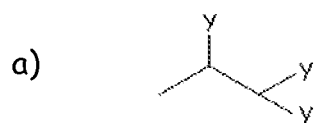
10 avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,

- R3 représente : O ou S ou CH-X,

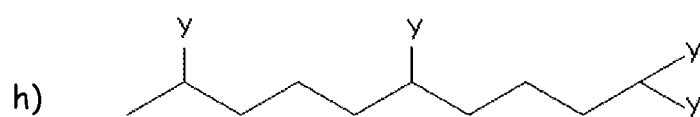
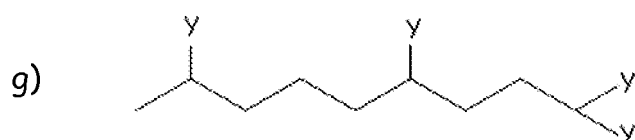
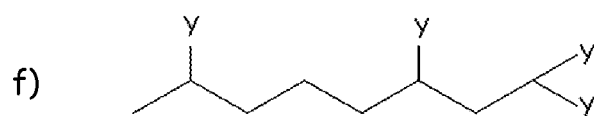
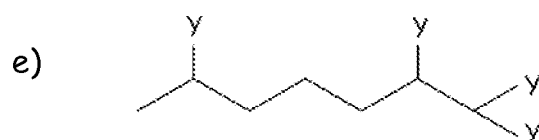
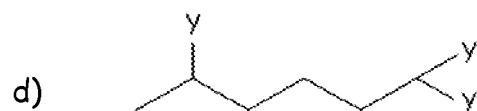
avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,

7

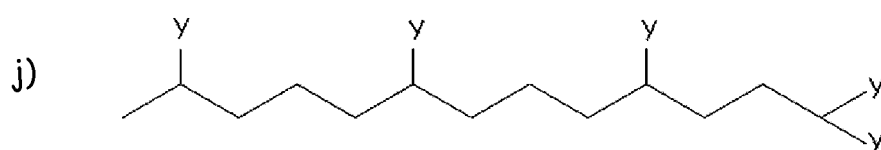
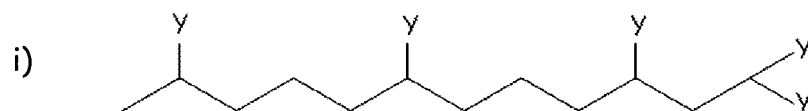
- R4 représente une chaîne carbonée choisie parmi les chaînes a) à l) :

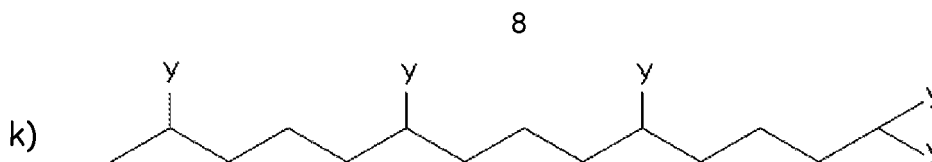


5

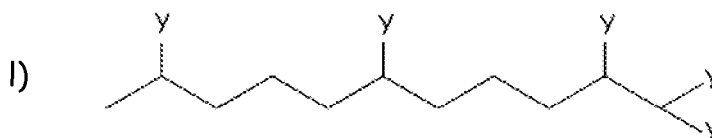


10





avec  $Y = H$  ou  $CH_3$ , lorsque  $X = H, OH, Cl, Br, F, CF_3$  ou  $NO_2$ ,



avec  $Y = H$ , lorsque  $X = H, OH, Cl, Br, F, CF_3$  ou  $NO_2$ ,

5 ou avec  $Y = CH_3$ , lorsque  $X = CF_3$ ,

$X$  pouvant être différent ou identique dans  $R_1, R_2$  ou  $R_3$ , et

$Y$  pouvant être différent ou identique lorsqu'il y a plusieurs  $Y$  dans un même groupement  $R_2$ .

10 Le composé selon l'invention comprend donc une chaîne linéaire carbonée comprise entre 8 et 19 atomes de carbones.

L'invention vise également les isomères de ce composé de formule (I), en particulier énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions.

15 Les composés répondant à cette formule (I) et ses isomères présentent une activité rodenticide.

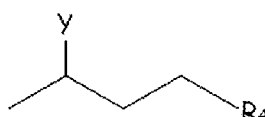
Préférentiellement  $R_3$  représente un oxygène  $O$ .

De façon préférée également  $R_4$  est choisi parmi les groupements b) à i) et l) avec  $Y = H$ , encore plus préférentiellement e) à h) et l) avec  $Y = H$ .

20 Selon un mode de réalisation particulièrement adapté, l'invention vise un composé spécifique répondant à la formule (I) dans laquelle :

-  $R_1$  représente  $H$ ,

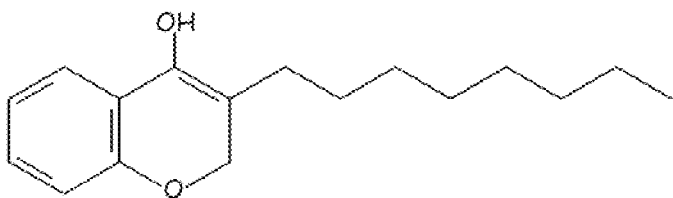
-  $R_2$  représente



-  $R_3$  représente  $O$ , et

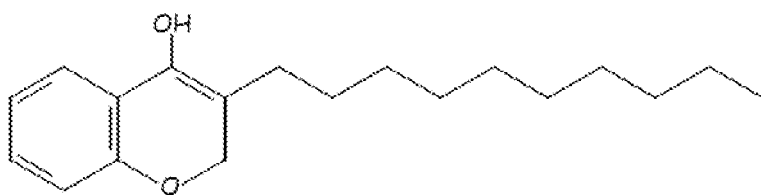
- R4 représente l'une des chaînes a) à l) avec Y=H.

A titre d'exemple non limitatif, il peut s'agir de l'un des composés représentés par les formules II à VII suivantes :

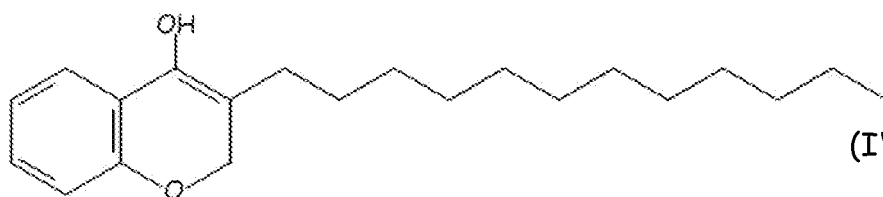


(II) (R4=a))

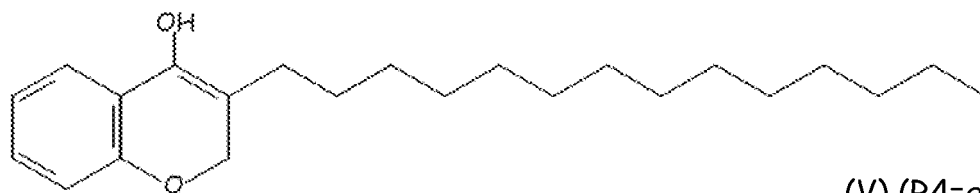
5



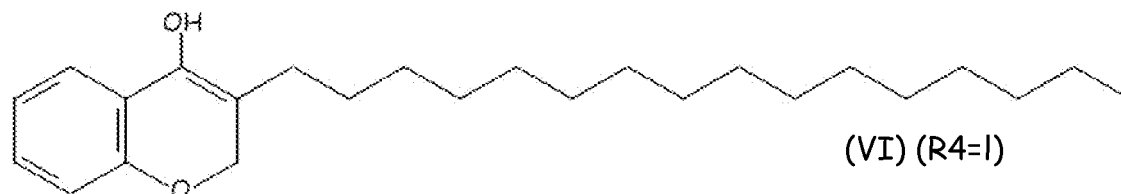
(III) (R4=c))



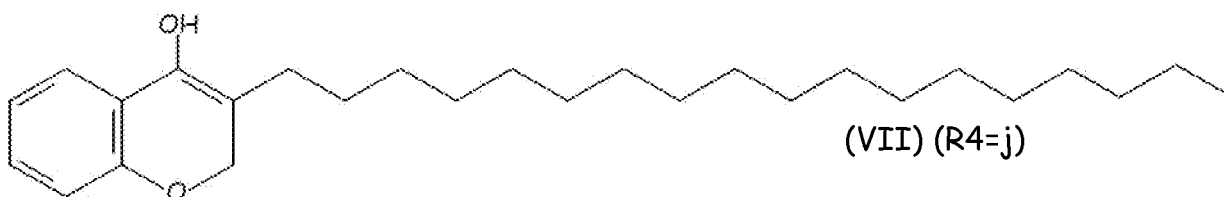
(IV) (R4=e))



(V) (R4=g))



(VI) (R4=l))

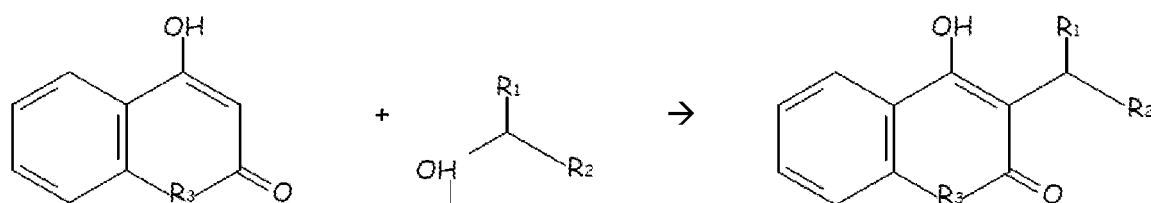


(VII) (R4=j))

Les composés selon l'invention peuvent être obtenus en greffant une chaîne aliphatique latérale ramifiée et potentiellement plus ou moins substituée, sur une molécule de la famille des coumarines, en particulier une 4hydroxycoumarine ou dérivée.

- 5 A titre d'exemple, lorsque  $R_3=O$ , il s'agit d'une 4hydroxycoumarine, lorsque  $R_3=S$  il s'agit d'une 4hydroxythiocoumarine.

Le procédé d'obtention d'un composé de formule (I) selon l'invention peut être schématisé comme suit :

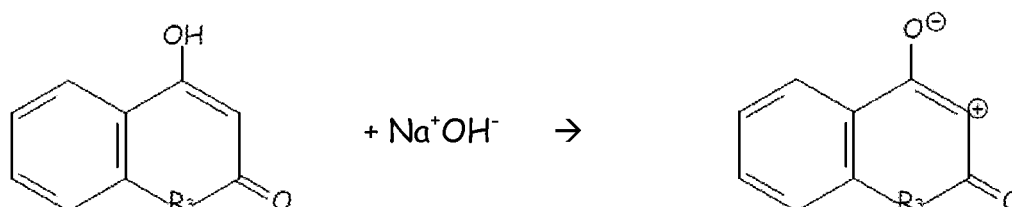


- 10 Le greffage de la chaîne aliphatique peut être réalisé par tout procédé de greffage adapté.

Il peut en particulier être réalisé à l'aide d'un dérivé bromé, notamment d'un bromure d'alcane, tel que représenté ci-dessous :

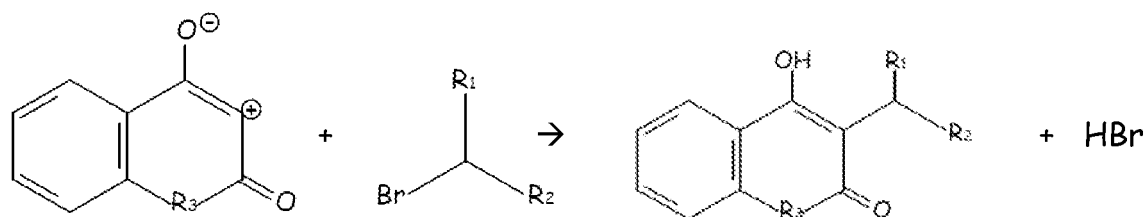
- préparation de l'ion phénolate de 4 hydroxycoumarine (ou dérivé) avec une solution de soude

15

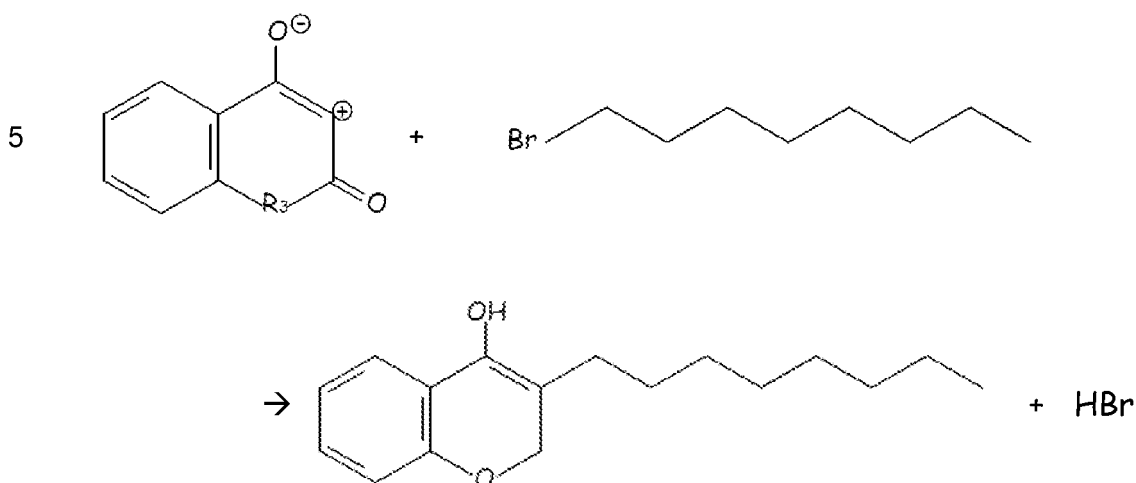
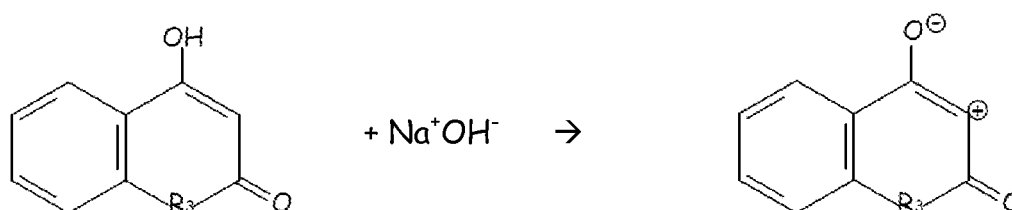


- alkylation en position 3 sur le noyau coumarinique en présence d'un solvant (par exemple de l'éthanol)

11



A titre d'exemple, le composé particulier de formule (II) peut être obtenu par la mise en œuvre des étapes suivantes :



L'étape de préparation de l'ion phénolate de 4 hydroxycoumarine peut être réalisée avec une solution de soude entre 60 et 80°C pendant 20 à 40 minutes.

La C-alkylation réalisée en suivant correspond à l'attaque du bromure d'alcane sur

10 un carbone chargé du cycle coumarinique en position 3. La réaction a lieu avec un solvant, préférentiellement de l'éthanol, à une température comprise entre 60 et 80°C et pendant environ 1 à 6 jours en fonction de la longueur de la chaîne à greffer.

Il est à noter que l'on peut observer le passage d'une couleur jaune clair à l'orange voir rouge foncé en fonction des longueurs de chaîne. L'évolution de la réaction peut être suivie par HPLC.

Le milieu réactionnel est ensuite purifié par succession d'extractions liquide-  
5 liquide sélectives.

Les composés de formule (I) selon l'invention, ainsi que leurs isomères, présentent un effet rodenticide important, même à faible concentration.

Ils peuvent être incorporés dans des compositions destinées à lutter contre les rongeurs nuisibles.

10 L'invention a donc également pour objet des compositions rodenticides incluant comme matière active au moins un composé de formule (I).

Préférentiellement l'invention vise des compositions rodenticides comprenant entre 0,001 et 50% en poids d'un composé répondant à la formule (I), encore plus préférentiellement entre 0,001 et 20%.

15 Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toute forme adaptée à la lutte contre les rongeurs nuisibles. Elles peuvent notamment se présenter sous forme de concentrat liquide, de poudre, de céréales, de gels, de pâtes, ou d'appâts extrudés comme des pellets ou des blocs.

En plus du composé de formule (I), les compositions selon l'invention contiennent  
20 plusieurs excipients : un ou plusieurs excipients composant la matrice contenant le composé rodenticide, et un ou plusieurs excipients dont le rôle est technologique ou biologique.

Les excipients utilisés dans la matrice peuvent être notamment choisis parmi des huiles minérales, des glucides comme les dextrans, des matières minérales  
25 comme l'argile, des glycols et autres solvants organiques comme le DMSO, de l'eau, des matières premières céréalières comme l'orge, le blé, le maïs ou le riz, des liants comme la paraffine.

Les autres excipients souvent utilisés sont par exemple des additifs d'appétence et d'attractivité des rongeurs comme du sucre ou des arômes, des conservateurs, ou encore des amérisants destinés à réduire le risque de consommation accidentelle par les enfants ou les animaux domestiques.

- 5 Les compositions selon l'invention peuvent être fabriquées par mélange intime et homogène du ou des composés actifs de formule (I) aux ingrédients du support. Cette simplicité de réalisation est notamment possible du fait de la faible quantité de composé actif requise pour obtenir l'effet rodenticide désiré.

Le mélange de la matière active et des excipients peut être réalisé selon tous  
10 procédés adaptés, notamment par convection, diffusion et/ou cisaillement. Le mélange peut être réalisé par exemple dans des cuves avec double enveloppe permettant un refroidissement ou un chauffage du mélange le cas échéant.

Un exemple de composition adaptée selon l'invention destinée à se présenter sous forme d'un appât extrudé comprend les composés suivants :

- 15 - des matières premières céréalières (blé, orge, maïs, riz),  
préférentiellement entre 40 et 70% en poids de la composition,  
- un liant de type paraffine ou de l'eau, préférentiellement entre 15  
et 40% en poids de la composition,  
- un composé de formule (I), préférentiellement entre 0,001 et 50% en  
20 poids de la composition,  
- un amérisant du type benzoate de dénatonium,  
- un ou plusieurs conservateurs de la famille des acides organiques et de  
leurs sels comme l'acide ascorbique, l'acide propionique ou le sorbate de  
potassium, et  
25 - un colorant, préférentiellement le colorant vert PG 7.

La fabrication du support extrudé en procédé continu comprend les étapes suivantes :

- mélange des ingrédients à l'aide d'un mélangeur par convection,

- extrusion à l'aide d'un extrudeur monovis ou extrudeur bivis, de diamètre 30mm à 100mm, entre 55°C et 95°C,

- formage,

- découpe d'appâts de masse comprise entre 5 et 100g,

5       - stabilisation par traitement thermique : refroidissement par air pulsé pendant 30 minutes ou séchage à convection pendant 2 à 10 heures, et

- conditionnement.

Les composés de formule (I) et les compositions selon l'invention peuvent être utilisés pour lutter contre les rongeurs nuisibles.

10 Les compositions rodenticides comprenant les composés de formule (I) peuvent être appliquées en prévention ou en traitement dans des zones à protéger d'attaques de rongeurs. Elles peuvent éventuellement être insérées ou fixées dans des boîtes d'appâtage adaptées à la lutte des rongeurs afin de sécuriser leur emploi.

15 Avantageusement, les composés de formule (I) selon l'invention présentent une très bonne efficacité rodenticide, au moins aussi importante que les rodenticides anticoagulants existants, tout en présentant une très faible rémanence hépatique. En effet, les composés selon l'invention se stockent dans le foie pendant un temps très limité.

20 Leur utilisation permet donc une lutte efficace contre les rongeurs tout en réduisant les risques d'intoxication secondaire de la faune non cible.

Ils peuvent être utilisés notamment dans l'environnement domestique, en milieu rural, professionnel, urbain, dans les lieux de restauration ou d'accueil du public ou encore dans l'industrie agroalimentaire pour lutter contre les rats, souris,  
25 mulots, surmulots et/ou tout autre rongeur nuisible.

La dose de composé à administrer dépend du rongeur visé. Elle est préférentiellement comprise entre 0,5mg et 100mg en fonction du rongeur concerné.

L'invention est à présent illustrée par des exemples et des résultats d'essais montrant les effets revendiqués.

EXEMPLE D'UN PROCÉDE D'OBTENTION DE COMPOSES DE FORMULE (I) SPECIFIQUES,

5 LES COMPOSES DE FORMULE (II A VII)

Le procédé consiste en la mise en œuvre de deux étapes : préparation de l'ion phénolate de 4 hydroxycoumarine et c-alkylation.

1. Préparation de l'ion phénolate de 4 hydroxycoumarine

10 L'ion phénolate de 4 hydroxycoumarine peut être obtenu par la mise en œuvre des étapes suivantes :

- dans un ballon, mélanger 20 mM de 4 hydroxycoumarine avec 10 mL de NaOH 1M et 1,5 mL de NaOH 10M jusqu'à totale dissolution, pour une solubilisation totale, de façon à obtenir une solution légèrement jaune claire,
- 15 - mise à reflux à 70°C pendant 30 minutes, pour permettre la formation du phénolate de coumarine.

2. Synthèse des composés II à VII

A partir du mélange préparé au point 1., on poursuit avec les étapes suivantes :

- ajout de 50 mL d'éthanol,
- 20 - ajout de 25 mM de dérivé bromé, et
- mise à reflux à 70°C.

L'avancement de la réaction est suivi par analyse HPLC.

Les composés bromés sont les suivants :

- pour le composé (II) : bromo octane  $C_8H_{17}Br$
- 25 - pour le composé (III) : bromo decane  $C_{10}H_{21}Br$
- pour le composé (IV) : bromo dodecane  $C_{12}H_{25}Br$
- pour le composé (V) : bromo tétradecane  $C_{14}H_{29}Br$
- pour le composé (VI) : bromo hexadecane  $C_{16}H_{33}Br$

- pour le composé (VII) : bromo octodecane  $C_{18}H_{37}Br$

Le milieu réactionnel est ensuite purifié. La purification du milieu réactionnel est réalisée par extractions liquide-liquide (lors de ces opérations toutes les phases liquides sont chromatographiées en HPLC) :

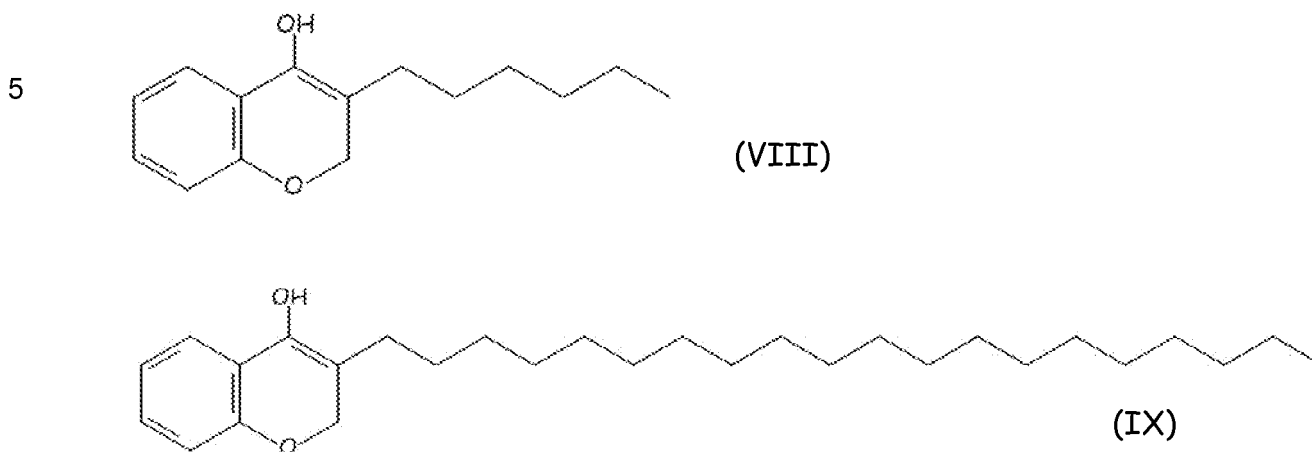
- 5           - ajouter de la soude 1 M dans le milieu jusqu'à obtention d'un milieu à pH 14,
- laver avec du toluène, laisser décanter et récupérer l'interface huileuse avec la phase alcaline,
- extraire les phases toluéniques avec une solution de NaOH 1M, et les
- 10       éliminer,
- rassembler les phases alcalines de couleur rouge et extraire à l'aide d'acétate d'éthyle,
- éliminer la phase aqueuse alcaline, et laver la phase acétate d'éthyle avec une solution de HCl,
- 15       - éliminer les phases aqueuses acides et laver la phase acétate d'éthyle avec de l'eau distillée,
- éliminer les phases aqueuses et filtrer l'acétate d'éthyle sur sulfate de sodium anhydre,
- laver le sulfate de sodium avec de l'acétate d'éthyle, et
- 20       - évaporer à sub-sac sous courant d'azote l'acétate d'éthyle.

Le produit final peut se présenter sous forme d'huile jaune à jaune orangée ou sous forme de poudre blanche à jaunâtre en fonction des composés.

Les molécules obtenues répondent aux formules (II), (III), (IV), (V), (VI) et (VII).

**EVALUATION DE L'EFFICACITE (IC50) SUR DES RATS DES PRODUITS DE FORMULES (II) A (VII) EN COMPARAISON A 2 AUTRES PRODUITS**

L'efficacité rodenticide des composés selon l'invention a été testée en comparaison aux produits répondant aux formules (VIII) et (IX) suivantes :



Ces produits sont obtenus selon le même procédé que celui mis en œuvre pour les formules (II) à (VII), avec comme composés bromés :

- 10
- pour le composé (VIII) : bromo hexane C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>Br
  - pour le composé (IX) : bromo eicosane C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>Br

15 On cherche à déterminer l'IC<sub>50</sub> (concentration inhibitrice à 50%) des composés de formules (II) à (IX) par mesure de l'activité vis-à-vis de la vitamine K selon le protocole opératoire décrit ci-dessous, après addition de concentrations croissantes des composés (II) à (IX).

Le protocole opératoire est le suivant. On réalise une incubation dans un tampon Hepes 200mM (pH 7,4) contenant du KCl 150mM, en présence d'un agent réducteur, le dithiothréitol (1mM) :

- 20
- de 0,5 à 1mg de fractions microsomales de foie de rats sensibles, et de substrat de réaction,
  - de 200 μM d'époxyde de vitamine K,

dans un volume final de 1mL.

Le mélange est incubé pendant 30 minutes à 37°C et la réaction est arrêtée par ajout de 4mL d'un mélange isopropanol/hexane (1 :1).

Le mélange réactionnel est ensuite centrifugé pendant 10 minutes à 3000 tours  
5 par minute.

La phase organique est collectée, puis évaporée à sec sous azote.

Le résidu sec est immédiatement repris dans 200µl d'isopropanol.

La vitamine K est ensuite analysée. La séparation des produits est réalisée par chromatographie reverse sur colonne C8 par une phase mobile composée de  
10 méthanol et d'acide acétique en condition isocratique (1mL/min) à 45°C. La détection du produit est réalisée par MS/MS avec une source APCI en mode positif.

Les critères d'identification de la vitamine K sont le temps de rétention et la production du fragment 187 à partir de l'ion initial 451.

15 Les valeurs d'IC50 sont évaluées par régression non linéaire à linéaire à partir de l'équation d'inhibition non-compétitive :

$$v = (v_{max} / (1 + (I/K_i))) * (S / (K_m + S))$$

où  $v$ , représente la vitesse initiale,  $I$ , la concentration d'anticoagulant,  $K_m$ , la constante de Michaelis-Menten,  $S$ , la concentration en substrat (mM),  $V_{max}$ , la  
20 vitesse maximale de la réaction et  $K_i$ , la constante d'inhibition.

Pour démontrer un effet rodenticide l'IC50 doit être inférieur ou égal à 0,19 µM.

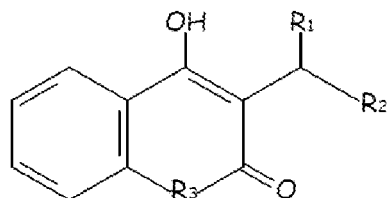
Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous :

Composés	IC50 ( $\mu\text{M}$ )
VIII	> 0.2
II	0.15
III	0.06
IV	0.05
V	0.04
VI	0.04
VII	0.06
IX	>0.5

Ces résultats montrent que contrairement aux composés VIII et IX, les composés selon l'invention présentent un effet rodenticide, avec un IC50 inférieur ou égal à 0,19.

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :

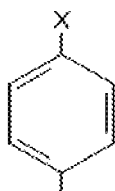


(I)

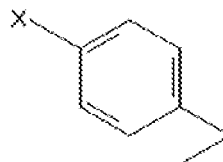
ainsi que ses isomères, en particulier énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions,

5 dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente : H ou

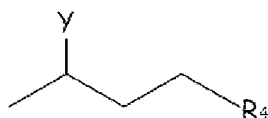


ou

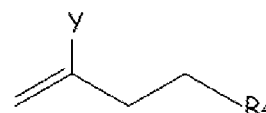


avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,

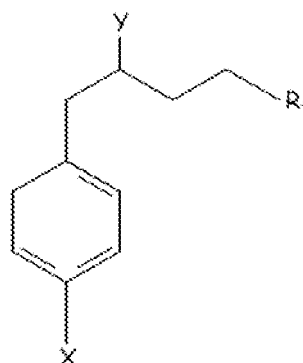
- R<sub>2</sub> représente :



ou



ou

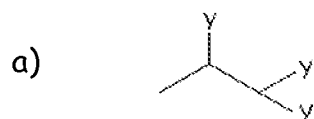


10 avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,

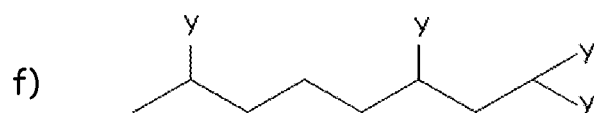
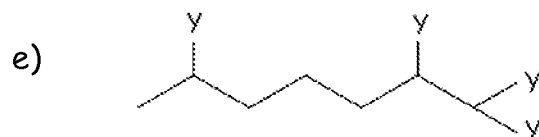
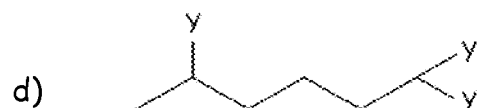
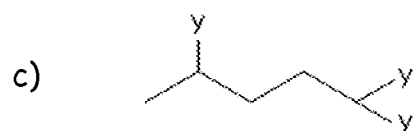
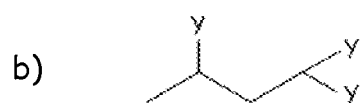
- R3 représente : O ou S ou CH-X,

avec X = H, OH, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>,

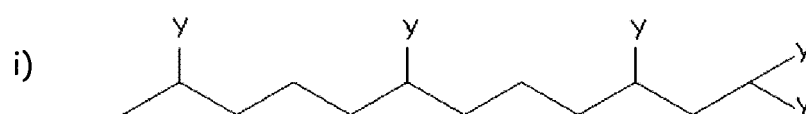
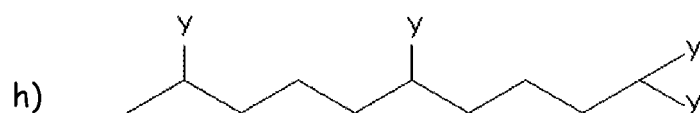
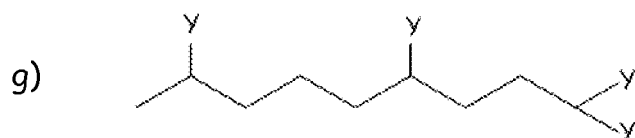
- R4 représente une chaîne carbonée choisie parmi les chaînes a) à l) :



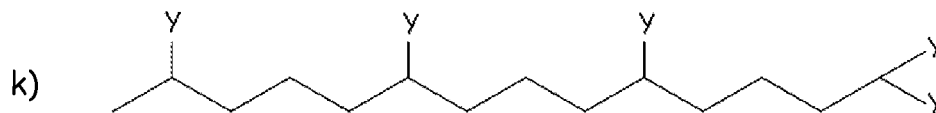
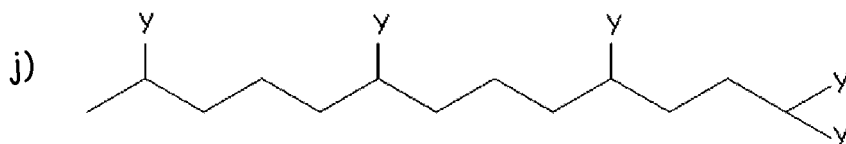
5



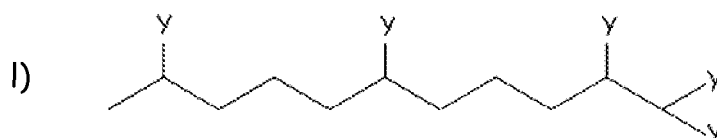
10



22



avec  $Y = H$  ou  $CH_3$ , lorsque  $X = H, OH, Cl, Br, F, CF_3$  ou  $NO_2$ ,



- 5 avec  $Y = H$ , lorsque  $X = H, OH, Cl, Br, F, CF_3$  ou  $NO_2$ ,  
ou avec  $Y = CH_3$ , lorsque  $X = CF_3$ ,

$X$  pouvant être différent ou identique dans  $R_1, R_2$  ou  $R_3$ , et

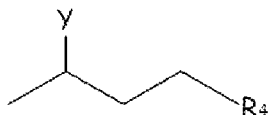
$Y$  pouvant être différent ou identique lorsqu'il y a plusieurs  $Y$  dans un même groupement  $R_2$ .

- 10 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_3$  représente un oxygène  $O$ .

3. Composé selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (I) dans laquelle :

- $R_1$  représente  $H$ ,

- 15 -  $R_2$  représente



- $R_3$  représente  $O$ , et

- $R_4$  représente l'une des chaînes a) à l) avec  $Y = H$ .

4. Composé selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce que  $R_4$  est choisi parmi les chaînes b) à i) et l) avec  $Y = H$ .

- 20 5. Composé selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce que  $R_4$  est choisi parmi les chaînes e) à h) et l) avec  $Y = H$ .

6. Composition rodenticide, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 5.

7. Composition rodenticide selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,001 et 50% en poids d'un composé répondant selon l'une des revendications 1 à 5.

8. Composition rodenticide selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de concentrat liquide, de poudre, de céréales, de gels, de pâtes, ou d'appâts extrudés comme des pellets ou des blocs.

9. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5, ou d'une composition rodenticide selon l'une des revendications 6 à 8, pour lutter contre les rongeurs nuisibles.

10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5, ou d'une composition rodenticide selon l'une des revendications 6 à 8, dans l'environnement domestique, en milieu rural, professionnel, urbain, dans les lieux de restauration ou d'accueil du public ou encore dans l'industrie agroalimentaire pour lutter contre les rats, souris, mulots, surmulots et/ou tout autre rongeur nuisible.


**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**
N° d'enregistrement  
nationalétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFA 755205  
FR 1156681

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DE 11 29 960 B (COUNCIL SCIENT IND RES) 24 mai 1962 (1962-05-24) * revendications; exemple 8 *	1-8	C07D311/56 A01N43/16 A01P11/00
X	GIOVANNI APPENDINO ET AL: "Antimycobacterial Coumarins from the Sardinian Giant Fennel ( Ferula c ommunis )", JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, vol. 67, no. 12, 1 décembre 2004 (2004-12-01), pages 2108-2110, XP55015453, ISSN: 0163-3864, DOI: 10.1021/np049706n * page 2109, colonne droite, ligne 5 - ligne 19; composé 3 *	1-4,6-8	
X	NUTAITIS C F ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 45, no. 23, 1 janvier 1980 (1980-01-01), pages 4606-4608, XP002122839, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J001311A011 * partie expérimentale, deuxième paragraphe composé 6d *	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D A01N
			-/--
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 décembre 2011		Kirsch, Cécile	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 755205  
FR 1156681

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	GIOVANNI APPENDINO ET AL: "The chemistry of coumarin derivatives. Part 3. Synthesis of 3-alkyl-4-hydroxycoumarins by reductive fragmentation of 3,3?-alkylidene-4,4?-dihydroxybis[coumarin s]", HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 74, no. 7, 30 octobre 1991 (1991-10-30), pages 1451-1458, XP55015454, ISSN: 0018-019X, DOI: 10.1002/hlca.19910740708 * composé 2e *	1-4,6-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	M. GEBAUER: "Synthesis and structure-activity relationships of novel warfarin derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 6, 15 février 2007 (2007-02-15), pages 2414-2420, XP005890907, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2007.01.014 * page 2417, colonne gauche, alinéa 2; tableau 2; composés 19-20 *	1-10	
A	GB 1 252 088 A (LIPHA) 3 novembre 1971 (1971-11-03) * Formule (I);revendications; exemples *	1-10	
A	GB 2 388 596 A (SYNGENTA LTD [GB]) 19 novembre 2003 (2003-11-19) * Formule (I);revendications; exemples *	1-10	
	----- -/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 décembre 2011		Kirsch, Cécile	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		.....	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 755205  
FR 1156681

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
E,D	WO 2011/101591 A1 (LIPHATECH [FR]; LASSEUR ROMAIN [FR]; BENOIT ETIENNE [FR]; BERNY PHILIP) 25 août 2011 (2011-08-25) * Formule (I);revendications; exemples; composés (II), (III), (IV), (V) * -----	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		28 décembre 2011	Kirsch, Cécile
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1156681 FA 755205**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28-12-2011

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 1129960	B	24-05-1962	AUCUN	
-----				
GB 1252088	A	03-11-1971	AT 291245 B	12-07-1971
			BE 707867 A	12-06-1968
			BE 742290 A	27-05-1970
			CH 475234 A	15-07-1969
			CH 498827 A	15-11-1970
			CS 149605 B2	25-07-1973
			CS 159762 B2	31-01-1975
			DE 1300116 B	31-07-1969
			DE 1959317 A1	23-07-1970
			DK 121804 B	06-12-1971
			DK 122667 B	27-03-1972
			ES 348152 A1	16-06-1969
			ES 373853 A2	16-02-1972
			FR 94820 E	28-11-1969
			FR 96651 E	27-02-1976
			FR 1559595 A	14-03-1969
			GB 1193500 A	03-06-1970
			GB 1252088 A	03-11-1971
			IE 33658 B1	18-09-1974
			IL 29068 A	29-12-1971
			IT 1044808 B	21-04-1980
			IT 1056721 B	20-02-1982
			NL 6716969 A	14-06-1968
			NL 6917942 A	01-06-1970
			NO 122311 B	14-06-1971
			NO 128871 B	21-01-1974
			OA 141 E	15-12-1970
			OA 2553 A	05-05-1970
			SE 327208 B	17-08-1970
			SE 363101 B	07-01-1974
			SE 395145 B	01-08-1977
			SU 491234 A3	05-11-1975
			US 3574234 A	06-04-1971
			US 3651091 A	21-03-1972
			US 3651223 A	21-03-1972
			YU 241267 A	30-04-1973
			YU 289569 A	28-02-1978
-----				
GB 2388596	A	19-11-2003	AUCUN	
-----				
WO 2011101591	A1	25-08-2011	FR 2956402 A1	19-08-2011
			WO 2011101591 A1	25-08-2011
-----				