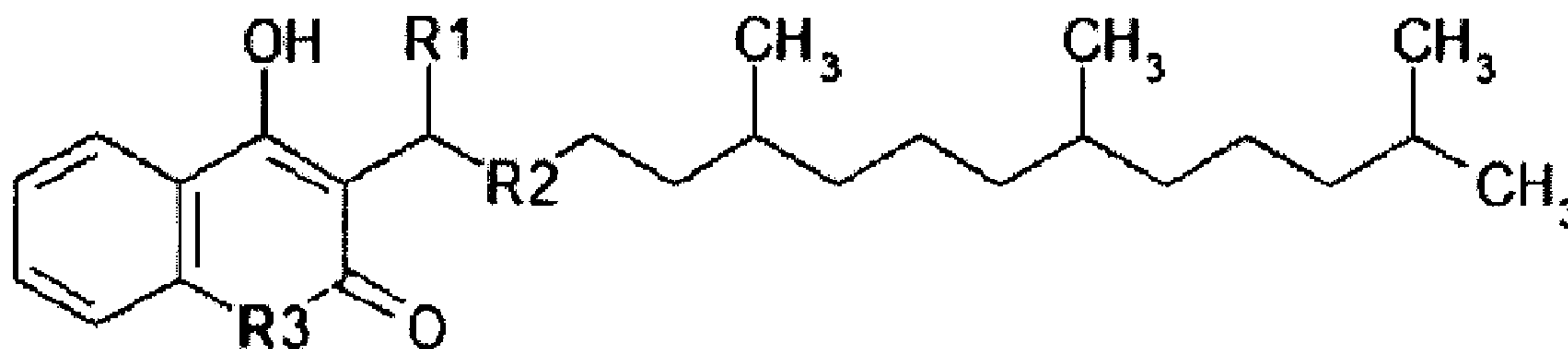




(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2011/02/16  
 (87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2011/08/25  
 (45) **Date de délivrance/Issue Date:** 2017/10/24  
 (85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2012/07/27  
 (86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2011/050326  
 (87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2011/101591  
 (30) **Priorité/Priority:** 2010/02/18 (FR10 51155)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. C07D 311/56** (2006.01),  
**A01N 43/16** (2006.01), **A01P 11/00** (2006.01),  
**C07C 205/45** (2006.01), **C07C 49/747** (2006.01),  
**C07D 335/06** (2006.01)  
 (72) **Inventeurs/Inventors:**  
 LASSEUR, ROMAIN, FR;  
 BENOIT, ETIENNE, FR;  
 BERNY, PHILIPPE, FR;  
 BESSE, STEPHANE, FR  
 (73) **Propriétaire/Owner:**  
 LIPHATECH, FR  
 (74) **Agent:** ROBIC

(54) **Titre : COMPOSES RODENTICIDES, COMPOSITION LES COMPRENANT ET LEUR UTILISATION POUR LUTTER CONTRE LES RONGEURS NUISIBLES**  
 (54) **Title: RODENTICIDAL COMPOUNDS, COMPOSITION INCLUDING SAME AND USE THEREOF FOR CONTROLLING HARMFUL RODENTS**



(57) **Abrégé/Abstract:**

L'objet de l'invention est un composé rodenticide de formule (I) : ainsi que ses isomères, en particulier énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions, dans laquelle : - R1 représente : H ou (II) ou (III) avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub>, - R2 représente : (IV) ou (V) ou (VI) avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub> - R3 représente : O ou S ou (VII) avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub>. L'invention vise également les compositions intégrant de tels composés ainsi que leur utilisation pour lutter contre des rongeurs nuisibles.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

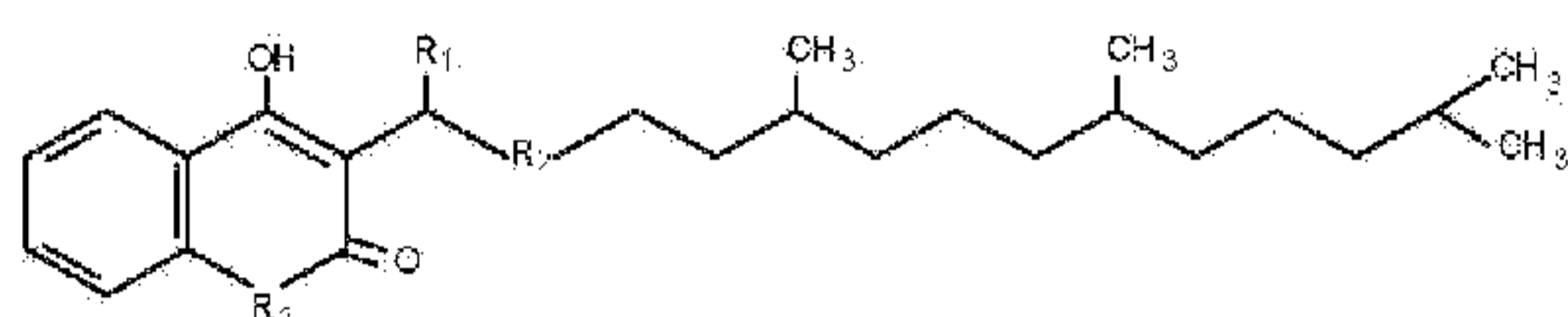
(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle  
Bureau international(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2011/101591 A1**(43) Date de la publication internationale  
**25 août 2011 (25.08.2011)**

- (51) Classification internationale des brevets :  
*C07D 311/56* (2006.01) *A01N 43/16* (2006.01)  
*A01N 25/00* (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2011/050326
- (22) Date de dépôt international :  
16 février 2011 (16.02.2011)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
10 51155 18 février 2010 (18.02.2010) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**LIPHATECH** [FR/FR]; "Bonnell", F-47480 Pont-du-Casse (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **LASSEUR, Romain** [FR/FR]; 8 rue d'Aquitaine, F-69210 Bully (FR). **BENOIT, Etienne** [FR/FR]; 27A Rue de Montribloud, F-69009 Lyon (FR). **BERNY, Philippe** [FR/FR]; 2 rue
- du Rozard, F-69670 Vaugneray (FR). **BESSE, Stéphane** [FR/FR]; Résidence "Le Liseron", 32 Avenue du Châter, F-69340 Francheville (FR).
- (74) Mandataire : **AQUINOV, CENATIEMPO, Julie**; Allée de la Forestière, F-33750 Beychac et Caillau (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Suite sur la page suivante]

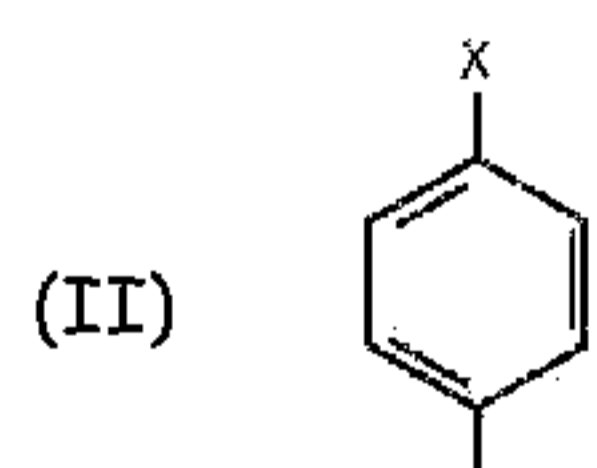
(54) Title : RODENTICIDAL COMPOUNDS, COMPOSITION INCLUDING SAME AND USE THEREOF FOR CONTROLLING HARMFUL RODENTS

(54) Titre : COMPOSES RODENTICIDES, COMPOSITION LES COMPRENANT ET LEUR UTILISATION POUR LUTTER CONTRE LES RONGEURS NUISIBLES

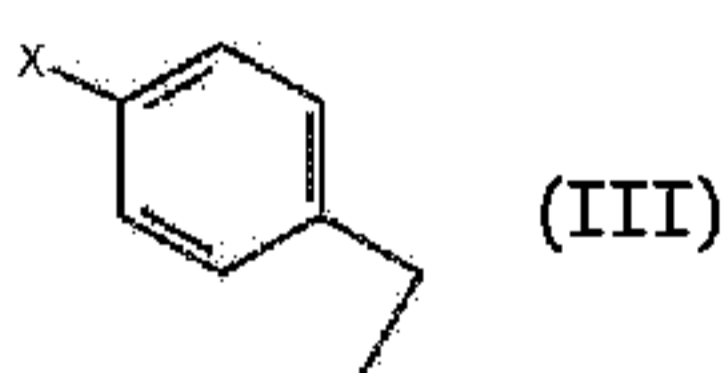


(I)

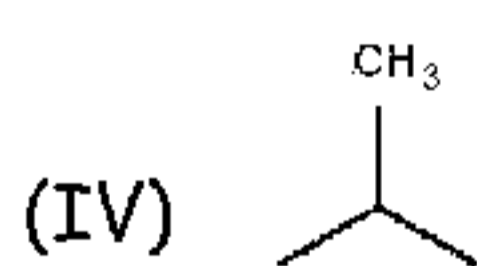
(57) Abstract : The aim of the invention is a rodenticidal compound of formula (I): as well as the isomers thereof, in particular enantiomers, diastereoisomers, tautomers or mixtures of isomers in all proportions, where: R1 is: H or (II) or (III) with X = H, OH, Cl, Br, F or NO<sub>2</sub>; R2 is: (IV) or (V) or (VI) with X = H, OH, Cl, Br, F or NO<sub>2</sub>; R3 is: O or S or (VII) with X = H, OH, Cl, Br, F or NO<sub>2</sub>. The invention also relates to compositions containing such compounds as well as the use thereof in controlling harmful rodents.



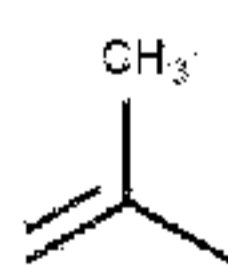
(II)



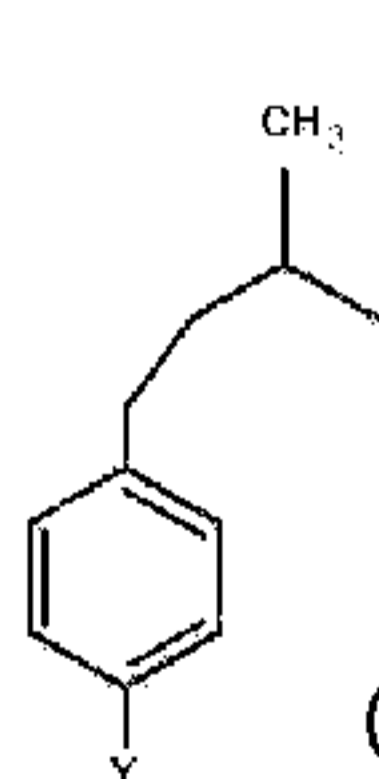
(III)



(IV)



(V)



(VI)



(VII)

(57) Abrégé : L'objet de l'invention est un composé rodenticide de formule (I) : ainsi que ses isomères, en particulier énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions, dans laquelle : - R1 représente : H ou (II) ou (III) avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub>, - R2 représente : (IV) ou (V) ou (VI) avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub> - R3 représente : O ou S ou (VII) avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub>. L'invention vise également les compositions intégrant de tels composés ainsi que leur utilisation pour lutter contre des rongeurs nuisibles.

**WO 2011/101591 A1** 

---

LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h)

**Déclarations en vertu de la règle 4.17 :**

- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règle 4.17.iii)
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)

## COMPOSES RODENTICIDES, COMPOSITION LES COMPRENANT ET LEUR 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 certains 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 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 hémorragiques, ou encore la peste.

15 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.

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

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

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

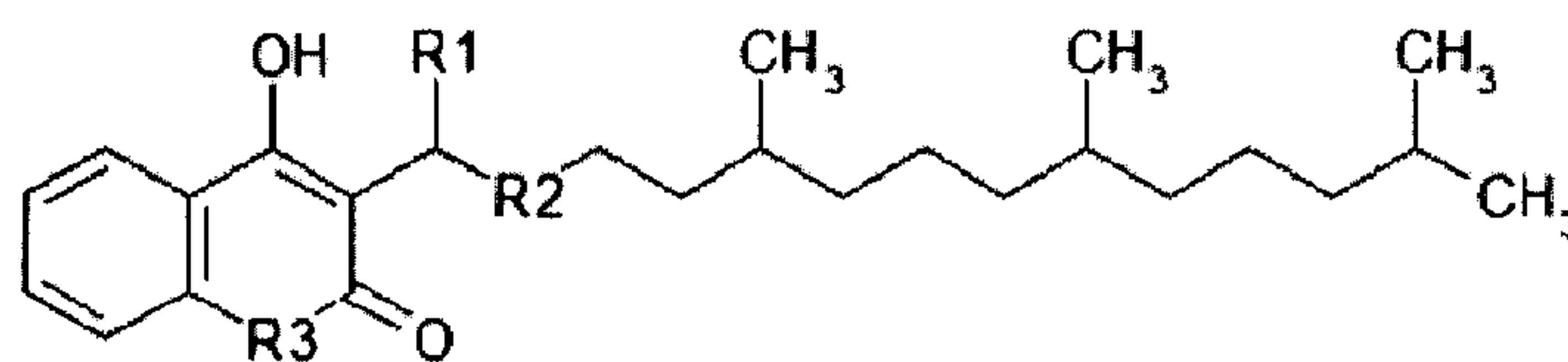
Toutefois, les anticoagulants rodenticides existants actuellement ont une rémanence élevée et persistent longtemps dans les cadavres des rongeurs qui les  
15 ont ingérés. Or, comme ce sont des produits toxiques non sélectifs, les espèces prédatrices des rongeurs, en particulier rapaces et petits mammifères sauvages ou domestiques, peuvent s'intoxiquer elles-mêmes avec ces anticoagulants stockés dans les cadavres.

Il subsiste donc un besoin pour un produit qui permette de lutter efficacement  
20 contre les rongeurs tout en préservant la faune non cible des intoxications secondaires.

Pour y répondre la présente invention propose un nouveau composé qui présente une action rodenticide au moins aussi efficace que les anticoagulants existants, mais dont la durée de stockage dans le foie n'est pas suffisante pour entraîner  
25 des intoxications secondaires.

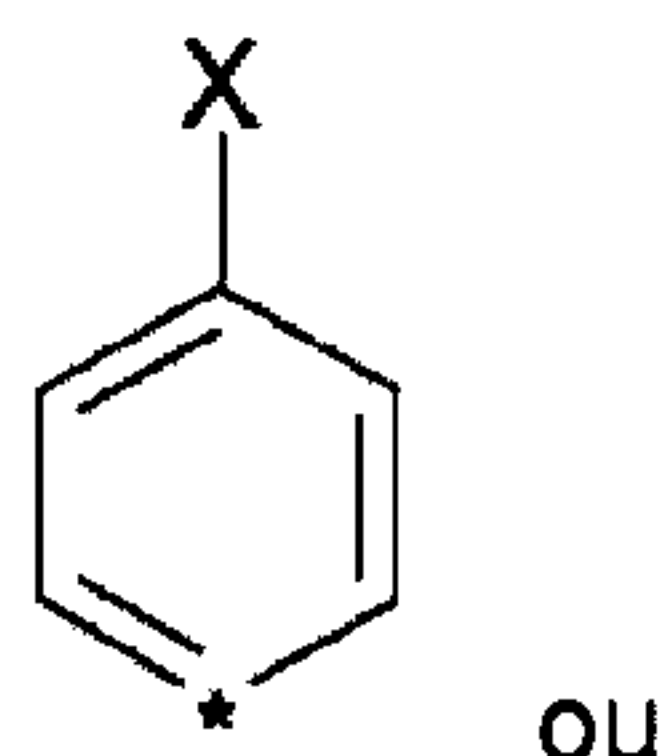
En particulier, l'invention vise un composé répondant à la formule (I) :

(I)

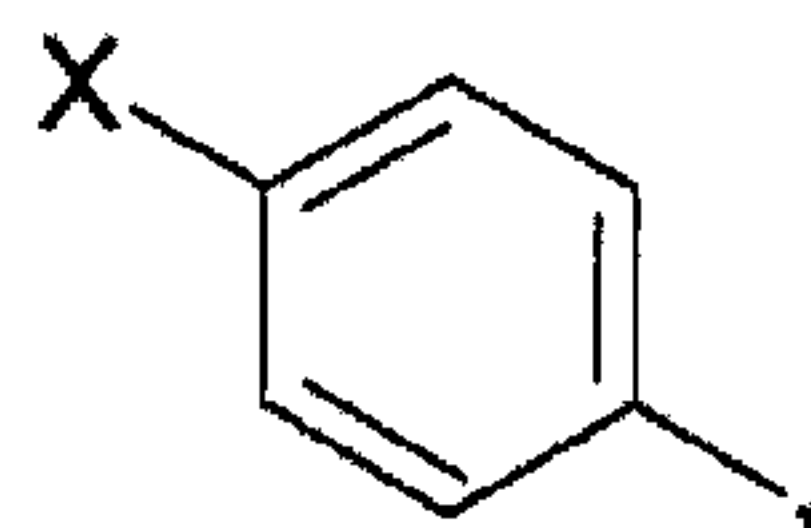


- 5 ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ou mélanges de ces isomères en toutes proportions, dans laquelle :

- R1 représente : H ou



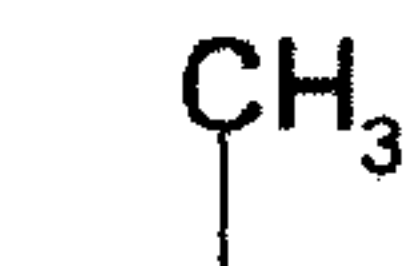
ou



dans lesquels le symbole \* identifie l'atome de carbone de liaison du groupe

- 10 R1 au composé de formule (I) ;  
avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub>,

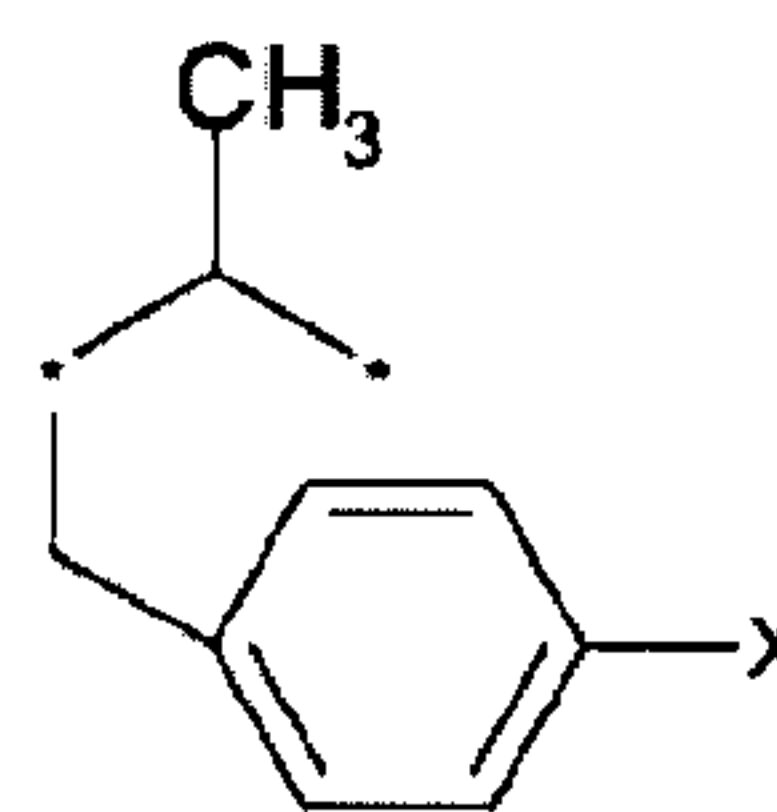
- R2 représente :



ou



ou



dans lesquels les symboles \* identifient les atomes de carbone de liaisons du

- 15 groupe R2 au composé de formule (I) ;  
avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub>,

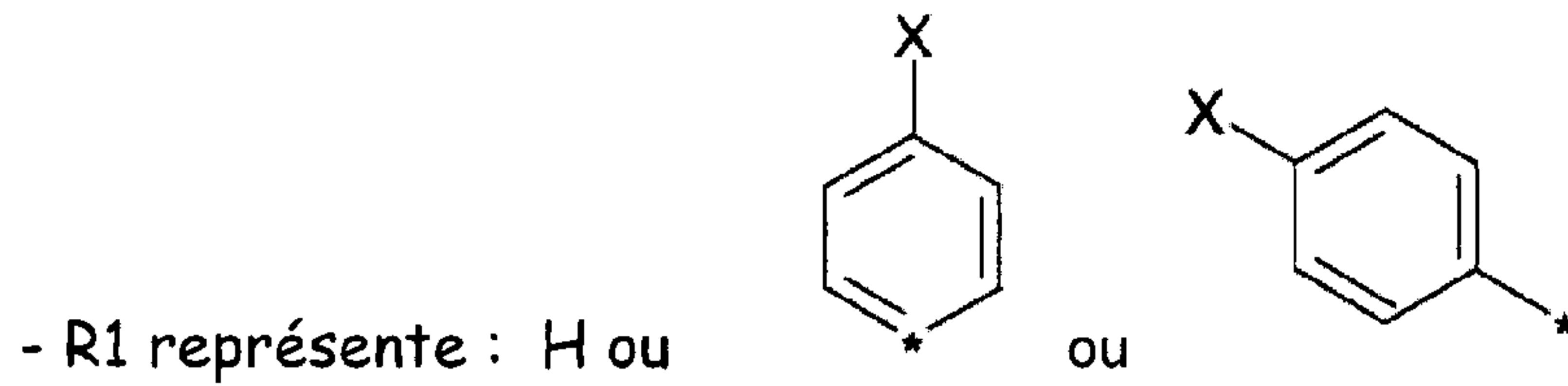
- R3 représente : O ou S ou





4a

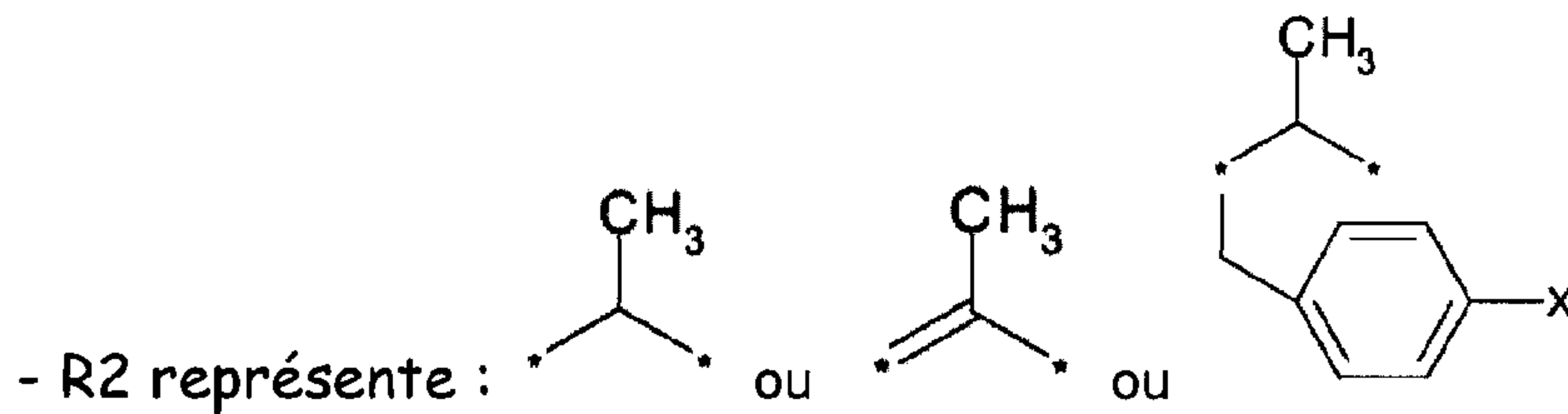
dans laquelle :



dans lesquels le symbole \* identifie l'atome de carbone de liaison du groupe

5 R1 au composé de formule (I) ;

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



10 dans lesquels les symboles \* identifient les atomes de carbone de liaisons du groupe R2 au composé de formule (I) ;

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



15 dans lesquels les symboles \* identifient l'atome de carbone de liaisons du groupe R3 au composé de formule (I) ;

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

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

20 d'isomères en toutes proportions.

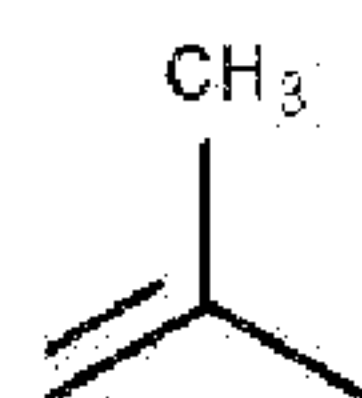
5

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

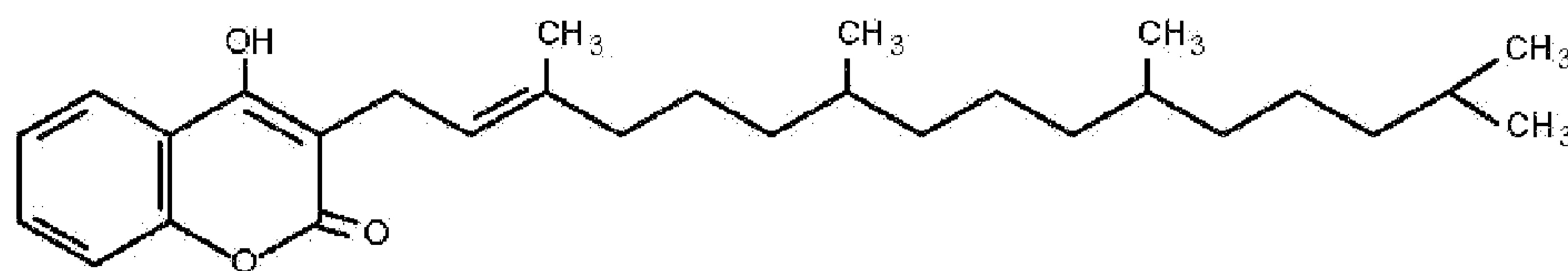
Préférentiellement R3 représente un oxygène O.

Selon une variante préférée et particulièrement adaptée, l'invention vise un  
5 composé spécifique répondant à la formule (I) dans laquelle :

- R1 représente H,
- R3 représente O, et
- R2 représente :

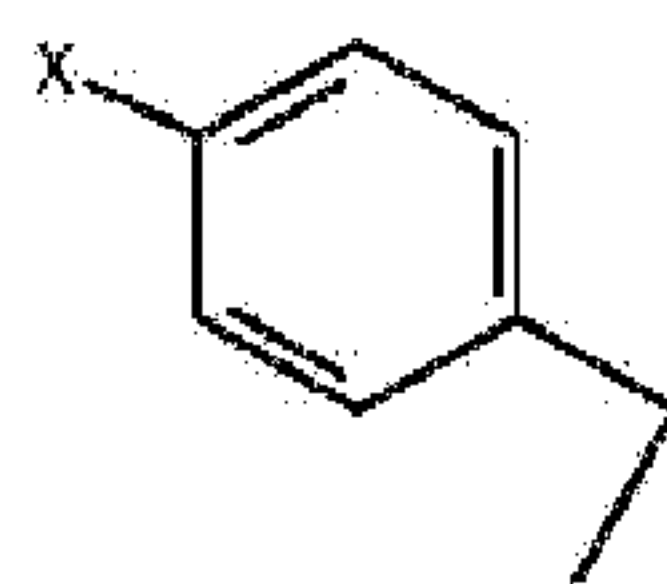


10 Ce composé spécifique présente la formule (II) suivante :

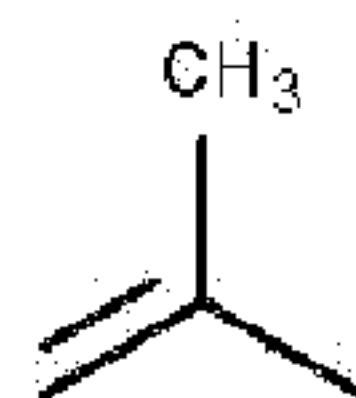


Selon une autre variante, le composé selon l'invention répond à la formule (I) dans laquelle :

- R1 représente



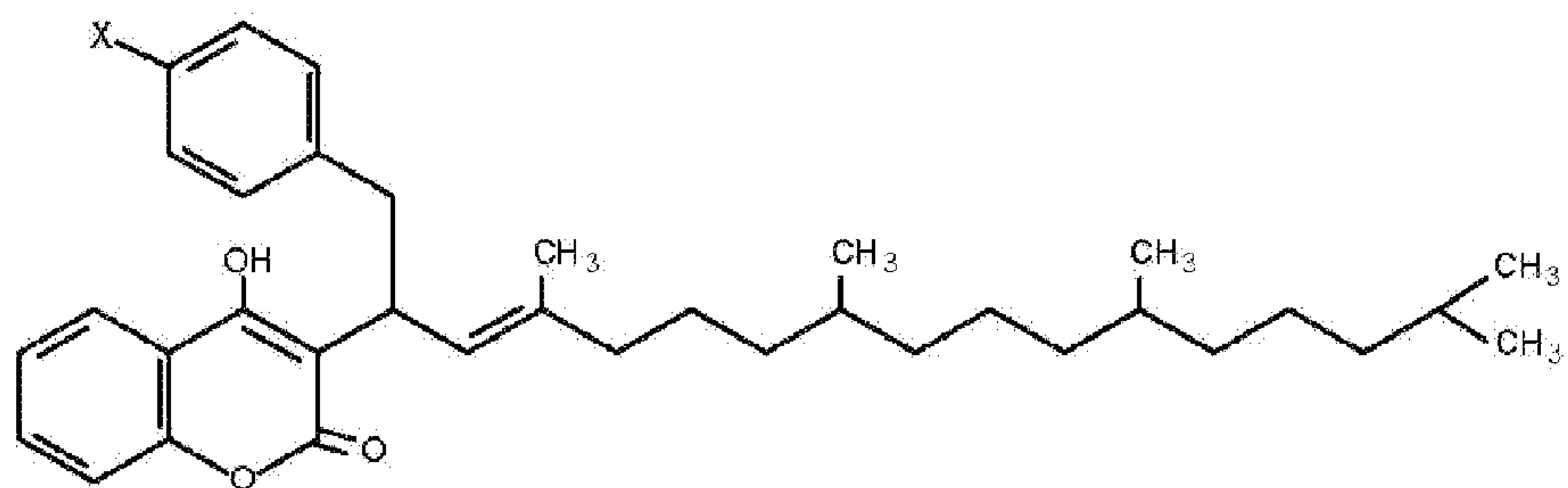
15 - R2 représente



- R3 représente O.

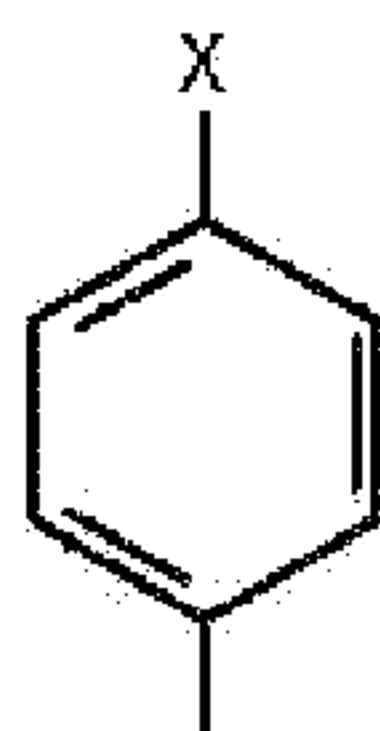
6

Ce composé spécifique présente la formule (III) suivante :

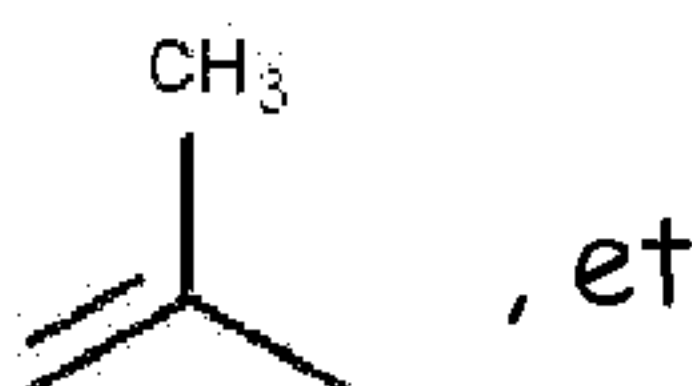


Le composé selon l'invention peut également répondre à la formule (I) dans laquelle :

- R1 représente



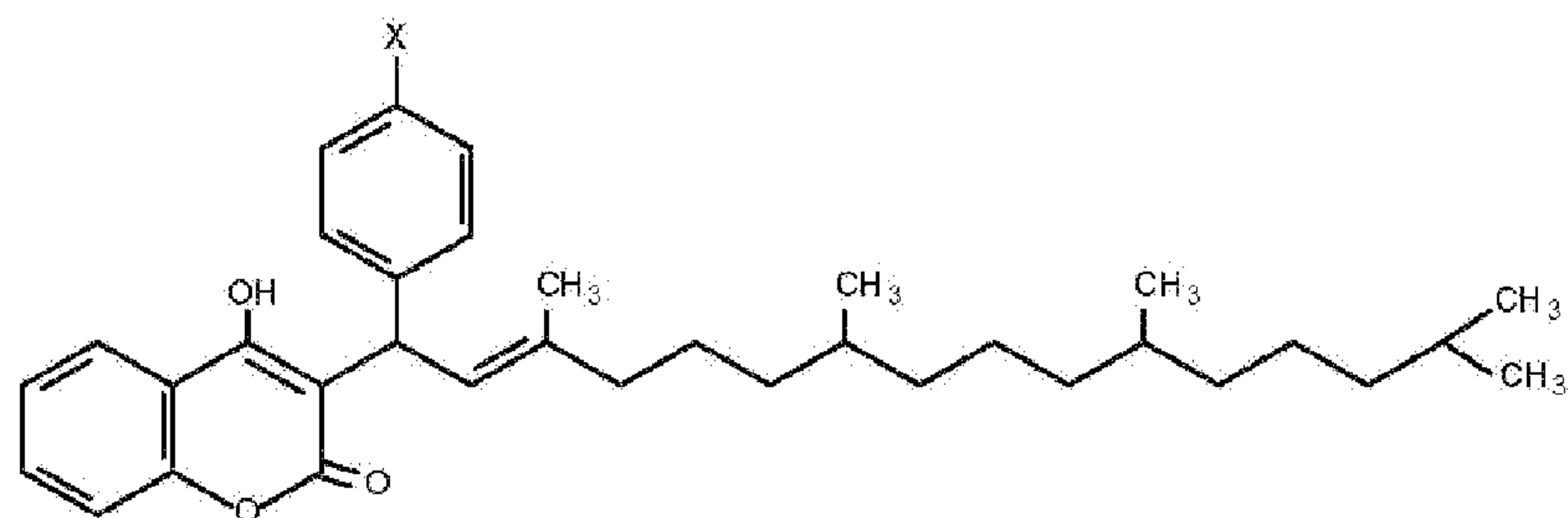
- R2 représente



, et

- R3 représente O.

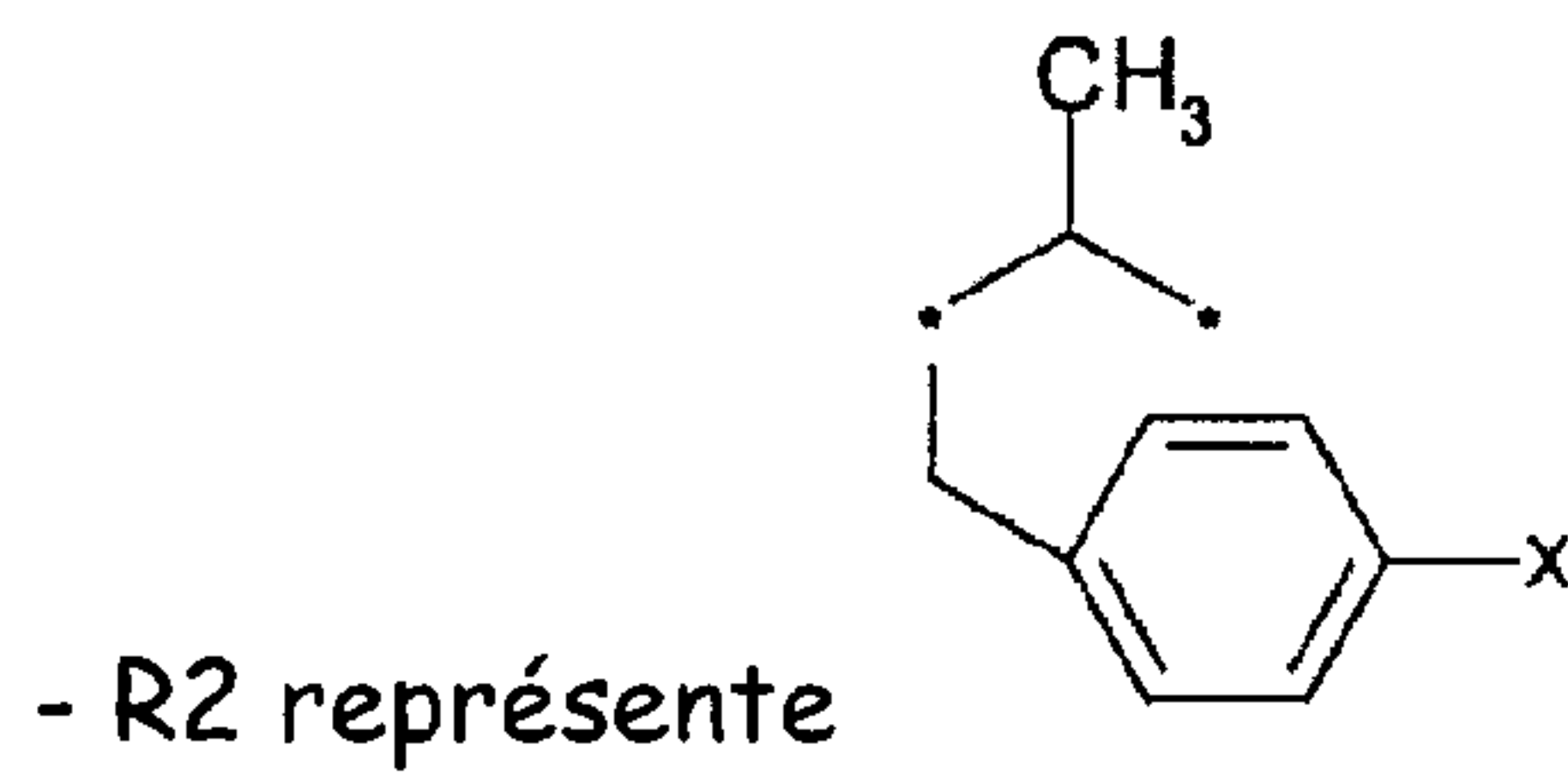
Ce composé spécifique présente la formule (IV) suivante :



5

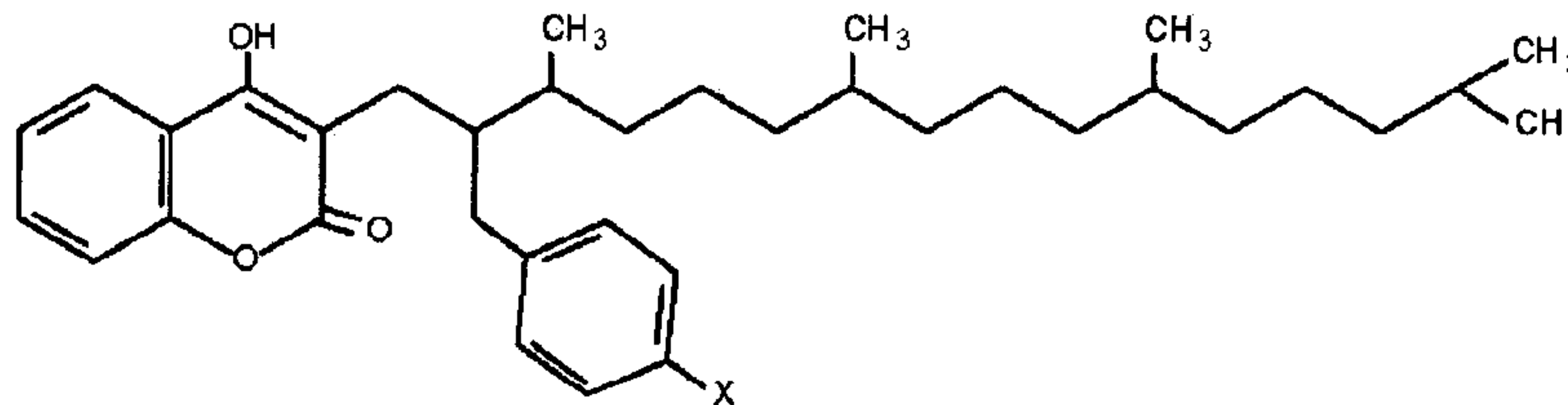
Selon un autre mode de réalisation, le composé selon l'invention peut également répondre à la formule (I) dans laquelle :

- 5           - R1 représente : H,  
               - R3 représente : O, et



- 10           dans lesquels les symboles \* identifient les atomes de carbone de liaisons du groupe R2 au composé de formule (I).

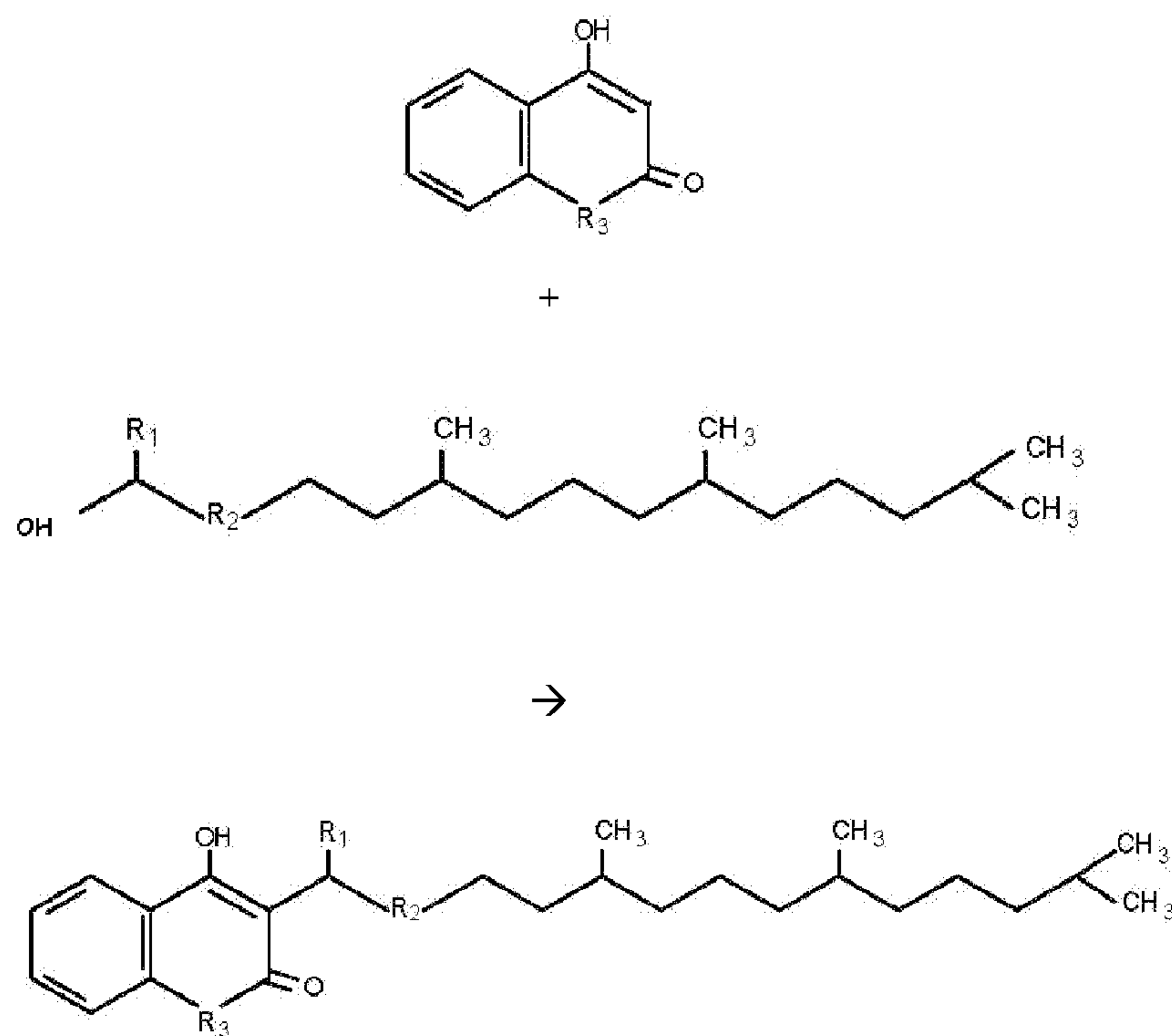
Ce composé particulier présente la formule (V) suivante :



- 15    Les composés selon l'invention peuvent être obtenus en greffant une chaîne aliphatique latérale ramifiée et potentiellement plus ou moins substituée, sur un 4 hydroxycoumarine.

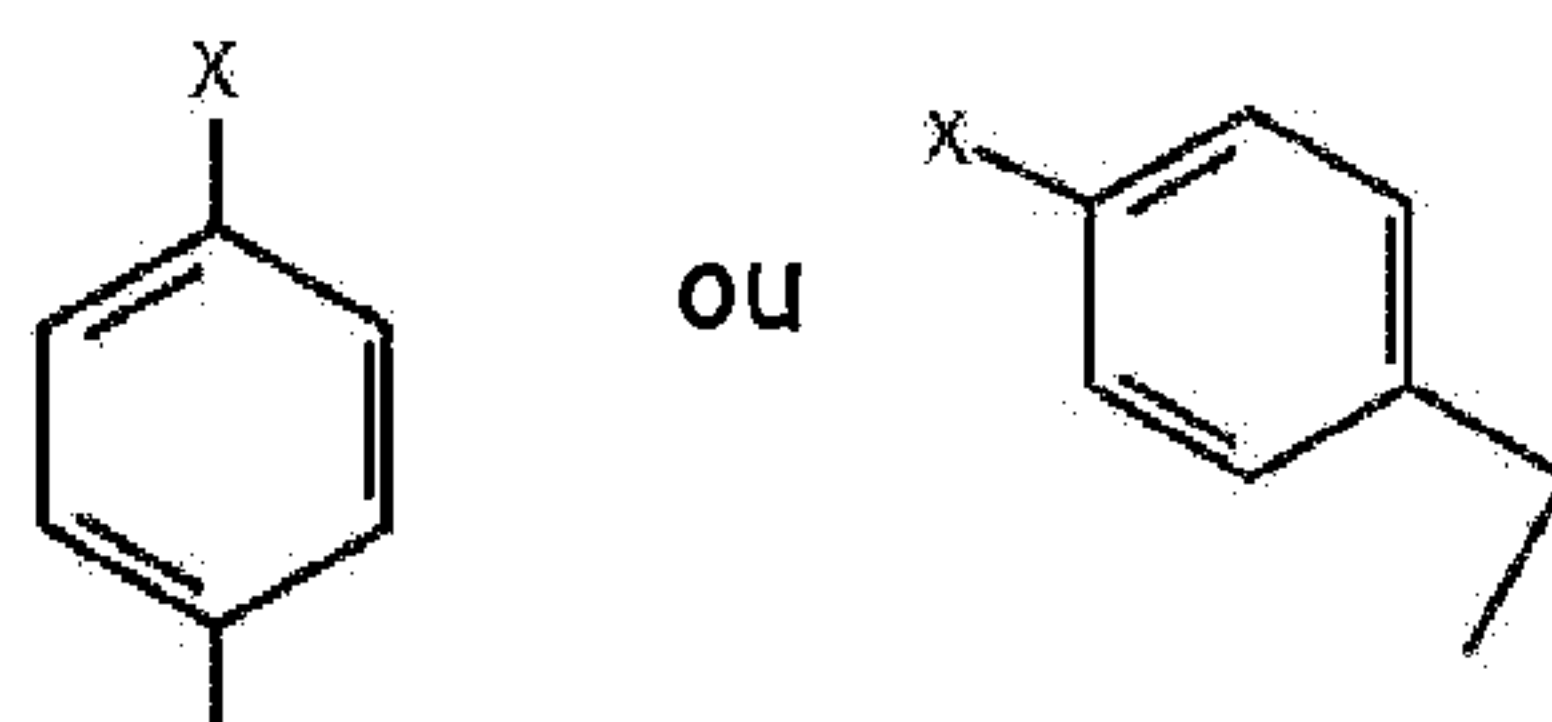
Le procédé d'obtention d'un composé de formule (I) selon l'invention peut donc être schématisé comme suit :

8

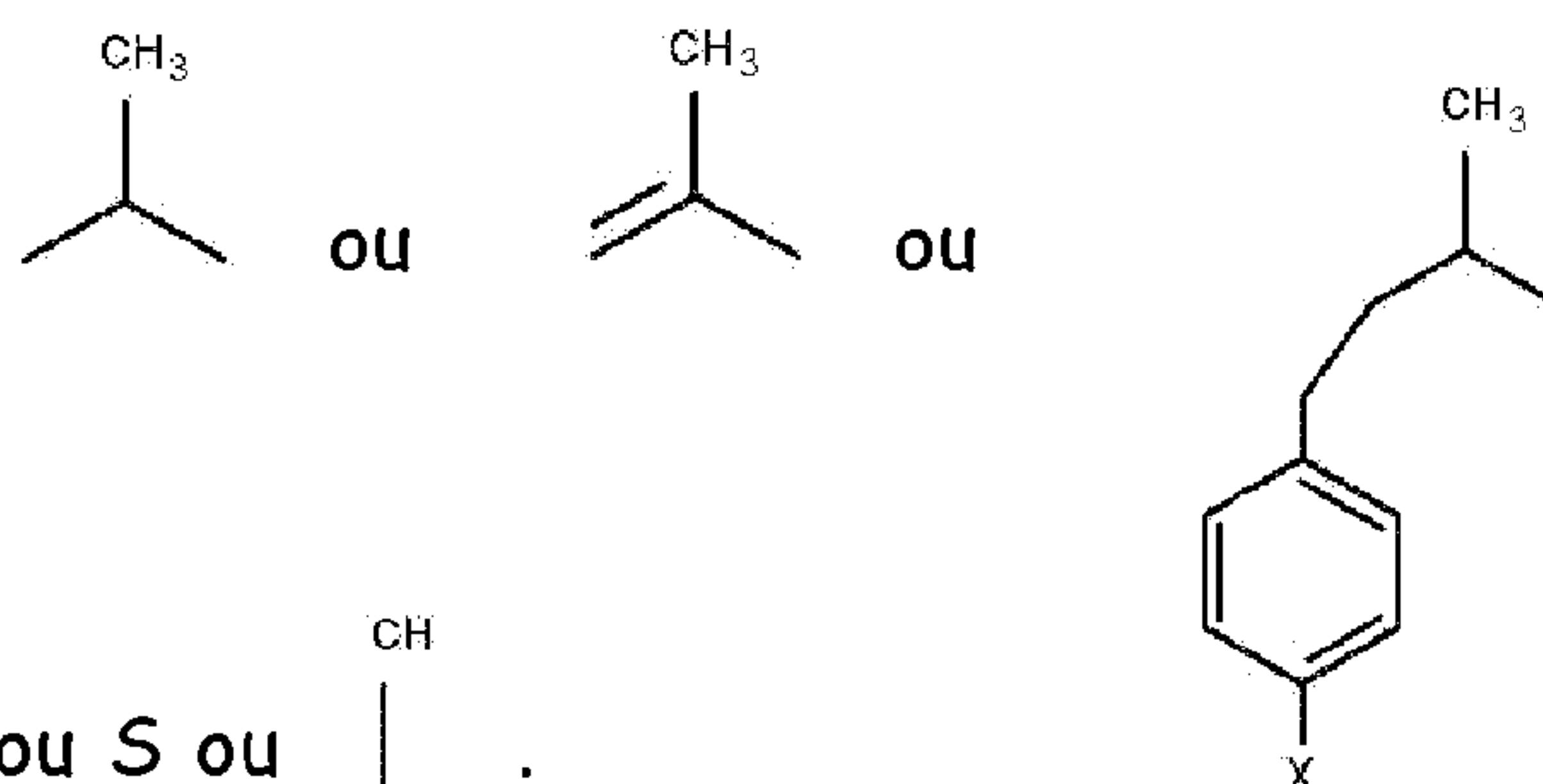


5 Avec :

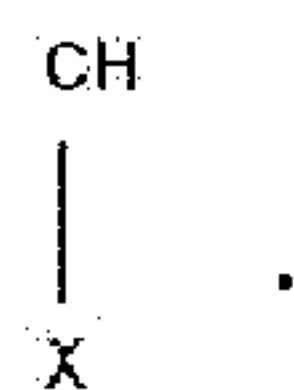
- R1 représentant : H ou



- R2 représentant :



- R3 représentant : O ou S ou



X représentant H, OH, Cl, Br, F ou  $\text{NO}_2$ , X pouvant être différent ou identique dans R1, R2 ou R3.

Le greffage de la chaîne aliphatique peut être réalisé par tout procédé de greffage adapté. Il peut en particulier être réalisé par une réaction d'addition

10 de Michael à l'aide d'un dérivé bromé.

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

- synthèse de bromure de phytyl à partir de phytol et de bromure de carbone, et

5 - synthèse du 3-phytyl-4-hydroxy-coumarine à partir de 4-hydroxy-coumarine et de bromure de phytyl en milieu alcalin éthanolique.

La synthèse du bromure de phytyl à partir de phytol et de bromure de carbone, est une réaction d'halogénéation sur un alcool primaire, qui se déroule à température ambiante en présence de triphényl phosphine et de tétrabromure  
10 de carbone en milieu dichlorométhane pendant deux heures. Le bromure de phytyl synthétisé est purifié par des lavages successifs avec des solutions de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  et de saumure. Le produit brut obtenu est concentré et utilisé tel quel.

La synthèse du 3-phytyl-4-hydroxy-coumarine à partir de 4-hydroxy-coumarine  
15 et de bromure de phytyl est une réaction de C-alkylation qui correspond à l'attaque de l'halogénure d'alkyl sur un carbone chargé du cycle coumarinique en position 3. La réaction a lieu en milieu alcalin de façon à permettre dans un premier temps la formation d'un ion phénolate qui contribue à délocaliser fortement la charge électronique portée par le carbone en position 3. Dans un  
20 second temps, le bromure de phytyl réagit en milieu éthanolique. Le milieu réactionnel est ensuite purifié par succession d'extractions liquide-liquide sélectives. On obtient alors deux isomères (cis et trans) du composé de formule (II).

Les composés de formule (I) selon l'invention, en particulier les composés  
25 spécifiques de formule (II), (III), (IV) ou (V), 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.

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  
5 plus préférentiellement entre 0,001 et 20%.

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.

10 En plus du composé de formule (I), les compositions selon l'invention contiennent 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  
15 huiles minérales, des glucides comme les dextrans, des matières minérales 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  
20 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.

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.  
25 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 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 :

- 5           - 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  
10 poids de la composition,
- un amérisant du type benzoate de dénatorium,
- 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
- 15           - 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  
20 diamètre 30mm à 100mm, entre 55°C et 95°C,
- formage,
- découpe d'appâts de masse comprise entre 5 et 100g,
- stabilisation par traitement thermique : refroidissement par air pulsé  
pendant 30 minutes ou séchage à convection pendant 2 à 10 heures, et
- 25           - conditionnement.

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

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.

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.

Leur utilisation permet donc une lutte efficace contre les rongeurs tout en préservant la faune non cible des intoxications secondaires.

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, 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 un exemple et des résultats d'essais montrant les effets revendiqués.

**EXEMPLE DE PROCÉDE D'OBTENTION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I) SPECIFIQUE, LE COMPOSE DE FORMULE (II)**

Le procédé consiste en la mise en œuvre de deux étapes : synthèse de bromure de phytyl à partir de phytol et de tétrabromure de carbone, et synthèse du composé de formule (II), le 3-phytyl-4-hydroxy-coumarine, à partir de 4-hydroxy-coumarine et de bromure de phytyl en milieu alcalin éthanolique.

a. Synthèse du BROMURE de PHYTYL

Le bromure de phytol peut être obtenu par la mise en œuvre des étapes suivantes :

- dans un ballon à col rodé introduire : du phytol (10mM) et du dichlorométhane contenant de la triphényl phosphine ; un excès de 20 à 30 % est nécessaire pour consommer entièrement le phytol,
- mettre sous agitation magnétique,
- ajouter en une seule fois du tétrabromure de carbone, la solution obtenue est limpide et légèrement jaune claire,
- laisser réagir pendant 2 heures à température ambiante.

La purification du milieu réactionnel est ensuite réalisée par extractions liquide-liquide :

- ajouter 50 ml d'une solution saturée en  $\text{NaHCO}_3$ ,
- agiter et éliminer la phase aqueuse,
- laver la phase organique avec de l'eau distillée,
- agiter et éliminer les phases aqueuses,
- évaporer à sec sous courant d'azote la phase organique,
- reprendre le résidu sec avec de l'hexane ou du cyclo-hexane,
- filtrer la phase hexanique sur filtre Whatman,
- laver le précipité avec de l'hexane ou du cyclo-hexane, puis
- évaporer à sec l'hexane ou le cyclo-hexane.

Un résidu huileux orangé est obtenu.

b. Synthèse du 3-PHYTYL-4-OH-COUMARINE

Le 3-phytyl-4-hydroxy-coumarine peut être obtenu par la mise en œuvre des étapes suivantes :

- dans un ballon introduire : de la 4 hydroxy coumarine (10 mM), 4mM d'une solution de NaOH 1M (4 mM), et 10mM d'une solution de NaOH 10M pour une solubilisation totale, de façon à obtenir une solution légèrement jaune claire,

- mettre sous agitation magnétique à 70°C pendant 30 minutes, pour permettre la formation du phénolate de coumarine,

- ajouter du bromure de phytyl (7,3 mM), puis de l'éthanol,

- mettre à 70°C pendant 2 heures sous agitation magnétique, le milieu réactionnel vire progressivement vers le rouge foncé.

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

- 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 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,

- 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

- évaporer à sub-sac sous courant d'azote l'acétate d'éthyle.

Le produit final se présente sous forme d'une huile jaune orangé. Les molécules obtenues répondent à la formule (II).

EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA REMANENCE SUR DES RATS DU PRODUIT DE FORMULE (II)

L'efficacité rodenticide et la rémanence des composés selon l'invention ont été testées en comparaison avec le produit rodenticide de référence Bromadiolone, la Bromadiolone étant le moins rémanent de tous les anti-coagulants de deuxième génération actuellement utilisés dans la lutte contre les rongeurs.

Pour cet essai, le composé de formule (II) obtenu par la mise en œuvre du procédé exposé précédemment est utilisé.

Le protocole opératoire est exposé en suivant.

3 lots de 5 rats ont été utilisés pour le composé de formule (II) et 2 lots de 4 rats pour le Bromadiolone.

Pour le composé de formule (II) :

3 doses de 10mg/kg de rat ont été administrées en intra péritonéal successivement à T0, T24h et T48h.

1 lot de rats a été utilisé pour suivre la mortalité occasionnée par les 3 administrations du composé de formule (II) selon l'invention.

1 lot de rats a été utilisé pour suivre le temps de coagulation entre 24h et 120h après la première injection. En effet, le temps de coagulation est le premier paramètre qui varie et tend vers l'infini sous l'action d'un anticoagulant.

1 lot de rats a été utilisé pour réaliser un dosage de résidus du composé de formule (II) dans le foie à T72h, T96h et T120h.

Pour le Bromadiolone :

Des doses de 2 mg/kg/j ont été administrées pendant 4 jours.

1 lot de rats a été utilisé pour déterminer la mortalité occasionnée à T120h.

Un dosage de résidus de Bromadiolone dans le foie à T120h a été réalisé.

1 lot de rats a été utilisé pour suivre le temps de coagulation entre 24h et 120h après la première injection.

Résultats

Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous :

		T0	T24h	T48h	T72h	T96h	T120h	Total Mortalité
Composé selon l'invention	Suivi mortalité	/	2 morts	2 morts	1 mort	/	/	100%
	Suivi temps coagulation (secondes)	Infini	Infini	Infini	Infini	Infini	120	/
	Suivi résidus foie ( $\mu\text{g/g}$ )	/	/	/	0,65	0,51	0,37	/
Bromadiolone	Suivi Mortalité	/	/	/	/	2 morts	2 morts	100%
	Suivi temps coagulation (s)	Infini	Infini	Infini	Infini	Infini	Infini	/
	Suivi résidus foie ( $\mu\text{g/g}$ )	/	/	/	/	/	4,2	/

Ces résultats montrent tout d'abord que l'injection de composés selon l'invention permet d'occasionner la mort de 100% des rats traités, tout comme le produit rodenticide de référence.

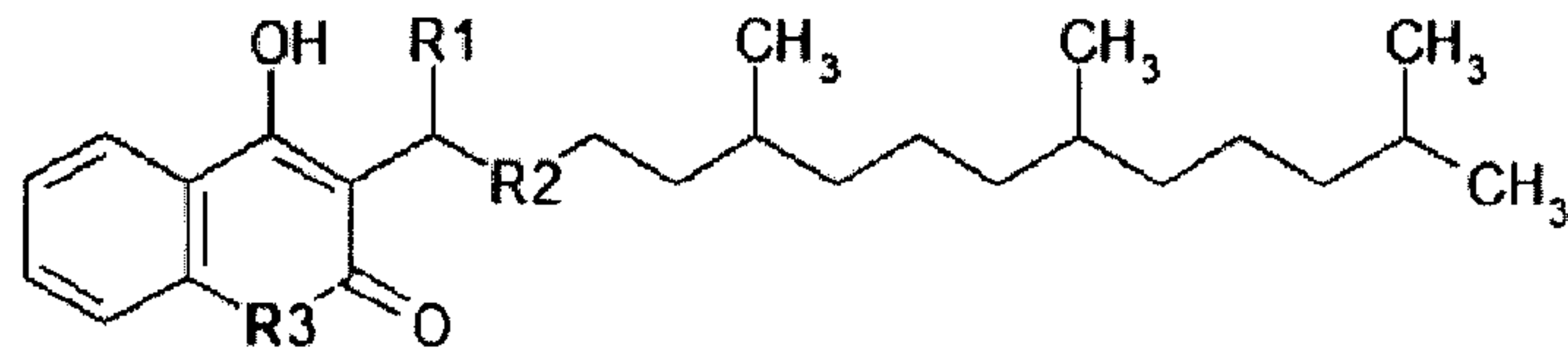
Par ailleurs, 120 heures après la première injection, le temps de coagulation reste infini pour le Bromadiolone alors qu'il décroît à 120 secondes pour le composé selon l'invention. Cela traduit une métabolisation rapide du composé de formule (II), phénomène que l'on n'observe pas pour la Bromadiolone.

De plus, on constate une décroissance rapide du dosage de résidus des composés selon l'invention entre 72h et 120h après la première injection, et une faible rémanence dans le foie des rats. En comparaison, les résultats obtenus avec le Bromadiolone 120 heures après la première injection montrent la présence de 11 fois plus de résidus, alors que 30mg de composé de formule (II) ont été administrés contre seulement 8mg de Bromadiolone.

Ces résultats mettent donc en évidence un métabolisme rapide des composés selon l'invention chez les rongeurs, en parallèle d'une haute efficacité sur cette cible.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :

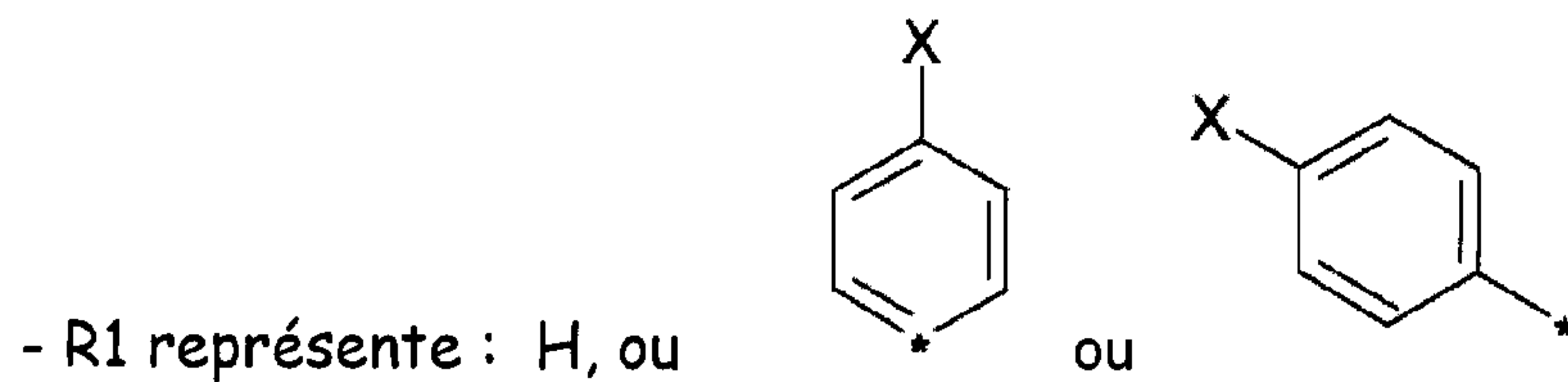


5

ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ou mélanges de ces isomères en toutes proportions,

dans laquelle :

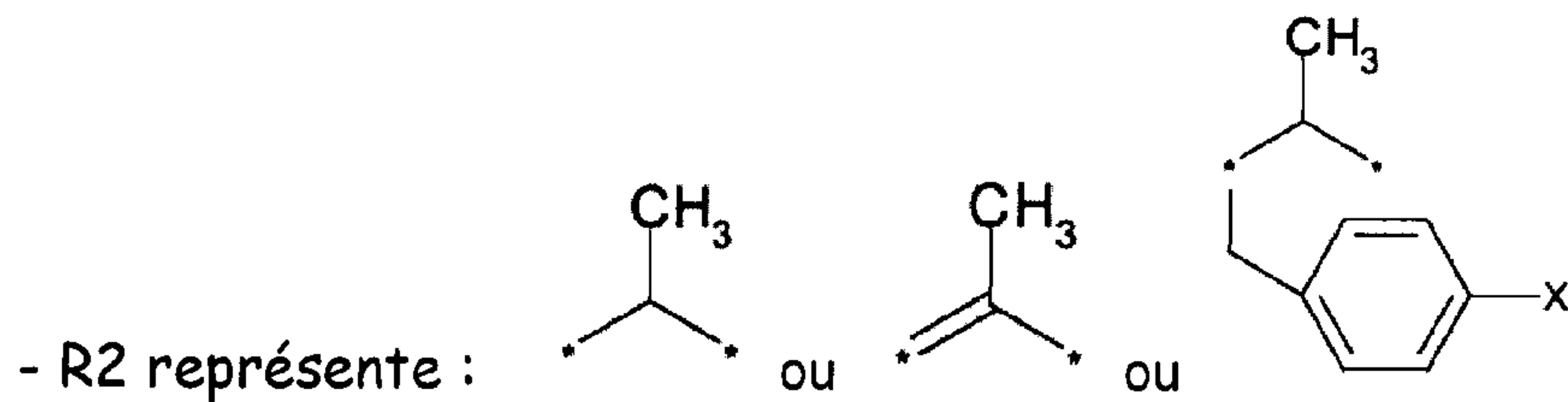
10



dans lesquels le symbole \* identifie l'atome de carbone de liaison du groupe R1 au composé de formule (I) ;

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

15



dans lesquels les symboles \* identifient les atomes de carbone de liaisons du groupe R2 au composé de formule (I) :

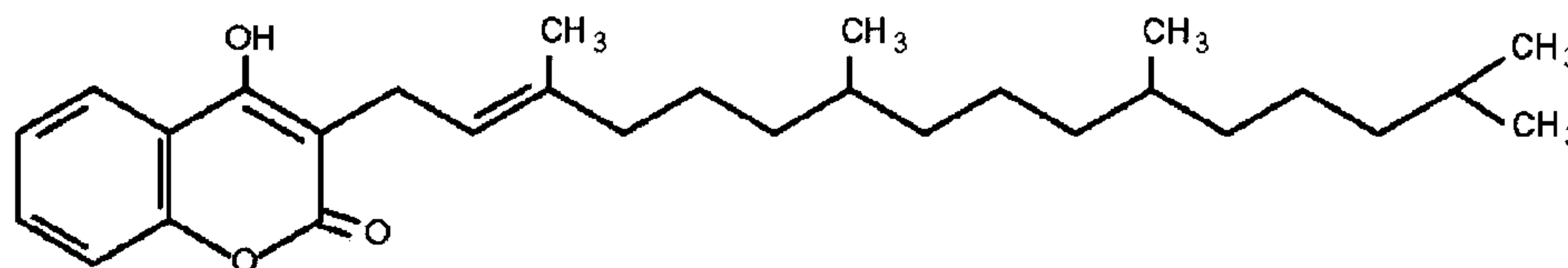
avec X = H, OH, Cl, Br, F ou NO<sub>2</sub>,

5 - R3 représente : O ou S ou ,

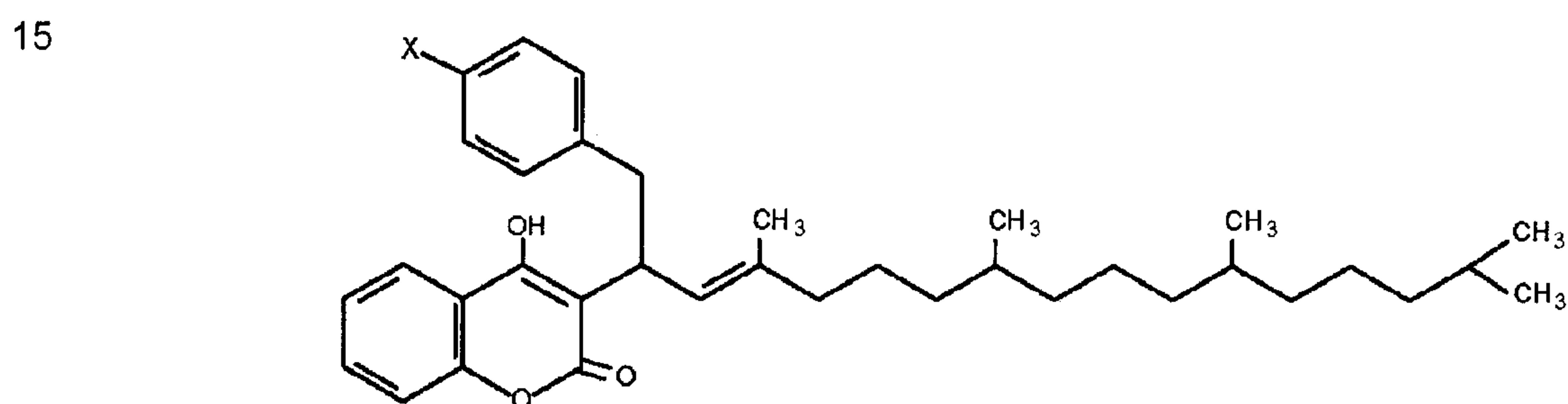
dans lesquels les symboles \* identifient l'atome de carbone de liaisons du groupe R3 au composé de formule (I) :

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

10 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (II) suivante :

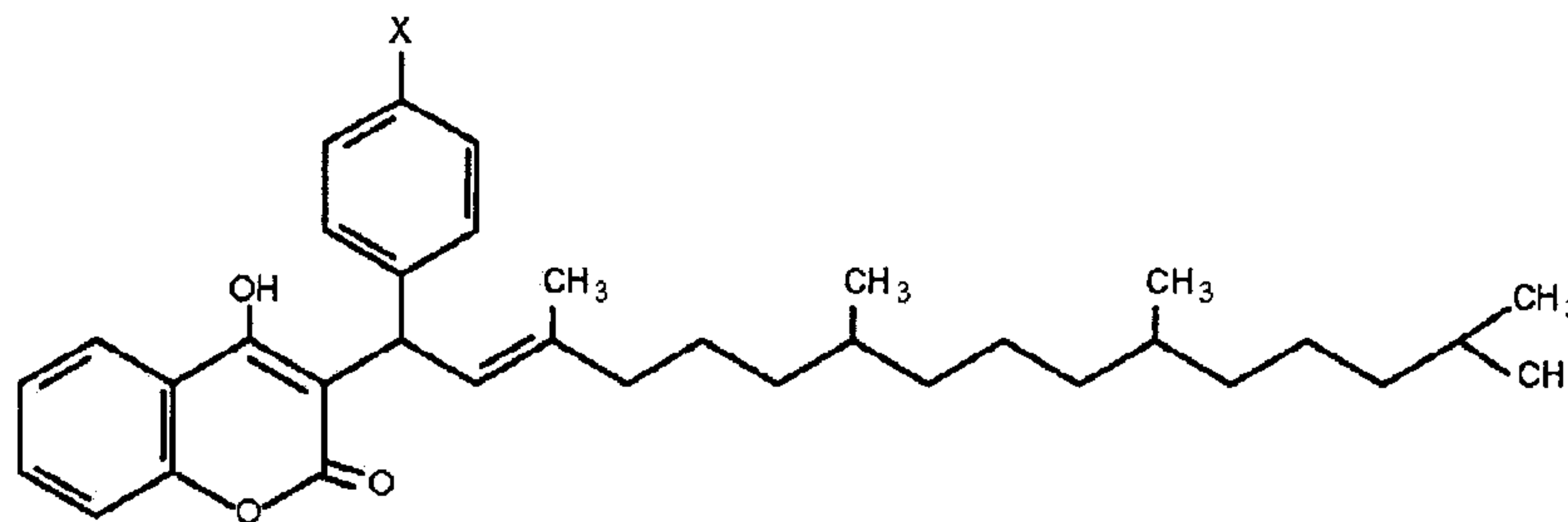


3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (III) suivante :

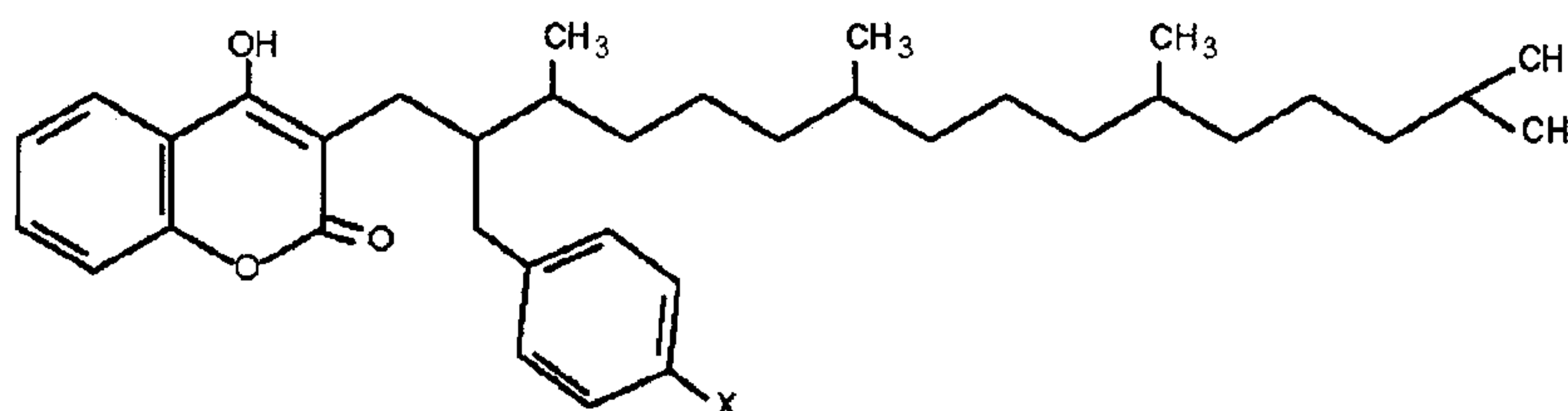


20

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (IV) suivante :



5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (V) suivante :



5

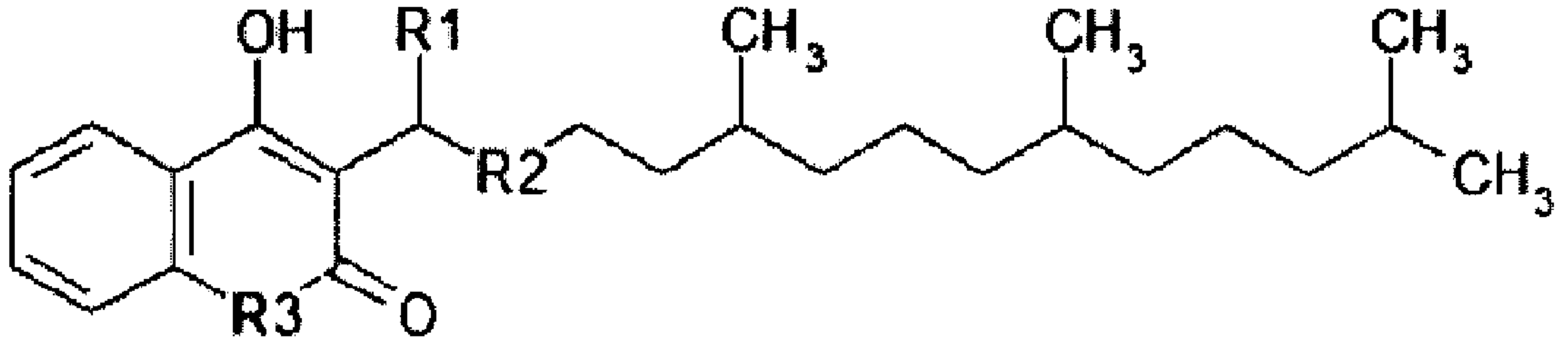
6. Utilisation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour lutter contre les rongeurs nuisibles.

10 7. Utilisation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, 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.

15

8. Composition rodenticide, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et un ou plusieurs excipients.

9. Composition rodenticide selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,001 et 50% en poids du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.
- 5 10. Composition rodenticide selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de concentrat liquide, de poudre, de céréales, de gels, de pâtes, ou d'appâts extrudés.
11. Composition rodenticide selon l'une quelconque des revendications 8 à  
10 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de pellets ou de blocs.
12. Utilisation de la composition rodenticide selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, pour lutter contre les rongeurs nuisibles.
- 15 13. Utilisation de la composition rodenticide selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, 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.



(I)