



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 567**

51 Int. Cl.:

C07D 303/04 (2006.01)

C07D 303/32 (2006.01)

C07C 33/14 (2006.01)

C07C 47/225 (2006.01)

A01N 31/04 (2006.01)

A01N 43/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01993241 .7**

96 Fecha de presentación : **07.12.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1355895**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2003**

54 Título: **Compuestos para combatir plagas.**

30 Prioridad: **08.12.2000 US 254311 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

73 Titular/es: **The Government of the United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health & Human Services C. Disease Control and Prevention Tech Trans Off., 4770 Buford Highway, MS K-79 Atlanta, Georgia 30341, US**

72 Inventor/es: **Maupin, Gary, O.; Karchesy, Joseph; Panella, Nicholas, A. y Dolan, Marc, C.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos para combatir plagas.

5 **Campo**

Esta invención se refiere a composiciones para combatir poblaciones de plagas y procedimientos para su uso. Además, esta invención se refiere a composiciones plaguicidas para combatir plagas de artrópodos.

10 **Antecedentes**

Plagas tales como insectos, arácnidos y ácaros son perjudiciales para los seres humanos. Las plagas incluyen organismos patógenos que infestan mamíferos y plantas, como las que infestan o se alimentan de plantas y de ganado, de modo que causan pérdidas económicas o disminución de las cosechas de plantas, productos vegetales y ganado. Por ejemplo, la cigarra de alas cristalinas es una plaga que se alimenta de vides, lo que provoca la disminución de cosecha disponible para la producción de vino. Otras plagas pueden infestar estructuras tales como viviendas, residencias, hospitales y establecimientos comerciales, tales como restaurantes y tiendas minoristas. Estas plagas pueden ser perjudiciales para la estructura, tales como las termitas que se alimentan de vigas de madera, o simplemente son una molestia para las personas que visitan o viven en edificios infestados. Además, algunas plagas son vectores para ciertas enfermedades que dañan a los seres humanos y a animales no humanos, incluidos animales domésticos y ganado.

La transmisión de enfermedades por vectores a través de plagas es un problema en todo el mundo y se controla mejor mediante el control de esos vectores. Por ejemplo, la garrapata de los ciervos (*Ixodes scapularis*) puede transmitir a un huésped la enfermedad de Lyme cuando se alimenta de la sangre del huésped al pasar un microbio infeccioso (*Borrelia burgdorferi*), que vive en el intestino de la garrapata, a la corriente sanguínea del huésped. Un mosquito (*Aedes aegypti*), prevalente en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo, puede transmitir la fiebre del dengue, la fiebre amarilla o virus de encefalitis a un huésped sobre el que se alimenta. La pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*) es un vector para el microbio (*Yersinia pestis*) que causa la peste.

Combatir plagas es a menudo difícil de conseguir. Muchos plaguicidas son tóxicos para seres humanos y animales, y pueden contaminar el ambiente. Por tanto, una serie de plaguicidas de uso habitual, tales como los organofosforados, se han restringido o no están disponibles comercialmente. Los bioplaguicidas derivados de fuentes naturales, como plantas, hongos u otros productos naturales, ofrecen una alternativa más segura a los plaguicidas sintetizados químicamente. Normalmente, los bioplaguicidas tienen menos efectos para la salud y pueden ser mejores para el ambiente, pero muchos bioplaguicidas ofrecen un control de plagas sustancialmente más débil, o controlan únicamente un espectro limitado de plagas, mientras que otros bioplaguicidas pueden ser tóxicos para el ambiente. Por ejemplo, los plaguicidas con piretrinas hechos a partir del extracto de la planta crisantemo controlan una amplia variedad de plagas, pero son muy tóxicos para peces, tales como el pez braquiazul y la trucha lacustre. Además, las plagas pueden convertirse en resistentes a ciertos compuestos después del uso continuado; por ejemplo, ya se ha observado la resistencia de los insectos a las piretrinas. Por tanto, nuevos agentes de control de plagas ofrecen una alternativa a los pesticidas de uso habitual.

El documento JP 11240802 describe un repelente de insectos nocivos chupasangre, incluidos nootkatona, valenceno o una mezcla de estos como ingrediente(s) activo(s).

El documento JP 10087409 describe una composición repelente para ácaros epidérmicos, que contienen uno o más de un amplio abanico de componentes activos. Se ha notificado que la composición repele/controla con eficacia y seguridad los ácaros de interior responsables de la dermatitis atópica. La composición contiene, entre otros, nootkatona.

El documento EP 1033076 proporciona un repelente de insectos hematófagos de interior que se ha comunicado que posee excelentes seguridad y efecto. El repelente proporcionado está en forma de un aromático de interior que contiene nootkatona, valenceno o una mezcla de los mismos al 5% en peso o más, o un aerosol que contiene nootkatona, valenceno o una mezcla de ambos a 0,1% en peso o más.

Tellez y col. en J. Agric. Food. Chem. 2000, 48, 3008-3012 estudió el perfil de aceites esenciales de *Callicarpa americana*. Se ha comunicado que los componentes principales del aceite destilado por vapor eran epóxido de humuleno II (13,9%), α -humuleno (10,0%), 7-epi- α -eudesmol (9,4%), β -pineno (8,8%) y 1-octen-3-ol (8,5%). También se ha comunicado que el aceite era selectivamente tóxico para la cianobacteria *Oscillatoria perornata* en comparación con *Oscillatoria agardhii* y el alga verde *Selenastrum capricornutum*, con una inhibición completa del crecimiento a 28,5 μ g/ml y que el aceite era sólo levemente fitotóxico y antifúngico.

El documento WO 01/28343 describe extractos de aceite de vetiver como repelente de termitas y sustancia tóxica. En un extracto, se aisló nootkatona y se descubrió que era un significativo repelente y sustancia tóxica para las termitas. Se ha notificado que la nootkatona es un eficaz repelente y sustancia tóxica de las termitas, bien por sí sola o añadida a otros materiales o sustratos, incluidos mantillos hechos de raíces de hierba de vetiver u otros productos de madera.

Por tanto, existe la necesidad de un plaguicida eficaz capaz de combatir una variedad de plagas, por ejemplo vectores de enfermedad, que es relativamente seguro para seres humanos, animales, plantas y el ambiente.

Resumen

Se describen compuestos, composiciones y procedimientos para combatir los artrópodos. Los compuestos se basan en una estructura parental de sesquiterpeno de tipo eremofilano y, cuando se usan como plaguicidas o agentes para combatir plagas, tiene efectos adversos o tóxicos mínimos sobre seres humanos, animales no humanos y el ambiente natural. Los compuestos son eficaces contra artrópodos, tales como insectos y acarinos, incluidos (entre otros) miembros del orden taxonómico o subclase Acarinos, Dípteros, Homópteros o Sifonópteros.

Ciertos ejemplos de sesquiterpenos de tipo eremofinalo plaguicidas descritos en esta memoria descriptiva incluyen 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído, nootkatona-1, 10-11, 12-diepóxido, nootkatol, epinootkatol o nootkatona como se trata más adelante, y pueden aislarse de fuentes naturales, tales como el cedro amarillo de Alaska, especies de *Alpinia*, cardamomo amargo y frutos cítricos. Además, valenceno, nootkatol, epinootkatol, nootkatona y nootkatene pueden usarse como materiales de partida para sintetizar algunos de los compuestos descritos. Por tanto, se entiende que los compuestos son biocidas y/o bioracionales. Ejemplos concretos de tales sesquiterpenos de tipo eremofilano plaguicidas son 13-hidroxi-valenceno, valenceno-11,12-epóxido, valenceno-13-aldehído y nootkatona-1,10-11,12-diepóxido.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que es 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición, que comprende una cantidad eficaz en términos de plaguicida de 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido o nootkatol, epinootkatol o nootkatene.

También se describen artículos de fabricación. En algunas formas de realización, el artículo de fabricación incluye un recipiente que contiene un compuesto plaguicida, tal como un frasco, tubo o lata. En otras formas de realización, el artículo de fabricación incluye un dispositivo que comprende el compuesto, tal como un collar de pulgas, una cinta para combatir plagas o una trampa para roedores.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un artículo de fabricación, que comprende, envasados juntos: un recipiente que contiene un compuesto, o un dispositivo que comprende el compuesto; e instrucciones para usar el compuesto o dispositivo para combatir un artrópodo, en el que el compuesto es 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido o nootkatol, epinootkatol o nootkatene.

Algunas formas de realización emplean un procedimiento para combatir un artrópodo. En tales formas de realización, un artrópodo se pone en contacto con una cantidad eficaz en términos de plaguicida de un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva suficiente para causar un efecto adverso en el artrópodo. En formas de realización específicas, se mata al artrópodo o éste es repelido de un lugar, aunque es posible que se produzcan otros efectos adversos que conducen al exterminio de plagas, tales como inducción de esterilidad o inhibición de la puesta de huevos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para combatir un artrópodo, que comprende poner en contacto un artrópodo con una cantidad eficaz en términos de plaguicida de 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido o nootkatol, epinootkatol o nootkatene, siempre que el procedimiento no sea un procedimiento para el tratamiento del cuerpo del ser humano o de un animal mediante terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para combatir la diseminación de una enfermedad transmitida por vectores, que comprende poner en contacto el vector artrópodo con una cantidad eficaz en términos de plaguicida de 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido o nootkatol, epinootkatol o nootkatene, siempre que el procedimiento no sea un procedimiento para el tratamiento del cuerpo del ser humano o de un animal mediante terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido para combatir un artrópodo, aparte de en el tratamiento del cuerpo del ser humano o de un animal mediante terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido para la fabricación de un medicamento para combatir la diseminación de una enfermedad transmitida por vectores.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido para la fabricación de un medicamento para combatir un artrópodo en el tratamiento de la enfermedad.

Todos los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse en forma pura o en forma de una sal aceptable en términos de plaguicida o una composición plaguicida. Los compuestos pueden funcionar como repelentes de plagas además de como plaguicidas. Y ciertos compuestos tienen un efecto letal sobre ciertos artrópodos. Los compuestos pueden aplicarse directamente en una plaga, o en el lugar de una plaga, y funcionan como toxinas tóxicas o ingeribles. Los compuestos pueden usarse para matar plagas, o repeler plagas, en seres humanos, animales no humanos

y plantas, incluidos usos domésticos, industriales, de ocio, veterinarios, agrícolas, silvicultura, horticultura y ambientales. Además, los compuestos pueden usarse para combatir la diseminación de la enfermedad mediante control del vector artrópodo para esa enfermedad, tal como matar el vector para inhibir la transmisión de la enfermedad al huésped.

5 Breve descripción de las figuras

Las Fig. 1A y 1B ilustran un procedimiento de separación de los componentes del aceite esencial de duramen. La Fig. 1A ilustra la separación de siete fracciones (I-VII) mediante un procedimiento cromatográfico usando hexano/éter dietílico como disolvente y la Fig. 1B ilustra la separación de tres fracciones mediante un procedimiento cromatográfico usando CH_2Cl_2 /éter dietílico.

Descripción detallada

Se proporcionan compuestos, composiciones y procedimientos para combatir una población de plaga de artrópodos. Los compuestos usados comprenden un sesquiterpeno de tipo eremofilano y se cree que son sustancialmente no tóxicos para tanto plantas como animales. La población de plaga puede ser, por ejemplo, una población de organismos patógenos que se alimenta, daña, irrita o, de otro modo, afecta de forma adversa a un huésped animal o planta. En formas de realización concretas, la plaga funciona como vector de la enfermedad. Cuando se usan como plaguicidas o agentes de control de plagas, estos compuestos tienen efectos adversos mínimos sobre seres humanos, animales domesticados, animales salvajes y/o el ambiente natural.

Explicación de términos

A menos que se indique lo contrario, los términos técnicos se usan de acuerdo con el uso convencional. Con el fin de facilitar la revisión de varias formas de realización de la invención, se proporcionan las siguientes explicaciones de los términos:

Como se usa en la presente descriptiva, las formas singulares “un”, “uno” y “el”, se refieren tanto al singular como al plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término “un compuesto plaguicida” incluye compuestos plaguicidas en singular o plural y se puede considerar equivalente a la frase “al menos un compuesto plaguicida”.

Como se usa en la presente descriptiva, el término “comprende” significa “incluye”. Por ejemplo, “que comprende A o B” significa “incluya A”, “incluya B” o “incluya tanto A como B”.

El término “alcohol” se refiere a uno alifático que contiene uno o más grupos hidroxilo, incluidos (entre otros) etanol, metanol o propanol. Un “alcohol alifático inferior” es un alcano, alqueno o alquino de uno a seis átomos de carbono sustituidos con un grupo hidroxilo.

El término “alifático” se refiere a alcanos, alquenos y alquinos de cadena lineal o ramificada. El término “alifático inferior” se refiere a alcanos, alquenos y alquinos de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 carbonos, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono. Un alifático puede estar insustituido o sustituido, por ejemplo con un grupo -OH para formar un alcohol alifático inferior.

El término “alqueno” se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y que tiene un doble enlace carbono-carbono. El término “alqueno inferior” se refiere a un alqueno que contiene de dos a seis átomos de carbono, incluidos (entre otros): vinilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

El término “alcoxi” se refiere a un alcoxi sustituido o insustituido, en el que un alcoxi tiene la estructura -O-R, en la que R es un alquilo sustituido o insustituido. En un alcoxi insustituido, el R es un alquilo insustituido. El término “alcoxi sustituido” se refiere a un grupo que tiene la estructura -O-R, en la que R es alquilo sustituido con un sustituyente no interferente. “Alcoxi inferior” se refiere a cualquier alcoxi en el que R es un alquilo inferior. “Tiolacoxi” se refiere a -S-R, en el que R es alquilo sustituido o insustituido.

El término “alcoxialquilo” se refiere a un grupo alcoxi como apéndice de un radical alquilo inferior.

El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico, de cadena lineal o ramificada, que, a menos que se describa lo contrario, contiene de uno a doce átomos de carbono. Este término se pone de ejemplo mediante grupos tales como (entre otros) metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, pivalilo, heptilo, adamantilo y ciclopentilo. Los grupos alquilo pueden ser insustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, aciloxi, hidroxilo, mercapto, carboxi, ariloxi, ariloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, morfolino, piperidino, pirrolidin-1-ilo, piperacina-1-ilo, u otra funcionalidad. El término “alquilo inferior” se refiere a un alquilo cíclico de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono. Otro ejemplo de este término son grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-oropilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo (o 2-metil-propilo), sec-butilo, n-butilo, n-pentilo, ciclopropilmetilo, i-amilo, n-amilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo. Los grupos de alquilo inferior pueden estar insustituidos o sustituidos. Un ejemplo específico de un alquilo sustituido es 1,1-dimetilpropilo.

ES 2 310 567 T3

El término “alquilamino” se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno está sustituido con un grupo amino.

El término “amino” se refiere a una funcionalidad química $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo o arilo.

Un “análogo” es una molécula que difiere de un compuesto parental en la estructura química. Entre los ejemplos se incluyen, entre otros: un homólogo (que difiere mediante un incremento en la estructura química, tal como una diferencia en la longitud de una cadena de alquilo); un fragmento molecular; una estructura que difiere en uno o más grupos funcionales; o una estructura que difiere en un cambio de ionización, tal como un radical. A menudo se encuentran análogos estructurales usando relaciones cuantitativas de la actividad de la estructura (QSAR), con técnicas como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacology, 19 edición (1995), capítulo 28). Un derivado es una molécula biológicamente activa derivada de la estructura molecular base. Un mimético es una biomolécula que imita la actividad de otra molécula biológicamente activa. Moléculas biológicamente activas pueden incluir compuestos químicos que imitan las actividades plaguicidas de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva.

Un “animal” es un organismo vertebrado multicelular vivo, una categoría que incluye, por ejemplo, mamíferos, reptiles, artrópodos y aves.

El término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado monovalente que tiene un anillo sencillo (p. ej., fenilo, bencilo) o múltiples anillos fusionados (p. ej., naftilo o antrilo), que puede estar insustituido o sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo, alcoxi, mercapto ($-SH$), alquiltio, trifluorometilo, aciloxi, hidroxilo, carboxi, ariloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, morfolino, piperidino, pirrolidin-1-ilo, piperacina-1-ilo u otra funcionalidad.

Algunos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son plaguicidas de origen biológico obtenidos de una sustancia u organismo natural. Tales sustancias normalmente se denominan “biocidas”. Se entiende que ciertos compuestos son “biorracionales” porque el compuesto es una sustancia química de origen natural que se puede sintetizar. Los plaguicidas que tienen un ingrediente activo seleccionado de compuestos de acuerdo con la presente invención que son sustancias químicas biorracionales son aptos para el Programa Biorracional de la Agencia de Protección del medio ambiente de Estados Unidos.

“=C” se refiere a un átomo de carbono con enlace doble.

“Que contiene carbonilo” se refiere a cualquier sustituyente que contiene un doble enlace carbono-oxígeno ($C=O$), incluidos los sustituyentes basados en $-COR$ o $-RCHO$, en los que R es un alifático o alifático inferior (tal como alquilo o alquilo inferior), hidroxilo o una amina secundaria, terciaria o cuaternaria. Entre los grupos que contienen carbonilo se incluyen, por ejemplo, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ésteres. Como alternativa, “grupo que contiene carbonilo” se refiere a grupos $-R_1-COR_2$ en los que R_1 y R_2 son, de forma independiente, alifático, alifático inferior (tal como alquilo o alquilo inferior), hidroxilo o amina secundaria, terciaria o cuaternaria. Entre los ejemplos se incluyen $-COOH$, CH_2COOH , $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CON(CH_3)_2$.

“Carboxilo” se refiere al radical $-COOH$ y carboxilo sustituido se refiere a $-COR$, en el que R es alquilo, alquilo inferior o ácido o éster carboxílico.

“Conjugado” se refiere a un ácido y una base que pueden convertir uno en otro mediante la ganancia o la pérdida de un protón.

El término “dialquilamino” se refiere a $-N-R-R'$, en el que R y R' se seleccionan de forma independiente de grupos alquilo inferior.

El término “dialquilaminoalquilo” se refiere a $-N-R-R'$, que está añadido a un radical alquilo inferior, en el que R y R' se seleccionan de forma independiente de grupos alquilo inferior.

El término “halógeno” se refiere a los elementos flúor, bromo, cloro y yodo, y el término “halo” se refiere a sustituyentes de flúor, bromo, cloro y yodo.

El término “heterociclo” (o “heterocíclico”) se refiere a un grupo carbocíclico monovalente saturado, insaturado o aromático que tiene un anillo sencillo (p. ej., bencilo, morfolino, piridilo o furilo) o múltiples anillos fusionados (p. ej., naftilo, quinolinilo, indolizínilo o benzo[b]tienilo). Además, algunos heterociclos pueden contener un heteroátomo (tal como N , O , P o S) en lugar de un átomo de carbono dentro de la estructura del anillo. Un heterociclo puede estar insustituido o sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, aciloxi, hidroxilo, mercapto, carboxi, ariloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, morfolino, piperidino, pirrolidin-1-ilo, piperacina-1-ilo, u otra funcionalidad. Entre los ejemplos se incluyen aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

El término “alquilo(heterocíclico)”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo heterocíclico añadido a un radical alquilo inferior incluidos, entre otros, pirrolidinilmetilo y morfolinilmetilo.

El término “huésped” incluye huéspedes animales, plantas y hongos.

“Hidroxilo” se refiere a -OH.

“Hidroخالquilo” se refiere a -R-OH, en el que R es alquileo, especialmente alquileo inferior (por ejemplo en metileno, etileno o propileno). Un grupo hidroخالquilo puede ser lineal o ramificado, tal como 1-hidroxiisopropilo.

El término “mamífero” incluye mamíferos humanos y no humanos.

El término “=O” indica un resto oxígeno con doble enlace.

“Grupo que contiene oxígeno” se refiere a un grupo R que contiene al menos un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos de grupos que contienen oxígeno no limitantes se incluyen oxígeno solo (que puede estar unido a la molécula mediante un enlace sencillo o doble), hidroxilo, hidroخالquilo o cualquier grupo que contiene un resto carbonilo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos “plaga”, “organismo plaga” y “población de plaga” se refieren a artrópodos, incluidos patógenos y parásitos, que afectan de forma negativa a los animales o plantas huéspedes, incluidos seres humanos, mediante colonización, ataque, irritación o alimentación de ellos, o compitiendo por los nutrientes del huésped. Los términos “parásito” y “parasítico” se refieren a todos los endoparásitos y ectoparásitos artrópodos de los huéspedes. Algunas plagas funcionan como vectores de enfermedad capaces de diseminar una enfermedad a una población de huéspedes.

Entre los ejemplos de artrópodos se incluyen, sin limitaciones, los artrópodos siguientes descritos de acuerdo con la designación taxonómica y/o nombre local:

Orden Acarina, incluidos *Acarus siro*, *Aceria sheidoni*, *Aculus schlechtendali*, especies de *Amblyomma*, especies de *Argas*, especies de *Boophilus*, especies de *Brevipalpus*, *Bryobia praetiosa*, especies de *Calipitimerus*, especies de *Choriotptes*, *Dermenyssus gallinae*, *Eotetranychus carpini*, especies de *Eriophyes*, especies de *Hyalomma*, especies de *Ixodes*, *Olygonychus pratensis*, especies de *Ornithodoros*, especies de *Panonychus*, *Phyllocoptrium oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, especies de *Psoroptes*, especies de *Rhipicephalus*, especies de *Rhizoglyphus*, especies de *Sarcoptes*, especies de *Tarsonemus* y especies de *Tetranychus*, especies de *Derrnacentor*.

Orden Homoptera, incluidos *Aleurothrixus floccosus*, *Aleyrodes brassicae*, especies de *Aonidiella*, especies de *Aphididae*, especies de *Aphis*, especies de *Aspidiotus*, *Bemisia tabaci*, especies de *Ceroplaster*, *Chrysomphalus aonidium*, *Chrysomphalus dictyospermi*, *Coccus hesperidum*, especies de *Empoasca*, *Eriosoma lanigerum*, especies de *Erythroneura*, especies de *Gascardia*, especies de *Laodelphax*, *Lecaniurn corni*, especies de *Lepidosaphes*, especies de *Macrosiphus*, especies de *Myzus*, especies de *Nephotettix*, especies de *Nilaparvata*, especies de *Paratoria*, especies de *Pemphigus*, especies de *Planococcus*, especies de *Pseudaulacaspis*, especies de *Pseudococcus*, especies de *Psylla*, *Pulvinaria aethiopica*, especies de *Quadrastidiotus*, especies de *Rhopalosiphum*, especies de *Salsetia*, especies de *Scaphoideus*, especies de *Schizaphis*, especies de *Sitoblon*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza erytrae*, *Unaspis citri* y *Homalodisca coagulata*;

Orden Hymenoptera, incluidas la familia Formicidae, la familia Apidae y la familia Bombidae, tales como especies de *Acromyrmex*, especies de *Atta*, especies de *Cephus*, especies de *Diprion*, especies de *Dprionidae*, *Gilpinia polytoina*, especies de *Hoplocampa*, especies de *Lasius*, *Monomorium pharaonis*, especies de *Neodiprion*, especies de *Solenopsis* y especies de *Vespa*;

Orden Diptera, incluidas la familia Culicidae, la familia Simuliidae, la familia Psychodidae, la familia Ceratopogonidae, la familia Sarcophagidae, la familia Streblidae y la familia Nycteribidae, tales como especies de *Aedes*, *Antherigona soccata*, *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, especies de *Ceratitis*, especies de *Chrysomyia*, especies de *Culex*, *Culex p. pipiens*, especies de *Cuterebra*, especies de *Dacus*, especies de *Drosophila*, especies de *Fannia*, especies de *Gastrophilus*, especies de *Glossina*, especies de *Hypoderma*, especies de *Hyppobosca*, especies de *Liriomyza*, especies de *Lucilia*, especies de *Melanagromyza*, especies de *Musca*, especies de *Oestrus*, especies de *Orseolia*, *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, especies de *Phorbia*, *Rhagoletis pomonella*, especies de *Sciara*, especies de *Stomoxys*, especies de *Tabanus*, especies de *Tannia* y especies de *Típula*;

Orden Sifonópteros, incluidas especies de *Ceratophyllus*, *Xenopsylla cheopis*, especies de *Ctenocephalides*, especies de *Oropsylla*, especies de *Tulex* y especies de *Diamanus*.

Orden Tisanuros, incluida *Lepisma saccharina*;

Orden Lepidoptera; incluidos especies de *Acleris*, especies de *Adoxophyes*, especies de *Aegeria*, especies de *Agrotis*, *Alabama argulaceae*, especies de *Amylois*, *Anticarsia gemmatilis*, especies de *Archips*, especies de *Argyrotaenia*, especies de *Autographa*, *Busseola fusca*, *Cadra cautella*, *Carpocapsa nipponensis*, especies de *Chilo*, especies de *Choristoneura*, *Clysia ambigua*, especies de *Cnaphalocrocis*, especies de *Cnephasia*, especies de *Cochylis*, especies

ES 2 310 567 T3

de *Coleophora*, *Crociodolomia binotus*, *Cryptophlebia leucotreta*, especies de *Cydia*, especies de *Diatraea*, *Diparopsis castanea*, especies de *Earias*, especies de *Ephestia*, especies de *Eucosma*, *Eupoecilia ambiguena*, especies de *Euproctis*, especies de *Euxoa*, especies de *Grapholita*, *Hedya nubiferana*, especies de *Heliothis* species, *Hellula andalis*, *Hyphantria cunea*, *Keiferia lycopersicella*, *Leucoptera scitella*, especies de *Lithoclethra*, *Lobesia botrana*, especies de *Lymantria*, especies de *Lyonetia*, especies de *Malacosoma*, *Mamestra brassicae*, *Manduca sexta*, especies de *Ope-
5 rophthera*, *Ostrinia nubilalis*, especies de *Pammene*, especies de *Pandemis*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phthorimaea operculella*, *Pleris rapae*, especies de *Pleris*, especies de *Plutella*, especies de *Prays*, especies de *Scirpophaga*, especies de *Sesamia*, especies de *Sparganothis*, especies de *Spodoptera*, especies de *Synanthedon*, especies de *Thaumetopoea*, especies de *Tortrix*, *Trichoplusia ni* y especies de *Yponomeuta*;

Orden Coleoptera, incluidas especies de *Agriotes*, especies de *Anthonomus*, *Atomaria linearis*, *Chaetocnema tibialis*, especies de *Cosmopolites*, especies de *Curculio*, especies de *Dermestes*, especies de *Diabrotica*, especies de *Epilachna*, especies de *Eremnus*, *Leptinotarsa decemlineata*, especies de *Lissorhoptrus*, especies de *Melolontha*, especies de *Oryzaephilus*, especies de *Otiorhynchus*, especies de *Phlyctinus*, especies de *Popillia*, especies de *Psylliodes*, especies de *Rhizopertha*, *Scarabeidae*, especies de *Sitophilus*, especies de *Sitotroga*, especies de *Tenebrio*, especies de *Tribolium* y especies de *Trogoderma*;

Orden Ortópteros, incluidas especies de *Blatta*, especies de *Blatella*, especies de *Gryllotalpa*. *Leucophaea maderae*, especies de *Locusta*, especies de *Periplaneta* y especies de *Schistocerca*

Orden Isópteros, incluidas especies de *Reticulitermes*;

Orden Psocópteros, incluidas especies de *Liposcelis*;

Orden Anopluros, incluidas especies de *Haematopinus*, *Phthirus pubis*; especies de *Linognathus*, especies de *Pediculus*, especies de *Pemphigus* y especies de *Phylloxera*;

Orden Malófagos, incluidas especies de *Damalinea* y especies de *Trichodectes*;

Orden Tisanópteros, incluidas especies de *Frankiniella*, especies de *Hercinothrips*, especies de *Taeniothrips*, *Thrips palmi*, *Thrips tabaci* y *Scirtothrips aurantii* y

Orden Heterópteros, incluidas especies de *Cimex*, *Distantiella theobroma*, especies de *Dysdercus*, especies de *Euchistus*, especies de *Eurygaster*, especies de *Leptocoris*, especies de *Nezara*, especies de *Piesma*, especies de *Rhodnius*, *Sahlbergella singularis*, especies de *Scotinophara* y especies de *Triatoma*.

Orden Escorpiones, incluidas especies de *Centruriodes*, especies de *Euscorpius*, especies de *Parabuthus* y especies de *Vaejovis*

Orden Araneidos, incluidas especies de *Latrodectus*, especies de *Loxosceles*, y especies de *Brachypelma*.

Orden Hemípteros, incluidas especies de *Cimicidae*, especies de *Enicocephalidae*, especies de *Pentatomidae*, especies de *Gerridae*, especies de *Saldidae*, especies de *Belostomatidae* y especies de *Nepidae*.

Clase Diplipodos (milpies).

Clase Quilópodos (ciempiés).

En determinadas formas de realización, la plaga es un miembro del orden taxonómico o subclase Acarinos, que incluye garrapatas blandas y duras; Dípteros, que incluye Tabánidos, anófeles y culecines o Sifonópteros. En otras formas de realización determinadas, la plaga pertenece a una especie concreta, tal como *Ixodes scapularis* (garrapata del ciervo), *Aedes aegypti* (mosquito), *Xenopsylla cheopis* (pulga de la rata), *Homalodisca coagulata* (cigarra de alas cristalinas) o *Culex pipiens* (mosquito).

Otros ejemplos de plagas y/o parásitos de artrópodos incluyen pulgas; mosquitos; abejas; cucarachas y cucarachas; cucarachas, incluida la cucaracha americana y alemana; termitas; la mosca común y la mosca blanca; cigarras de alas de gasa o cigarra de alas cristalinas; saltamontes; tales como los saltamontes de la uva o de la patata; falso medidor (*Lepidoptera*); hormigas, tales como la hormiga faraón, la hormiga argentina, la hormiga carpintero y la hormiga del fuego; insectos del género *Lygus*; minadores; trips occidental de las flores; áfidos, como los áfidos de melón y los áfidos de la judía pinta; arácnidos, como arañas, garrapatas y ácaros de las plantas, incluida la araña roja; ácaros McDaniel, ácaros del pacífico y ácaros europeos.

Un “agente para combatir plagas” es un compuesto o composición que combate el comportamiento de una plaga produciendo un efecto adverso sobre dicha plaga, incluidos (entre otros) daño fisiológico en la plaga; inhibición o modulación del crecimiento de la plaga; inhibición o modulación de la reproducción de la plaga; inhibición o disuasión completa del movimiento de la plaga en un lugar; inicio o estimulación del movimiento de la plaga desde un lugar; inhibición o supresión completa de la actividad de alimentación de la plaga; o muerte de la plaga. Un agente de control de plagas se puede considerar un “plaguicida” si mata al menos un individuo en una población de plaga. Además, un

agente de control de plagas puede no ser letal a una concentración o cantidad determinadas (tal como una fuerza de detención de plagas) y un plaguicida a una concentración o cantidad diferente. Una “cantidad eficaz en términos de plaguicida” de un compuesto se refiere a una cantidad que tiene un efecto biológico adverso sobre al menos algunas de las plagas expuestas al plaguicida o agente de control de plagas. Por ejemplo, la cantidad eficaz de un compuesto puede ser una cantidad suficiente para repeler una plaga de un lugar, inducir la esterilidad en una plaga o inhibir la puesta de huevos en una plaga. Como otro ejemplo, una “cantidad eficaz en términos de plaguicida” de un compuesto es capaz de matar al menos a algunos individuos en una población de plaga. En formas de realización específicas, este plaguicida es fatal para al menos un 10% de las plagas tratadas. En formas de realización concretas, la cantidad eficaz en términos de plaguicida mata al menos al 20%, o incluso al 50% de la población de la plaga. En formas de realización más concretas, la cantidad eficaz en términos de plaguicida mata aproximadamente al 90%, y casi al 100%, de la población de la plaga. Ejemplos específicos de cantidades y tratamientos eficaces en términos de plaguicida se proporcionan en los siguientes ejemplos. El término “cantidad suficiente para inhibir la infestación” se refiere a la cantidad suficiente para disuadir, deprimir o repeler una porción de una población de la plaga de modo que se inhiba o evite una enfermedad o estado infectado en una población huésped.

Una cantidad eficaz en términos de plaguicida, o una cantidad suficiente para inhibir la infestación, para un compuesto dado puede determinarse mediante procedimientos de detección selectiva de rutina empleados para evaluar la actividad y la eficacia del plaguicida. Algunos de dichos procedimientos de detección selectiva de rutina se tratan en los Ejemplos siguientes o en Maupin, G. O. y Piesman, J.J., Med. Entomol., 31: 319-21 (1994). Ejemplos concretos de compuestos plaguicidas descritos en la presente memoria descriptiva tienen una DL_{50} o CL_{50} de aproximadamente 65×10^{-3} o inferior, tal como inferior a 25×10^{-3} , inferior a 10×10^{-3} , inferior a 5×10^{-3} , inferior a 5×10^{-3} , inferior a 3×10^{-3} , o incluso inferior a 1×10^{-3} .

Los compuestos o composiciones que tienen un nivel superior de actividad plaguicida se pueden usar en cantidades y concentraciones más pequeñas, aunque los compuestos o composiciones que tienen un nivel inferior de actividad plaguicida pueden requerir cantidades o concentraciones mayores con el fin de conseguir el mismo efecto sobre la plaga. Además, algunos compuestos o composiciones que demuestran actividad plaguicida pueden mostrar efectos no letales de control de plagas a una concentración o cantidad diferente, tal como una concentración o cantidad menor. Entre los efectos no letales de control de plagas se incluyen anti-alimentación, reducción de la fecundidad, reducción de la puesta de huevos, inhibición de la muda y esterilidad.

El término “fenilo” se refiere a un grupo fenilo, que puede estar insustituido o sustituido con, por ejemplo, un sustituyente seleccionado de alquilo inferior, alcoxi, tiolacoxi, hidroxi y halo.

El término “fenilalquilo” se refiere a un grupo fenilo añadido a un radical alquilo inferior que incluye, entre otros, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-clorobencilo y 1-naftilmetilo.

El término “sujeto” incluye sujetos humanos y veterinarios, tales como primates, caninos, felinos y roedores.

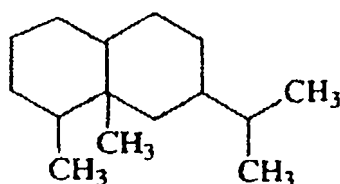
El término “tioalcoxialquilo” se refiere a un grupo tioalcoxi añadido a un radical alquilo inferior.

Otros términos químicos en la presente memoria descriptiva se usan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se observa en los ejemplos del The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1985) y The Condensed Chemical Dictionary (1981).

Todos los compuestos químicos incluyen los estereoisómeros L y D, así como el estereoisómero L o D, a menos que se especifique lo contrario.

Compuestos y composiciones

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son terpenos y derivados de terpeno, incluidos sesquiterpeno u derivados de sesquiterpeno basados en una estructura raíz que tiene la fórmula $C_{15}H_{24}$, aunque se pueden producir análogos de sesquiterpenos y derivados de sesquiterpeno mediante adiciones y sustituciones de restos químicos. En formas de realización concretas, los compuestos comprenden sesquiterpenos de tipo eremofilano, producto natural de sesquiterpenos de dos anillos basados en eremofilano como estructura parental:



ES 2 310 567 T3

En W.M.B. Konst y col., *Flavours* (Mar/Abr 1975), páginas 121-125; y en International Union of Pure and Applied Chemistry, *Nomenclature of Organic Chemistry: Section F-Natural Products and Related Compounds, Recommendations* 1976, IUPAC Information Bulletin Appendices on Tentative Nomenclature, symbols. Units and Standards, N° 53, Diciembre, 1976 (también se encuentra en: Eur. J. Biochem. 86: 1-8 (1978)) se describen eremofilano y sesquiterpenos de tipo eremofilano.

Mientras que algunos de los compuestos abarcados por la presente invención se conocen, por ejemplo valenceno, nootkatol, epinootkatol y nootkatona, muchos otros compuestos son nuevos. Entre los ejemplos de compuestos nuevos se incluyen 13-hidroxi-valenceno, valenceno-11,12-epóxido, valenceno-13-aldehído, nootkatona-1, 10-11, 12-diepóxido. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que es 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1, 10-11, 12-diepóxido.

Valenceno, nootkatol epinootkatol, nootkatona y nootkatene están disponibles comercialmente y se pueden aislar de fuentes naturales. Por ejemplo, se puede preparar nootkatona de acuerdo con los procedimientos y procesos de la patente de EE.UU. N° 5.847.226 y WO 97/22575A1, y valenceno y nootkatona pueden obtenerse de Bedoukian Research Inc., de Danbury, CT. Se sabe que estos compuestos no son tóxicos para seres humanos y animales no humanos. Por ejemplo, nootkatona se usa como fragancia y aromatizante alimenticio.

Los compuestos descritos por la presente invención, incluidos 13-hidroxi-valenceno, valenceno-11,12-epóxido, valenceno-13-aldehído y nootkatona-1, 10-11, 12-diepóxido, se pueden aislar de fuentes naturales, tales como cedro amarillo de Alaska, especies de *Alpinia*, cardamomo amargo y frutos cítricos (p. ej., pomelo), pueden semisintetizarse a partir de compuestos aislados de tales fuentes naturales, o pueden sintetizarse completamente. El Ejemplo 1 proporciona un procedimiento para aislar compuestos del cedro amarillo de Alaska, y los Ejemplos 11-14 ilustran la semisíntesis de los compuestos.

Compuestos descritos en la presente memoria descriptiva se pueden describir por sus nombres comunes, identificadores numéricos del compuesto o nombres de la IUPAC. Ciertos compuestos de ejemplo no limitantes se enumeran en la Tabla 1.

TABLA 1

Nombre común	Número	Nombre de la IUPAC
valenceno	Compuesto 5	4 β H,5 α -eremofilia-1(10),11-dieno
nootkatene	Compuesto 6	4 β H,5 α -eremofilia-1,9,11trieno
nootkatona	Compuesto 7	4 β H,5 α -eremofilia-1(10),11-dien-2-ona
13-hidroxi-valenceno	Compuesto 10	4 β H,5 α -eremofilia-1(10)-eno
nootkatol	Compuesto 12	2 α -hidroxi-4 β H,5 α -eremofilia-1(10)-dieno
Valenceno-11,12-	Compuesto 13	11,12—epoxi-4 β H,5 α -

epóxido		eremofilia-1(10)-eno
Valenceno-13-aldehído	Compuesto 15	4 β H,5 α -eremofilia-1(10)-11-dien-13-ol
Nootkatona-11,12-epóxido	Compuesto 16	11,12-epoxi-4 β H,5 α -eremofilia-1(10)-en-2-ona
Nootkatona-1,10-epóxido	Compuesto 17	1,10-epoxi-4 β H,5 α -eremofilia-11-en-2-ona
Nootkatona-1,10-11,12-diepóxido	Compuesto 18	1,10-(11,12)-diepoxi-4 β H,5 α -eremofilia-2-ona

Se entiende que los compuestos 10, 13, 15 y 18 (13-hidroxi-valenceno, valenceno-11,12-epóxido, valenceno-13-aldehído y nootkatona-1,10-11,12-diepóxido) son compuestos nuevos.

En algunas formas de realización, la adición de grupos que contienen oxígeno incrementa la bioactividad del compuesto. Entre los ejemplos de grupos que contienen oxígeno se incluyen restos de oxígeno con doble enlace y grupos que contienen hidroxilo o que contienen carbonilo, tales como =O, -OH, alcohol alifático inferior (tal como alcohol metílico o alcohol etílico), ácido carboxílico alifático inferior, alifático inferior que contiene carbonilo (tal como una cetona o un aldehído), éter alifático inferior o epóxido alifático inferior.

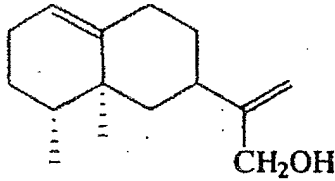
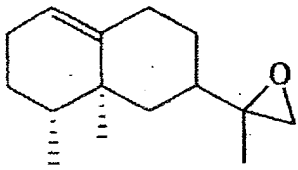
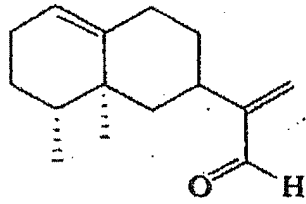
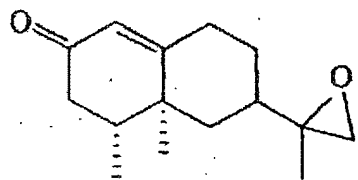
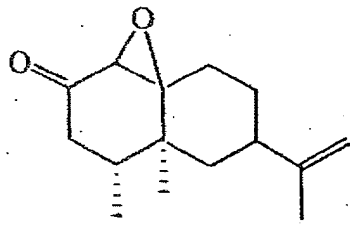
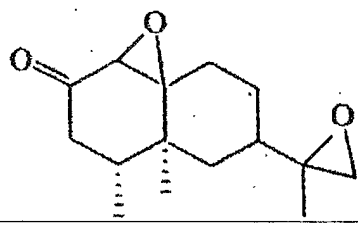
En otras formas de realización, la adición de grupos R que contienen átomos de unión a hidrógeno o grupos funcionales, incluidos donantes de enlaces de hidrógeno y aceptores de enlaces de hidrógeno, incrementa la bioactividad del compuesto. Se entiende que algunos grupos R pueden ser grupos que contienen tanto oxígeno como donantes o aceptores de enlaces de hidrógeno. Además, grupos que contienen azufre análogos a los grupos que contienen oxígeno (cuando el grupo contiene un átomo de azufre en la posición ocupada si no por un átomo de oxígeno) descritos en la presente memoria descriptiva incrementan la bioactividad de los compuestos en algunas formas de realización.

Ejemplos específicos de compuestos abarcados por la presente invención incluyen los enumerados en la Tabla 4, aunque la lista de compuestos es meramente representativa y no exhaustiva.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 310 567 T3

TABLA 4

5		
10		13-hidroxi-valenceno Compuesto 10
15		
20		Valenceno-11,12-epóxido Compuesto 13
25		
30		Valenceno-13-aldehído Compuesto 15
35		
40		nootkatona-11,12-epóxido Compuesto 16
45		
50		nootkatona-1,10-epóxido Compuesto 17
55		
60		nootkatona-1, 10-11,12-diepóxido Compuesto 18

Sales y composiciones aceptables en términos de plaguicida

Todos los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse en forma pura o en forma de una sal aceptable en términos de plaguicida. Sales aceptables en términos de plaguicida de cualquier compuesto de la presente invención puede ser sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzoico, ácidos terpenoicos (p. ej., ácido abiótico) o ácidos fenólicos naturales (p. ej., ácido gálico y sus derivados). Además, cualquier compuesto de la presente invención puede incluirse como ingrediente activo dentro de una composición, por ejemplo, un plaguicida o agente de control de plagas, en forma libre o en forma de una sal aceptable en términos de plaguicida.

Una composición plaguicida incluye uno o más de los compuestos descritos en lo que antecede y un vehículo, aditivo o adyuvante aceptable en términos de plaguicida, y la composición plaguicida puede funcionar como plaguicida o agente de control de plagas.

Tales composiciones plaguicidas pueden estar en forma de un sólido, líquido, gas o gel. Si se crea una composición sólida, los vehículos sólidos adecuados incluyen polvos agrícola y comercialmente disponibles. Las composiciones líquidas pueden ser acuosas o no acuosas, en función de las necesidades del usuario que aplica la composición plaguicida, y los líquidos pueden existir en forma de emulsiones, suspensiones o soluciones. Ejemplos de composiciones incluyen (entre otras) polvos, polvo, gránulos, aceites tópicos, encapsulaciones, concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, soluciones rociables o diluibles directamente, pastas recubribles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos dispersables o fumigantes.

El tamaño de partícula o de gota de una composición concreta puede alterarse de acuerdo con el uso al que están destinadas. La composición plaguicida también puede incluir un aparato para contener o dispersar el compuesto o composición, tal como un kit de almacenamiento, un frasco de fumigante (tal como el denominado normalmente “pulga bob”) o trampa para insectos.

Entre los vehículos, aditivos y adyuvantes aceptables en términos de plaguicida se incluyen estabilizantes, conservantes, antioxidantes, extensores, disolventes, tensioactivos, agentes antiespumantes, reguladores de la viscosidad, gigantes, adherentes u otros agentes químicos, tales como fertilizantes, antibióticos, fungicidas, nematocidas o herbicidas. Tales vehículos, aditivos y adyuvantes aceptables en términos de plaguicida pueden usarse en forma de un sólido, líquido, gas o gel, en función de la forma de realización y la aplicación a la que están destinados. Los adyuvantes aceptables en términos de plaguicida son los materiales que ayudan o potencian la acción de un compuesto o composición. Los tensioactivos y agentes antiespumantes son sólo dos ejemplos de adyuvantes aceptables en términos de plaguicida. No obstante, cualquier material concreto puede funcionar como alternativa como “vehículo”, “aditivo” o “adyuvante” en formas de realización alternativa, o pueden cumplir más de una función.

Ciertos vehículos, aditivos o adyuvantes pueden ser materiales o sustancias activos o inactivos. En algunos casos, la eficacia de una composición puede incrementarse añadiendo uno o más de otros componentes que minimizan la toxicidad para los huéspedes o incrementan el efecto anti-plaga de la composición.

Además, la composición puede incluir compuestos plaguicidas plurales. Tal composición incluye un compuesto tal y como se ha descrito en la presente memoria descriptiva o puede ser cualquier otro tipo o clase de plaguicida (p. ej., un organofosfato o piretrina).

En ciertas composiciones, el segundo compuesto, aditivo, vehículo o adyuvante plaguicida proporciona un efecto sinérgico mediante el incremento de la eficacia de la composición plaguicida más que de la cantidad de aditivo. Como sólo un ejemplo no limitante, una composición que contiene 1% de nootkatona y 1% de 13-hidroxi-valenceno en peso que tiene una eficacia de más del doble, tal como una eficacia cuatro veces mayor o una eficacia diez veces mayor que una composición que sólo contiene 1% de nootkatona o 1% de 13-hidroxi-valenceno en peso demuestra un efecto sinérgico.

Se pretende que la siguiente lista de ejemplos de vehículos, aditivos y adyuvantes sea ilustrativa, no exhaustiva.

Vehículos sólidos adecuados, tales como los usados para polvos y polvos dispersables, incluyen cargas minerales naturales tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita y atapulgita. A tales vehículos se pueden añadir ácidos silícicos altamente dispersos o polímeros absorbentes altamente dispersos. Se pueden usar materiales granulados de naturaleza inorgánica u orgánica, tales como dolomita o residuos vegetales pulverizados. Entre los vehículos absorbentes granulados porosos adecuados se incluyen piedra pómez, ladrillo fragmentado, sepiolita y bentonita. Además, se pueden usar vehículos no absorbentes, tales como arena. Algunos vehículos sólidos son polímeros biodegradables, incluidos polímeros biodegradables que se pueden digerir o degradar en el interior del cuerpo de un animal con el tiempo.

Vehículos líquidos adecuados, tales como disolventes, pueden ser orgánicos o inorgánicos. El agua es un ejemplo de un vehículo líquido inorgánico. Entre los vehículos líquidos orgánicos se incluyen aceites vegetales y aceites vegetales epoxidizados, tales como aceite de semilla de colza, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de soja y aceite de semilla de colza, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de soja epoxidizados, y otros aceites esenciales. Otros

vehículos líquidos orgánicos incluyen aceites de silicona, aromáticos, hidrocarburos e hidrocarburos aromáticos parcialmente hidrogenados, tales como alquilbencenos que contienen de 8 a 12 átomos de carbono, incluidas las mezclas de xileno, naftalenos alquilados o tetrahidronaftaleno. Hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, tales como parafinas o ciclohexano, y alcoholes tales como etanol, propanol o butanol, también son vehículos orgánicos adecuados. También se pueden usar gomas, resinas y rosinas utilizadas en aplicaciones de productos forestales y tiendas navales (y sus derivados). Además, se pueden usar glicoles, incluidos éteres y ésteres, tales como propilenglicol, éter de dipropilenglicol, dietilenglicol, 2-metoxietanol y 2-etoxietanol, y cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona y alcohol de diacetona. Entre los disolventes orgánicos fuertemente polares se incluyen N-metilpirrolid-2-ona, dimetilsulfóxido y N,N-dimetilformamida.

Los tensioactivos adecuados pueden ser no iónicos, catiónicos o aniónicos, según la naturaleza del compuesto usado como ingrediente activo. Los tensioactivos se pueden mezclar juntos en algunas formas de realización. Entre los tensioactivos no iónicos se incluyen derivados de éter de poliglicol de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, ácidos grasos saturados o insaturados y alquilfenoles. Los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, tal como trioleato de polioxietilen sorbitano, también son tensioactivos no iónicos. Entre otros son tensioactivos no iónicos adecuados se incluyen poliaductos hidrosolubles de óxido de polietileno con polipropilenglicol, etilediaminopolipropilenglicol y alquilpolipropilenglicol. Entre los tensioactivos no iónicos concretos se incluyen nonilfenol polietoxietanoles, aceite de ricino polietoxilado, poliaductos de polipropileno y óxido de polietileno, tributilfenol polietoxilato, polietilenglicol y octilfenol polietoxilato. Entre los tensioactivos catiónicos se incluyen sales de amonio cuaternario que portan, como N-sustituyentes, un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de 8 a 22 átomos de carbono. Las sales de amonio cuaternario pueden incluir sustituyentes adicionales, tales como alquilo inferior insustituido o halogenado, bencilo o radicales de alquilo inferior-hidroxilo. Algunas de tales sales existen en forma de haluros, sulfatos de metilo y sulfatos de etilo. Entre las sales concretas se incluyen cloruro de estearildimetilamonio y bromuro de bencil bis(2-cloroetil)etilamonio. Los tensioactivos aniónicos adecuados pueden ser jabones hidrosolubles, así como compuestos de superficie activa sintéticos hidrosolubles. Entre los jabones adecuados se incluyen sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos y sales de amonio insustituidas o sustituidas o ácidos grasos superiores. Entre los jabones concretos se incluyen las sales sódica y potásica de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales. Entre los tensioactivos aniónicos sintéticos se incluyen sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonado y alquilarilsulfonatos. Tensioactivos aniónicos sintéticos concretos se incluyen la sal sódica o cálcica de ácido ligninosulfónico, de dodecilsulfato o de una mezcla de sulfatos de alcohol graso obtenidos de ácidos grasos naturales. Ejemplos adicionales incluyen alquilarilsulfonatos, tales como las sales sódica o cálcica de ácido dodecylbencenosulfónico o ácido dibutilnaftalenosulfónico. También son adecuados los fosfatos correspondientes de tales tensioactivos aniónicos.

La concentración de un compuesto, tal como un compuesto de acuerdo con la presente invención, que sirve como ingrediente activo, puede variar de acuerdo con composiciones y aplicaciones concretas. En una serie de formas de realización, el porcentaje en peso del ingrediente activo será de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90%. Una cantidad adecuada para una aplicación concreta se puede determinar usando un bioensayo para la plaga concreta que se trata de combatir. Normalmente, para fines comerciales o productos durante la fabricación, envío o almacenamiento se emplean concentraciones superiores; tales formas de realización tiene concentraciones de, al menos, aproximadamente un 10%, o de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 90% en peso. Antes de usar, una formulación altamente concentrada se puede diluir hasta una concentración adecuada para el uso que se pretende, tal como de aproximadamente un 0,1% a 10% o de aproximadamente un 1% al 5%. En una formulación de este tipo, el ingrediente activo puede ser un compuesto de acuerdo con la presente invención, una sal aceptable en términos de plaguicida correspondiente o una mezcla de ambos.

Los compuestos tiene efectos disuasorios, repelentes y/o tóxicos sobre ciertas plagas diana y pueden funcionar como repelentes de plagas o como agentes de control de plagas, además de como plaguicidas. Ciertos compuestos tienen un efecto letal sobre plagas específicas. Al contrario que una serie de plaguicidas comercialmente disponibles, muchas composiciones tienen un ingrediente activo (tal como un compuesto de acuerdo con la presente invención) que son sustancialmente no tóxicos para seres humanos y animales domésticos y que tiene efectos adversos mínimos sobre la vida salvaje y el medio ambiente.

La eficacia de un compuesto o composiciones sujeto se determina a partir de un efecto adverso sobre la población de la plaga, incluido (entre otros) el daño fisiológico en una plaga; inhibición o modulación del crecimiento de la plaga; inhibición o modulación de la reproducción de la plaga mediante la ralentización o detención de la proliferación; inhibición o disuasión completa del movimiento de la plaga hacia un lugar; inicio o estimulación del movimiento de la plaga desde un lugar; inhibición o eliminación de la actividad de alimentación de la plaga; o muerte de la plaga, todo lo cual está abarcado por el término "combatel". Por tanto, un compuesto o composición que combate una plaga (Es decir un agente de control de plagas o plaguicida) "afecta de forma adversa a su presencia, estado y/o condición fisiológica en un lugar. La eficacia y la cantidad de una cantidad eficaz en términos de plaguicida para un compuesto dado puede determinarse mediante procedimientos de detección selectiva de rutina empleados para evaluar la actividad y la eficacia del plaguicida, como los descritos en los Ejemplos.

La eficacia e idoneidad de un compuesto también se puede evaluar tratando a un animal, planta o lugar ambiental con un compuesto o composición descritos en la presente memoria descriptiva y observando los efectos de la población de la plaga que infesta y todos los daños producidos a las plantas o animales que han estado en contacto con el compuesto, tales como la fitotoxicidad para las plantas, la toxicidad para animales o la sensibilidad dérmica en ani-

males. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, los compuestos o composiciones de aplican directamente a una planta o animal huésped real o potencialmente infestado con una plaga. En tales formas de realización, la eficacia del compuesto o composición se puede monitorizar analizando el estado de infestación del huésped o del lugar ambiental por la población de la plaga, antes y después de la aplicación a la luz de los daños fisiológicos producidos a un animal o planta huésped infectados por la población de la plaga encontrada dentro del lugar ambiental. Además, la idoneidad de un compuesto o composición se puede evaluar observando cualquier efecto adverso producido a la persona que aplica la composición a una planta, animal o lugar ambiental infestado. En formas de realización determinadas, la cantidad eficaz de un compuesto o composición cumple los criterios anteriores de mortalidad, modulación o control, y tiene efectos adversos mínimos o ninguno sobre plantas, animales no humanos o seres humanos que pueden entrar en contacto con el compuesto o composición.

Los compuestos y composiciones tienen un amplio abanico de efectos biocidas, tales como actividad plaguicida contra una o más plagas, y ciertos compuestos y/o composiciones pueden ser más eficaces que otros en algunas plagas. Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, o composiciones que contienen tales compuestos, pueden ser parcial o totalmente ineficaces contra algunas plagas a ciertas concentraciones. No obstante, cualquier diferencia en la eficacia no debe, de ningún modo, restarle valor a la utilidad de estos compuestos o composiciones, o sus procedimientos de uso, ya que algunos de estos compuestos o composiciones pueden funcionar como plaguicidas de acción amplia y general, mientras que otros compuestos o composiciones pueden funcionar como plaguicidas específicos o selectivos. Los ejemplos que se exponen más adelante ilustran procedimientos mediante los cuales se puede determinar fácilmente el grado de selectividad de la actividad plaguicida.

Los compuestos y composiciones sujeto ofrecen varias ventajas sobre los plaguicidas usados en la actualidad. Estos compuestos naturales pueden aislarse a partir de varias fuentes vegetales, incluidos el cedro amarillo de Alaska y el pomelo, y normalmente exhiben una DL_{50} muy elevada contra animales no artrópodos. Por tanto, estos compuestos son relativamente no tóxicos para seres humanos, animales domésticos y ganado, aves, peces y otras vidas salvajes.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse para combatir o eliminar plagas de cosechas (y pueden usarse para la recolección), combatir el crecimiento de plagas en cosechas recolectadas y en alimentos almacenados, y para combatir plagas en ambientes naturales y artificiales. El compuesto o composición se puede aplicar a partes de plantas y de animales (p. ej., piel humana, pieles de animales, plumas, escamas, hojas, flores, ramas, frutas) y a objetos dentro de un ambiente que entren en contacto con una plaga. Además, el compuesto o composición puede incluirse como parte de un objeto sujeto o colocado en una planta o animal huésped prospectivo para inhibir la infestación por una plaga, tal como un collar, roas o mecanismo de soporte (p. ej., una estaca que soporta un árbol de semillas, una reja para rosales o una caja para una planta de tomate).

Los compuestos y composiciones tienen propiedades inhibitorias y/o curativas útiles en el campo del combate de plagas, incluso a concentraciones bajas, y pueden usarse como parte de un programa de gestión de plagas integrado (GPI). Estos y otros procedimientos de usar los compuestos y composiciones se describen más detalladamente más adelante.

Los compuestos y composiciones funcionan como toxinas tóxicas o ingeribles eficaces contra todos los estadios del desarrollo de las plagas de artrópodos, tales como insectos y acarinos (es decir, miembros de los órdenes taxonómicos Insectos y Acarinos). El inicio de la acción plaguicida de los compuestos y composiciones puede seguir directamente (p. ej., matar una plaga dentro de una cantidad de tiempo corta) o el inicio de la acción plaguicida puede producirse algún tiempo después de que la plaga ha entrado en contacto inicialmente con el compuesto o composición.

Procedimientos de uso

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse como plaguicidas, incluidos como acaricidas e insecticidas, o pueden usarse como agentes de control de plagas, tal como repelentes de plagas. Algunas formas de realización del uso de estos compuestos y composiciones cubren una gama de aplicaciones que implican a seres humanos, animales no humanos (incluidos animales de compañía domésticos, ganado y vida salvaje) y plantas, incluidas aplicaciones de ocio, veterinarias, agrícolas, de silvicultura, horticultura y ambientales. Otras formas de realización abarcan aplicaciones de control de enfermedades, tales como control de la diseminación de la enfermedad entre animales y/o plantas mediante el control del vector para dicha enfermedad. Ejemplos de enfermedades de animales transmitidas por un vector incluyen, entre otros: enfermedad de Lyme, fiebre del dengue; fiebre amarilla; babesiosis transmitida por garrapatas; tularemia; infección vírica similar a la del virus de Powassan; encefalitis transmitida por garrapatas; fiebre recidivante; malaria; encefalitis, tal como la enfermedad causada por el virus del Nilo occidental, encefalitis equina oriental, encefalitis de San Luis, encefalitis equina venezolana, encefalitis equina occidental y encefalitis de Lacrosse; fiebre de Colorado; erlichiosis; fiebre moteada de las montañas rocosas; y la peste. Un ejemplo no limitante de enfermedad transmitida por vector de plantas en la enfermedad del olmo holandés, fitoplasmas del amarilleamiento del olmo y el oidio del manzano, son ejemplos no limitantes de enfermedades de plantas transmitidas por un vector.

En cualquier forma de realización concreta, el compuesto o composición se administra en una cantidad eficaz en términos de plaguicida. Dicha cantidad puede depender de varios factores, incluidos (entre otros) el área a tratar, la plaga que se va a tratar, su metabolismo, su comportamiento (p. ej., hábitos de alimentación, cría, ciclos de actividad diaria o estacional, desarrollo, hábitos de anidación, etc.) y el comportamiento del huésped infestado por la plaga.

En algunas formas de realización, el compuesto o composición se aplica una vez, mientras que formas de realización alternativas emplean aplicaciones plurales de los mismos o diferentes compuestos o composiciones. En formas de realización concretas, el compuesto o composición se administra cada hora, diariamente, semanalmente, mensualmente, trimestralmente o anualmente. En cualquier forma de realización concreta, la frecuencia de la aplicación puede ser regular o irregular, y el tiempo transcurrido entre las aplicaciones sucesivas puede ser igual o diferente. Por ejemplo, y sin limitaciones, los compuestos o composiciones pueden aplicarse cada ocho o doce horas; cuatro veces al día a intervalos irregulares; todas las noches; cuatro veces a la semana; en días alternos; en semanas alternas; en meses alternos; dos veces al mes; cada tres meses; cada seis meses; cada nueve meses; o anualmente. Como la cantidad del compuesto o composición usada en una forma de realización, la frecuencia y el número de aplicaciones de dicho compuesto o composición puede depender de varios factores, incluidos (entre otros) el área a tratar, la plaga que se va a tratar, su metabolismo, su comportamiento (p. ej., hábitos de alimentación, cría, ciclos de actividad diaria o estacional, desarrollo, hábitos de anidación, etc.) y el comportamiento del huésped infestado por la plaga.

Se incluyen las formas de realización en las que un compuesto o composición descrito en lo que antecede se aplica a un ser humano, animal no humano, planta, objeto inanimado o lugar ambiental concreto. El compuesto o composición se puede aplicar directamente a la plaga, lo que hace que la plaga entre en contacto directamente con el compuesto, o se puede aplicar en algunos lugares o huéspedes que cabe esperar que entren en contacto con la plaga.

Si se aplica a un lugar, el compuesto puede aplicarse en el lugar en general, mediante un aerosol o fumigante, o aplicarse a un ser humano, animal no humano, planta, objeto inanimado dentro de dicho lugar. El tamaño de un lugar concreto puede variar considerablemente de acuerdo con el procedimiento de aplicación. Por ejemplo, en aplicaciones en áreas amplias, el compuesto se dispersa por un lugar de un ambiente, en lugar de dirigirse intencionadamente a una plaga, ser humano, planta u objeto inanimado concretos. El lugar de una aplicación en un área amplia puede ser de varios cientos o miles de acres, si el compuesto se usa para rociado agrícola o para combatir la diseminación de una enfermedad transmitida por un vector; en aplicaciones estructurales, tales como control de plagas dentro de una vivienda o restaurante, el lugar puede tener varios cientos o varios miles de pies cuadrados. No obstante, en aplicaciones personales, de veterinaria o de horticultura, tales como el uso de un pulverizado o ungüento tópicos repelentes de plagas, o el uso de un champú contra pulgas para bañar a una mascota, el lugar puede estar limitado al área de las zonas próximas del animal, planta o huésped humano.

El tamaño del lugar también puede variar de acuerdo con factores tales como la aplicación para la que está destinado, la presencia de animales humanos o no humanos, el nivel de actividad humana o no humana dentro del lugar, el tipo de formulación que abarca el compuesto o composición, y factores ambientales, tales como la velocidad del viento, la humedad, la temperatura y la previsión de lluvias.

Entre los procedimientos de aplicación se incluyen pulverización, atomización, rociado, inmersión, recubrimiento, vendajes, dispersión y vertido. En formas de realización concretas, el compuesto o composición se proporciona o administra a un ser humano o un animal no humano, tal como administración oral (por ejemplo en forma de píldora, polvo, comprimidos, cápsula o suplemento alimentario), inyección intravenosa, inyección percutánea o tratamiento tópico. En formas de realización más concretas, la composición es un aceite, loción o crema tópicos y el compuesto se absorbe a través de la piel. Un procedimiento de aplicación concreto puede seleccionarse de acuerdo con los objetivos previstos y de las circunstancias relacionadas con un uso concreto.

La frecuencia de aplicación también puede depender de la acción residual del compuesto o composición concreto. “Acción residual” se refiere a la duración de tiempo durante el cual un compuesto o composición puede existir en un ambiente concreto y permanecer eficaz. Por ejemplo, un compuesto determinado dura aproximadamente 11 semanas en un ambiente protegido antes de que comience a degradarse y a perder eficacia. Véase el Ejemplo 5 más adelante. Una persona que usa un compuesto, tal como el uso de una composición plaguicida que tiene a este compuesto como ingrediente eficaz para combatir las hormigas, podría aplicar el compuesto a algún lugar en un ambiente protegido, tal como un sótano de una vivienda, cada 11 semanas.

Algunas formulaciones que abarcan compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden ofrecer ciertas ventajas, tales como un efecto prolongado debido a la acción residual extendida, o niveles elevados de seguridad y eficacia para aplicaciones veterinarias, agrícolas y animales domésticos.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva pueden emplearse en formulaciones destinadas para usar en viviendas públicas o privadas, residencias, empresas, restaurantes, hospitales u otros lugares similares de actividad humana. En tales formas de realización, las formulaciones pueden usarse para matar o repeler plagas, tales como mosquitos, hormigas, arañas o cucarachas, y pueden aplicarse directamente en las plagas o en un lugar con el que cabe esperar que la plaga entre en contacto. Por ejemplo, la pulga bomba u otro fumigante que contiene un ingrediente activo en forma de un compuesto de acuerdo con la presente invención podría usarse dentro de una vivienda, como cuando se aplica dentro de una habitación concreta de una casa, para combatir las pulgas. Como otro ejemplo, un pulverizador comercial que contiene un ingrediente activo en forma de un compuesto de acuerdo con la presente invención podría aplicarse a los suelos y otros espacios interiores de un restaurante para combatir las cucarachas. En cualquiera de dichas formas de realización, la formulación puede matar o repeler una plaga mediante el contacto directo con la plaga, puede inducirse en la atmósfera del lugar o puede aplicarse a un ser humano, animal no humano, planta u objeto inanimado (p. ej., la superficie de un suelo) del que está previsto que entre en contacto con la plaga.

Ciertas formas de realización emplean formulaciones para usar sobre seres humanos, animales son humanos o plantas para su protección. Por ejemplo, ciertas formulaciones pueden ser insecticidas y/o acaricidas que se pulverizan sobre las hojas de plantas de interior para combatir los áfidos. Otras formulaciones pueden abarcar compuestos o composiciones de acuerdo con la presente invención, tal como lociones o aceites que repelen las plagas.

Ciertas formas de realización abarcan la protección de viviendas, edificios u otras estructuras de insectos molestos, tales como termitas, cucarachas y hormigas. En dichos procedimientos, el compuesto o composición puede aplicarse a un locus dentro o fuera de la estructura protegida, tal como pulverización en los suelos o en el interior de los armarios, o mojar el suelo fuera de la estructura. Además, el compuesto o composición puede estar incluido dentro de los materiales usados para construir la estructura, tal como laterales, paredes o vigas.

Ciertos compuestos y composiciones no tóxicos se pueden usar para combatir plagas parasíticas para un sujeto concreto. El sujeto puede ser un ser humano o un animal no humano, incluidos animales domésticos y ganado, tales como perros, gatos, aves, reptiles, ganado vacuno, ganado ovino, aves de corral y cabras. En dichas formas de realización, el compuesto o composición puede proporcionarse al animal humano o no humano en forma de una formulación tópica. Tal como una crema, loción, ungüento, sistema de inmersión, champú, líquido o pulverizador de manchas, o suministrarse en forma de un producto ponible, tal como un collar, un marcador de oreja, o pieza de tela. El compuesto o composición se pueden administrar por vía oral, rectal o mediante inyección, tal como una píldora, solución, inyección subcutánea o implante subcutáneo. En cualquiera de estas aplicaciones, la frecuencia del tratamiento del sujeto a tratar mediante el compuesto o composición es, normalmente, de alrededor de una vez a la semana a aproximadamente una vez al año; tal como de aproximadamente una vez cada dos semanas a aproximadamente una vez cada seis meses, o de aproximadamente una vez al mes a aproximadamente una vez cada tres meses. La dosis adecuada proporcionada o administrada en una forma de realización concreta puede variar de acuerdo con la eficacia del compuesto o composición concreto; el espectro biocida previsto del compuesto o composición; el estado fisiológico o salud del sujeto, incluidas las indicaciones sobre alergia del sujeto; y consideraciones ambientales, tales como la exposición a viento, lluvia, calor o frío. Dosis adecuadas incluyen de aproximadamente 1 a 500 mg/kg (mg de compuesto o composición por kg de peso corporal del huésped), tales como de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/kg, o menos de 1 mg/kg.

El compuesto o composición puede usarse para limpiar al animal, como cuando el propietario baña o coloca un collar para pulgas a una mascota, o en aplicaciones veterinarias. La limpieza de un animal puede distinguirse del tratamiento del cuerpo de un animal, ya que un animal con buena salud no requeriría tratamiento sustancial para corregir una deficiencia de salud.

En ciertas formas de realización, los compuestos o composiciones aplicadas en un área amplia, tal como en la protección de cosechas agrícolas que se describen más adelante. Además de las aplicaciones agrícolas, las aplicaciones en áreas amplias pueden incluir formas de silvicultura, horticultura u otras formas de tratamiento y control de plagas ambientales. En dichas formas de realización, un compuesto o composición se puede aplicar a follaje vegetal, tal como pulverización o rociado de polvos, o aplicarse al suelo, como por ejemplo empapando un lugar concreto con una formulación líquida o aplicando el ingrediente activo en forma sólida a un lugar. En algunos casos, plantas que se encuentren dentro del lugar de aplicación, o adyacentes a él, pueden absorber el ingrediente activo o la composición a través de sus raíces. En otros casos, el ingrediente activo permanecerá en el ambiente, tal como cuando un compuesto o composición se aplica a un cuerpo de agua estancada para combatir las larvas de mosquito.

Ciertas formas de realización usan los compuestos y composiciones descritos en la memoria descriptiva para combatir plagas en la producción y almacenamiento de alimentos. Por ejemplo, se pueden usar ciertas composiciones como plaguicidas agrícolas para combatir plagas y proteger los granos, vegetales, hierbas, especias o cosechas de frutos. Las composiciones también se pueden usar para combatir plagas que afectan a otras plantas útiles o importantes en la producción agrícola u hortícola, tales como las plantas o cosechas productoras de algodón, lino, tabaco, cáñamo, caucho, nueces, plantas de vivero y partes de plantas ornamentales.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden usar para proteger productos de plantas no sólo durante el crecimiento y producción, sino también durante el almacenamiento o transporte de tales productos. Por ejemplo, algunas formas de realización usan compuestos o composiciones para proteger el grano almacenado en silos, balas de algodón o tabaco almacenado en almacenes o celemines de fruta transportada desde un huerto.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva también se pueden usar para proteger el material de propagación de plantas, tales como semillas, frutos, tubérculos o secciones de plantas. El material de propagación puede tratarse con la formulación antes de plantar, tal como empapando, recubriendo o cubriendo las semillas antes de la siembra. Los compuestos y composiciones también se pueden aplicar en el suelo cuando se plante el material de propagación, como en la aplicación en el interior de los surcos para proteger las semillas.

En tales aplicaciones, el compuesto o composición se puede aplicar para proporcionar una cierta concentración del compuesto en el ambiente en un lugar concreto. Dicha cierta concentración se puede medir, establecer o determinar de acuerdo con las necesidades del usuario. Por ejemplo, al aplicar el compuesto o composición a las cosechas, el índice de aplicación puede depender de la naturaleza del suelo, el tipo de aplicación (p. ej., pulverización del follaje

de las cosechas, enterramiento en el suelo), la planta de cosecha que se va a proteger, la plaga que se va a controlar, las condiciones climáticas imperantes, la estación de crecimiento, la proximidad a zonas residenciales o ambientes protegidos, y otros factores. Como otro ejemplo, al aplicar el compuesto o composición a productos agrícolas almacenados o transportados, el índice de aplicación puede depender del ambiente del lugar (p. ej., almacenamiento en un almacén, 5 almacenamiento en un refugio cubierto, transporte en un trailer), la duración prevista del almacenamiento del producto que se ha de proteger, la plaga que se va a controlar, las consideraciones económicas y otros factores. En ciertas formas de realización, los índices de concentración se encuentran en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 ppm (partes por millón), tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 ppm de ingrediente activo. En aplicaciones en áreas amplias, los índices de aplicación por hectárea pueden ser de aproximadamente 0,5 g/ha a 10 2000 g/ha, tal como, particularmente, de aproximadamente 10 g/ha a 12000 g/ha o de de aproximadamente 20 g/ha a 600 g/ha. Como ejemplo no limitante, los plaguicidas para el control de los mosquitos vectores de la malaria pueden usarse en aplicaciones en áreas amplias a un índice de aplicación de aproximadamente 70 g/ha a aproximadamente 1,15 kg/ha.

El uso de plaguicidas está regulado en Estados Unidos por agencias estatales y federales, incluida la Agencia de protección Ambiental (Environmental Protection Agency, EPA) y la Administración Federal de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (Food and Drug administration, FDA). Programas reguladores relevantes incluyen el Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA) y la Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act). Ciertos artículos de fabricación de acuerdo con estas consideraciones gubernamentales y reguladoras se pueden hacer usando compuestos c composiciones de acuerdo con la presente invención.

En tales formas de realización, un compuesto activo en términos de plaguicida de acuerdo con la presente invención se abarca en un vehículo aceptable y se almacena dentro de un contenedor capaz de almacenar la composición durante su periodo de validez. El contenedor puede estar hecho de cualquier material tal como plástico u otro polímero, vidrio, 25 metal o similares. Instrucciones impresas y/o una etiqueta impresa en la que se indique que la composición puede usarse para combatir plagas se asocian con este contenedor. Las instrucciones y/o etiqueta pueden proporcionar información sobre el uso de la composición con fines plaguicidas de acuerdo con el procedimiento de tratamiento expuesto en la presente memoria descriptiva y pueden asociarse con el contenedor pegándose al contenedor o acompañando al contenedor en un paquete. La etiqueta puede indicar que la composición está aprobado para usar como plaguicida y las 30 instrucciones pueden especificar las plagas que se pretende controlar mediante la composición, el procedimiento y el índice de aplicación, protocolos de dilución, precauciones de uso y similares. Además, el contenedor puede incluir un rasgo o dispositivo para aplicar la composición a la población de la plaga o al lugar que se va a tratar. Por ejemplo, si el artículo de fabricación incluye una composición líquida, el rasgo o dispositivo puede funcionar de forma manual, a motor, o mediante pulverización presurizada dirigida por presión. En ciertas formas de realización, el artículo de fabricación incluye, envasados juntos, un recipiente tal como un tubo, barril, frasco, frasco o lata que contiene la composición y las instrucciones de uso de la composición para combatir una plaga. En otras formas de realización, el artículo de fabricación es un dispositivo que incluye el compuesto como parte del dispositivo, tal como una superficie recubierta por el compuesto, por ejemplo un cebo o collar de pulgas. En formas de realización alternativas, el artículo de fabricación incluye material de empaquetamiento que contiene la composición. Además, el material de empaquetamiento puede incluir una etiqueta en la que se indique que la composición puede usarse para combatir una plaga y, en formas de realización concretas, un plaguicida para matar una plaga. Ejemplos de artículos de fabricación incluyen, entre otros, frascos atomizadores de formulación lista para usar para su uso doméstico; frascos, latas o barriles que contienen formulaciones concentradas que pueden diluirse para aplicaciones en áreas amplias; contenedores de formulaciones concentradas para usar en contextos industriales; collares de pulgas o marcadores de oreja para animales de compañía domesticados y ganado; frascos o kit para administrar champú, sumergir o limpiar animales de compañía domesticados o ganado; 45 un frasco que contiene una formulación para uso humano como un champú o un gel corporal; tubos de plástico que contienen un aceite tópico para aplicar a un animal doméstico; y cajas con cebo para roedores o cajas con cebo dirigido a un huésped que contiene una composición plaguicida para matar ectoparásitos que infestan al animal huésped.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar características concretas de ciertas formas de realización. El alcance de la invención no debe limitarse a dichas características ejemplo.

Ejemplo 1

Aislamiento de ciertos compuestos del cedro amarillo de Alaska

Este ejemplo ilustra un procedimiento de aislamiento de sesquiterpenos de tipo ermoofilano plaguicidas del cedro amarillo de Alaska (*Chamaecyparis nootkatensis*), incluidos nootkatona, 13-hidroxi-valenceno y valenceno-11,12-epóxido.

Cedro de Alaska

Se recolectó un cedro de Alaska del área de la montaña Hungry en el drenaje del río Sol Duc en las pendientes occidentales de las montañas Olympic en el Parque Nacional Olympic. Un espécimen botánico (n° 188046) se deposita en el Oregon State University Herbarium. El duramen se separó de la corteza y la albura, y, a continuación, se trituró en un triturador hasta obtener trozos de 15x10 mm y se almacenaron a temperatura ambiente hasta su uso.

*Extracción de los aceites esenciales**Destilación por vapor*

5 La destilación por vapor de los trozos de duramen se llevó a cabo en un aparato estándar, en el que se efectuó la destilación por vapor de 1,5 kg de los trozos durante 6-12 horas, para dar 26 gramos de aceite esencial. El aceite se recuperó mediante extracción del destilado combinado de agua/aceite con éter dietílico. La solución de éter dietílico se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó en un evaporador rotatorio a presión reducida, lo que da lugar a un aceite amarillo. La nootkatina tendió a cristalizar en el condensador durante la destilación, de modo que periódicamente se usó éter dietílico para disolver estos cristales en la fracción de aceite. La nootkatina cristalizó del aceite del cedro de Alaska cuando se introdujo en el frigorífico. Estos cristales se recuperaron mediante decantación del aceite y recristalización de la nootkatina de la solución de aceite para dar material puro. El resto del aceite del cedro de Alaska que se usó en este estudio estaba sustancialmente libre de nootkatina, con únicamente rastros de nootkatina.

15 *Extracción con éter dietílico*

Se realizaron dos extracciones de 200 gramos de trozos pequeños del duramen del cedro de Alaska con 3 litros de éter dietílico durante 24 horas a temperatura ambiente, para asegurar la extracción completa del aceite. La solución éter combinada se filtró, secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó, para dar 2,2 gramos de un aceite.

20 *Aislamiento de compuestos**Aislamiento del aceite destilado con vapor*

25 Estos componentes de aceites esenciales se separaron y purificaron mediante cromatografía de columna tradicional. Al compactar una columna, la suspensión desgasificada del disolvente y el absorbente (Kieselgel 60 PF₂₅₄ gel de sílice, Alemania) se vertieron en una columna de vidrio con un diámetro y una altura determinados por el tamaño de la muestra. El disolvente se drenó hasta que su nivel estaba justo por encima de la parte superior del absorbente. El tapón de la columna se cerró y la columna quedó lista para usar.

30 El aceite destilado (62 gramos) se disolvió en 50 ml de hexano y se cromatografió sobre columna 60 de gel de sílice (7x45 cm) usando una mezcla de gradiente de disolventes de hexano y éter dietílico de 100% de hexano a 60:40 (hexano/éter dietílico, v/v). Con un recolector de fracciones Gilson FC-100 se recogieron alícuotas de 20 ml de eluyente y se monitorizó mediante TLC desarrollada con diclorometano. Las placas se visualizaron bajo luz UV y, posteriormente, se rociaron con solución de vainilla ácida, seguido por calentamiento. Las alícuotas de eluyente con el mismo componente comprobado mediante TLC se combinaron para formar una fracción. Tras la primera cromatografía del aceite destilado bruto (62 g) se obtuvieron siete fracciones mayoritarias: I (11,31 g), II (20,6 g), III (0,48 g), IV (18,03 g), V (3,45 g), VI (5,08 g), VII (1,13 g).

40 Mediante cromatografía de gases se encontró que la fracción I contenía principalmente valenceno y nootkatene y un rastro de metil carvacrol.

Mediante cromatografía de gases se comprobó que la fracción II era altamente pura en carvacrol.

45 Mediante comparación de su cromatograma con el del aceite bruto en la cromatografía de gases, la fracción III era una mezcla de componentes traza.

50 La fracción IV mostró dos manchas principales en una placa de TC desarrollada mediante diclorometano, una visible bajo luz UV y la otra únicamente después de rociarse solución de vainilla ácida, seguida de calentamiento. Sus valores de R_f fueron 0,29 y 0,42, respectivamente. Esta fracción se analizó mediante cromatografía de gases y se encontró que consistía en nootkatona (R_f 0,29) y un compuesto desconocido denominado "compuesto desconocido 1", R_f 0,42. Una parte de esta fracción (5 g) se volvió a cromatografiar dos veces sobre una columna Kieselgel (5x45 cm) con diclorometano como fase móvil y dio los dos compuestos puros, nootkatona (1,55 g) y el compuesto desconocido 1 (0,68 g). Como se muestra en la Fig. 1A, el compuesto desconocido 1 se identificó después como 13-hidroxi-valenceno.

55 La fracción V todavía era una mezcla, que contenía una pequeña cantidad de casi todos los componentes en el aceite bruto.

60 Se encontró que la fracción VI, comprobado mediante cromatografía de gases y TLC, contenía un componente principal (R_f 0,43 en hexano/acetato de etilo 70/30 v/v). Este compuesto desconocido 2 (8 mg) se obtuvo de una porción de esta fracción (30 mg) tras procedimientos de HPLC preparativa y, como se muestra en la Fig. 1A, más tarde se identificó como nootkatol.

65 La fracción VII contenía compuesto desconocido 2 (nootkatol) altamente puro, comprobado mediante cromatografía de gases.

En las Fig. 1A Y 1B se ilustra una representación básica de la separación de estas fracciones.

ES 2 310 567 T3

Aislamiento del extracto de éter dietílico

El extracto de éter dietílico (2,5 g) se cromatografía en una columna de gel de sílice (5 x 44 cm) con éter dietílico y diclorometano como sistema de disolvente en gradientes de 90:10 (diclorometano:éter dietílico, v/v) al 100% de éter dietílico. Véase la Fig. 1. Como fracción 2 se obtuvo otro compuesto desconocido, denominado “compuesto desconocido 3”. Como se muestra en la Fig. 1B, el compuesto desconocido 3 se identificó más tarde como valenceno-11,12-epóxido.

Datos espectroscópicos para los compuestos aislados

Eremofil-1(10),11-dien-13-ol. Aislado de la fracción IV de la extracción de aceite esencial bruto e inicialmente enumerado como “compuesto desconocido 1” pero después identificado como eremofil-1(10),11-dien-13-ol. Véase la Fig. 1A. Aceite de color amarillo claro. PM= 220. La EM de alta resolución reveló masa (220,18271) y fórmula ($C_{15}H_{24}O$). El $C_{15}H_{24}O$ requiere 220,18272. $[\alpha]_{589}^{20} +61,9$ (C 2,26 en cloroformo). Rf 0,42 (en diclorometano). EM (70 ev), m/z 220 ($[M^+]$ 100), 202(40), 189(81), 161 (77), 105(67), 91(65), 79(54). RMN ^{13}C (ppm): 154,5, 143,2, 120,8, 108,3, 65,7, 45,8, 41,3, 38,3, 37,1, 34,0, 33,1, 27,5, 26,3, 18,8, 16,0. RMN 1H (δ): 0,87 (3H, d, J= 6 Hz), 0,95(3H, s), 1,01 (1H, d, J= 12,6 Hz), 1,21 (1H, dd, J= 4,1, 13,3 Hz), 1,41 (3H, m), 1,59 (1H, m), 1,82 (1H, dm?), 1,93 (1H, m), 2,01 (2H, m), 2,09 (1H, ddd, J= 14,0, 4,16, 2,66 Hz), 2,31 (1H, tt, J= 12,7, 3,0 Hz), 4,12 (2H, s), 4,88 (1H, s), 5,02 (1H, s), 5,33 (1H, t, J= 2,4 Hz), 7,26, (1H, s).

Nootkatona. Aceite de color amarillo claro. PM= 218, $C_{15}H_{22}O$. $[\alpha]_{589}^{20} +152$ (1,51 en cloroformo). Rf 0,29 (en diclorometano). RMN ^{13}C (ppm): 199,7, 170,6, 149,0, 124,6, 109,2, 43,9, 42,0, 40,4, 40,3, 39,3, 33,0, 31,6, 20,8, 16,8, 14,8. RMN 1H (δ): 5,77 (1H, s), 4,74 (2H, d), 1,74 (3H, s), 1,13 (3H, s), 0,97 (3H, s).

Nootkatol. Aceite incoloro. PM=220. La EM de alta resolución reveló masa (220,18165) y fórmula ($C_{15}H_{24}O$). $C_{15}H_{24}O$ requiere 220,18272. $[\alpha]_{589}^{20} +41,3$ (C 1,52 en cloroformo). Rf 0,43 (en hexano/acetato de etilo), 0,4 (en hexano/éter dietílico 50:50 v/v), 0,74 (en diclorometano/éter dietílico 50:50 v/v). EM (70ev), m/z 220 ($[M^+]$ 100), 203(21), 187(4), 177 (60), 162(6), 138(13), 121(20), 107(21), 93(22), 81(16), 67(13), RMN ^{13}C (ppm): 150,6, 146,5, 124,7, 108,9, 68,4, 45,0, 41,2, 39,7, 38,6, 37,6, 33,3, 32,8, 21,2, 18,6, 15,8. RMN 1H (δ): 0,89 (3H, d, J= 6,9 Hz), 0,95 (1H, J=2,7 Hz?), 0,99 (3H, s), 1,20 (1H, dm, J= 4,3 Hz), 1,37 (1H, td, J= 12,4, 10,0 Hz), 1,51 (1H, m, J= 2,1), 1,71 (3H, s), 1,76 (1H, td, J= 2,0, 6,5 Hz), 1,79 (1H, dd, J= 2,0, 4,5), 1,85 (1H, dd, J= 12,6, 2,7 Hz), 2,1 (1H, ddd, J= 14,1, 4,2, 2,6 Hz), 2,25 (1H, tt, J= 12,4, 3,0 Hz), 2,33 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,68 (2H, m), 5,32 (1H, d, J= 1,6 Hz). Valenceno-11,12-epóxido. Aislado de la fracción 2 del extracto de éter dietílico e inicialmente enumerado como “compuesto desconocido 3”, pero más tarde identificado como Valenceno-11,12-epóxido.

Véase la Fig. 1B. Aceite amarillo oscuro. PM= 220. La EM de alta resolución reveló masa (220,18280) y fórmula ($C_{15}H_{24}O$). $C_{15}H_{24}O$ requiere 220,18272. $[\alpha]_{589}^{20} +58,5$ (C 1,17 en cloroformo). Rf 0,36 (en diclorometano/éter dietílico, 50:50 v/v). EM (70ev), m/z 220 ($[M^+]$ 85), 189(74), 178(6), 161(100), 135(41), 121(25), 107(38), 81(42), 75(44). RMN ^{13}C (ppm): 143,4, 120,5, 75,0, 69,0, 41,5, 40,4, 39,9, 38,1 32,9, 29,6, 27,6, 26,3, 20,4, 18,8, 16,1. RMN 1H (δ): 0,86 (1H, m), 0,89 (3H, d, J= 6,27 Hz), 0,93 (3H, s), 1,00(1H, dd, J= 4,7, 13,2 Hz), 1,07 (3H, s), 1,42 (3H, m), 1,71 (1H, ddd, J= 2,6, 4,7, 12,2 Hz), 1,84 (1H, tt, J=3,0, 12,6 Hz), 1,98 (3H, m), 2,07 (1H, ddd, J= 2,6, 4,2, 14,1 Hz), 2,27 (1H, m), 3,43 (1H, d, J= 10,14 Hz), 3,59 (1H, d, J=11,28 Hz), 5,32 (1H, t, J= 2,5 Hz).

Los experimentos de RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker Modelo AM 400 con el paquete de software XWINNMR, usando $CDCl_3$ como disolvente y TMS como patrón interno para los desplazamientos químicos proporcionados en ppm. Se efectuaron experimentos DEPT (Potenciación sin distorsión mediante transferencia de polarización) usando los pulsos de 135°C y 90°C. También se realizaron CPSY 1H - 1H , HSQC 1H - ^{13}C , HMBC, NOE en el instrumento de acuerdo con los procedimientos estándar descritos por Bruker. Se efectuó EI-EM con un espectrómetro de masas Kratos MS-50TC.

Se usó una cromatografía de gases (CG-17A Shimadzu, Japón) para controlar la composición de las fracciones e identificar los compuestos puros usando patrones estándar. El cromatógrafo de gases estaba provisto de un detector de ionización por llama (FID). La temperatura de la columna (30 m x 0,25 mm DB-5, 0,25 μ m, J&W Scientific) se programó de 100°C durante 1 minuto, después a 150°C a un ritmo de 5°C/min, después a 220°C a 3°C/min, y, por último, a 240°C a 5°C/min y se mantuvo a esa temperatura durante 2 minutos.

El análisis por CG-EM se llevó a cabo en un CG/EM HP 5972 para confirmar los compuestos previamente conocidos en el aceite del duramen de cedro de Alaska. Un microlitro de una solución 587 ng/ μ l del destilado se disuelto en hexano se inyectó en el inyector mantenido a 250°C. Se usó una columna de 30 m x 0,25 mm ED DB-5 y la temperatura se programó de 50°C inicialmente mantenida durante 5 minutos hasta 300°C finalmente a una velocidad de 5°C/min. La temperatura de la línea de transferencia fue de 280°C. La EM se realizó en modo de impacto de electrones con un potencial de ionización de 70 eV y se efectuó el barrido a 50-560 m/z .

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro digital (JASCO, MODELO DIP-370, Japón) con una lámpara de Na (589 nm) como fuente de luz. Como disolvente se usó cloroformo.

ES 2 310 567 T3

La cromatografía analítica de capa fina (TLC) se realizó en placas de aluminio prereducidas con Kieselgel 60 F₂₅₄ (EM, Alemania) para monitorizar el curso de la separación en columna y actuar para una guía preliminar para seleccionar la fase móvil para la separación en columna.

Los sistemas de disolvente usados para el análisis TLC fueron:

(1) Hexano:acetato de etilo (70:30 v/v)

(2) Diclorometano

(3) Hexano:éter dietílico (50:50 v/v)

Las manchas en las placas de TLC se visualizaron con luz UV y se rociaron con solución de vainillina ácida (1 g de vainillina, 50 ml de EtOH absoluto y 10 ml de HCl concentrado), seguido por calentamiento.

La HPLC preparativa se realizó en un sistema Waters Millipore Modelo 510 usando una columna de fase normal (Sílice-prep, 250 x 10 mm 10 µm, Phenomenex). Se usaron hexano desgasificado (A) y acetato de etilo (B) como fase móvil del gradiente, comenzando desde 15 hasta 30% de B en 20 min, a 40% de B en 30 min. El caudal total se mantuvo a 3,5 ml/min. Un detector de UV (Lambda-Max Modelo 481 LC espectrofotómetro, Waters Millipore) se conectó a la salida de la columna y funcionó a 254 nm y 0,01 AUFS. Al sistema se conectó un sistema de datos informático (Maxima 280) para monitorización y control. Las fracciones se recogieron de acuerdo con los picos mostrados en la pantalla.

Para la retirada del disolvente de las muestras a presión reducida se usó un rotavapor Buchi Modelo R-110 equipado con un baño de agua Buchi 461 usando una trompa de agua. La temperatura del agua en el baño se mantuvo a 30°C.

Todos los disolventes usados fueron de grado ACS y se re-distilaron antes de usar. Toda el agua también se destiló antes de usar.

Ejemplo 2

Propiedades plaguicidas de ciertos compuestos sobre garrapatas y pulgas

Las muestras de los compuestos que se indican más adelante se obtuvieron del Dr. Karchesy, co-inventor, y se sometieron a detección selectiva de actividades biocidas contra ninfas de *Ixodes scapularis*. En este ejemplo, Soluciones de acetona al 2% (p/vol) de los compuestos se aplicaron a las superficies internas de viales con tapón de fricción de 2 copas. Los viales y las tapas se trataron y después se dejaron secar durante un mínimo de 4 horas antes de introducir 10 ninfas en cada contenedor. Estos mismos viales se usaron para exponer a ninfas adicionales y garrapatas adultas *I. scapularis* y pulgas adultas *Xenopsylla cheopis* durante cinco semanas para observar la existencia de cualquier actividad residual. Los resultados de esta detección selectiva de actividad biocida se presentan en la tabla 5.

TABLA 5

Compuesto	Ninfas de <i>I. scapularis</i> (24 h)	Ninfas de <i>I. scapularis</i> (72 h)	Adultos de <i>I. scapularis</i> (4 sem)	Adultos de <i>X. cheopis</i> (5 sem)
Valenceno	10/10	0/5	0/5	0/5
Nootkatene	10/10	4/5	0/5	0/5
Nootkatona	10/10	5/5	5/5	5/5
Valenceno-11,12-epóxido	10/10	5/5	5/5	5/5
Nootkatina	1/10	0/5	0/5	0/5

Los números entre paréntesis se refieren a la duración del tratamiento e términos de horas(h) o semanas (sem). Los datos se presentan en términos de número muertos/número analizado. Para periodos de pruebas mayores de 24 horas, los viales tratados se dejaron reposar durante el periodo indicado después del secado (72 h, 4 sem o 5 sem) y cada grupo de artrópodos se añadió a los viales para las últimas 24 horas del periodo de prueba.

ES 2 310 567 T3

Estos bioensayos demuestran que cuatro de cinco compuestos tenían actividad biocida contra las garrapatas y las pulgas y que nootkatona y valenceno-11,12-epóxido eran los más eficaces y persistentes.

Ejemplo 3

Propiedades plaguicidas de ciertos compuestos sobre los mosquitos

Usando un procedimiento de bioensayos similar al presentado en el Ejemplo nº 3, se determinó que la susceptibilidad de adultos de *Aedes aegypti* a los cinco compuestos presentados en el ejemplo 2 a una exposición de 24 horas era de una mortalidad del 100%, excepto para nootkatina (mortalidad del 20%).

Ejemplo 4

Propiedades plaguicidas de nootkatol sobre ciertos artrópodos

Noorkatol se analizó usando el bioensayo similar al presentado en el ejemplo 2. Se determinó que la actividad biocida de nootkatol era esencialmente equivalente a la de nootkatene contra garrapatas, pulgas y mosquitos.

Ejemplo 5

Persistencia de la actividad biocida de los compuestos

Se determinó la persistencia de la actividad biocida para nootkatona y valenceno-11,12-epóxido usando los viales tratados con las soluciones al 2% del ejemplo 2. Este bioensayos empleó grupo de garrapatas, pulgas, formícidos y termitas usando un procedimiento similar al presentado en el ejemplo 2. Cada grupo de artrópodos presentó una mortalidad del 100% tras 24 horas de exposición en cada prueba hasta 10 semanas para ambas sustancias químicas. A las 11 semanas, la actividad biocida comenzó a disiparse por debajo del nivel de mortalidad del 100%.

Ejemplo 6

Comparación de muestras de nootkatona extraídas

Se compararon dos muestras de nootkatona con nootkatona aislada de cedro amarillo de Alaska usando el procedimiento presentado en el ejemplo 1. La primera muestra fue un extracto natural de nootkatona tomado de aceite de pomelo adquirido comercialmente. La segunda muestra fue una nootkatona producida de forma sintética adquirida comercialmente.

Ambas muestras se compararon con la nootkatona originada del cedro amarillo de Alaska en términos de sus actividades biocidas. Usando un procedimiento similar al presentado en el ejemplo 2, no se observaron diferencias discernibles entre las muestras de nootkatona en términos de su efecto biocida sobre garrapatas, pulgas y mosquitos.

Ejemplo 7

Eficacia de compuestos contra las garrapatas

Se establecieron las mortalidades relacionadas con las dosis basales de ninfas de *I. scapularis* para nootkatona y valenceno-11,12-epóxido usando el procedimiento descrito en Maupin G. O. y Piesman, J.J. Med. Entomol., 31:319-21 (1994).

En la Tabla 6 se presenta una comparación de la potencia relativa realizada con los datos publicados para carbarilo y permetrina (Maupin y Piesman, 1994) y el aceite esencial del cedro amarillo de Alaska (Panella y col., J. Med. Entomol. 34: 340-45 (1997)).

TABLA 6

Compuesto	DL ₅₀
Aceite esencial del cedro amarillo de Alaska	151,0 X 10 ⁻³
Nootkatona	4,2 X 10 ⁻³
13-hidroxi-valenceno	4,1 X 10 ⁻³
Carbarilo	7,2 X 10 ⁻³
Permetrina	3,0 X 10 ⁻³

ES 2 310 567 T3

Nootkatona y valenceno-12,12-epóxido se extrajeron del aceite esencial de cedro amarillo de Alaska. Ambos compuestos fueron aproximadamente 50 veces más potentes y aproximadamente un 98% más eficaz contra las ninfas de garrapatas que su fuente original, el aceite esencial de cedro amarillo de Alaska. Aunque se ha demostrado que la permetrina y el carbarilo presentan mayor eficacia que estos dos sesquiterpenos biocidas, esta potencia relativa no es absolutamente precisa, ya que las muestras de permetrina y de carbarilo eran de grado técnico (pureza >99%), mientras que los dos sesquiterpenos biocidas se extrajeron a un nivel de pureza del 90-95%.

Ejemplo 8

10 Eficacia de compuestos contra el mosquito

La susceptibilidad de los mosquitos al valenceno-11,12-epóxido se determinó usando un procedimiento similar al presentado en el ejemplo 2. *Culex p. pipiens* se trató con diluciones seriadas de valenceno-11,12-epóxido desde 0,125% a 0,0045%. Debido a la extrema sensibilidad de esta especie e la actividad biocida del valenceno-11,12-epóxido, no se pueden calcular la DL₅₀ correspondiente mediante análisis Probit. A la dosis más baja analizada, el índice de mortalidad todavía fue del 64%. Por tanto, la DL₅₀ para el compuesto 10 contra *C. pipiens* es $< 4,5 \times 10^{-3}$. Se obtuvieron resultados similares cuando se analizaron las actividades biocidas tanto de valenceno-11,12-epóxido como de nootkatona contra *Aedes aegypti*, lo que demostró que los mosquitos son bastante sensibles a estos compuestos. En la Tabla 7 se compara la eficacia del aceite esencial bruto del cedro amarillo de Alaska, nootkatona y valenceno-11,12-epóxido contra dos mosquitos, *A. aegypti* y *C. pipiens*.

TABLA 7

Compuesto	DL ₅₀ <i>A. aegypti</i>	DL ₅₀ <i>C. pipiens</i>
Aceite esencial del cedro amarillo de Alaska	32,0 X 10 ⁻³	61,0 X 10 ⁻³
Nootkatona	$< 4,5 \times 10^{-3}$	$< 4,5 \times 10^{-3}$
Valenceno -11,12-epóxido	$< 4,5 \times 10^{-3}$	$< 4,5 \times 10^{-3}$

Ejemplo 9

40 Eficacia de compuestos contra garrapatas, pulgas y mosquitos

Se analizaron las actividades plaguicidas de Valenceno -11,12-epóxido, valenceno-13-aldehído, nootkatona-1,10-epóxido y nootkatona-1,10-11,12-diepóxido contra garrapatas, pulgas y mosquitos.

45 Materiales y procedimientos

Extractos de plantas. Todos los compuestos se produjeron en el Laboratorio de Química Forestal en la Universidad Estatal de Oregón (Corvallis, OR) de una muestra de cedro amarillo de Alaska (*Chamaecyparis nootkatensis*) recolectada bajo un permiso especial de recolección del Servicio Forestal de Estados Unidos. Una muestra vegetal (nº 188046) se depositó en el Oregon State University Herbarium (Corvallis, OR).

Algunos compuestos analizados, carvacrol, nootkatina, nootkatene, valenceno, nootkatona, nootkatol y 13-hidroxi-valenceno, se aislaron a partir del aceite esencial destilado por vapor del duramen de cedro amarillo de Alaska (véase el Ejemplo 1). Del extracto de éter dietílico del duramen molido se aisló valenceno-11,12-epóxido. Véase Xiong, Y., *Essential oil components of Alaska cedar heartwood* (Masters Thesis, Oregon State University, Corvallis, OR, 2001). Se preparó valenceno-13-aldehído mediante oxidación de valenceno con SeO₂. se prepararon nootkatona-1,10-epóxido y nootkatona-1,10-11,12-diepóxido a partir de nootkatona con H₂O₂, y nootkatona-11,12-epóxido se preparó usando ácido m-cloroperbenzoico. Las muestras comerciales de nootkatona para comparación se obtuvieron de Bedouian Research, Inc., Danbury, CT (semisintético cristalino) y Frutarom, Inc. N.J. (de aceite de pomelo). Como se muestra en la tabla 8, a cada compuesto se asignó un identificador numérico para este ejemplo (los identificadores para los compuestos usados en este ejemplo pueden ser diferentes de los identificadores usados en otro punto en esta solicitud tal y como se ha especificado en la Tabla 1 expuesta anteriormente). Los compuestos identificados por un asterisco, números 1, 2 y 3, no mostraron actividad plaguicida tras 24 horas de exposición.

ES 2 310 567 T3

TABLA 8

Nombres de compuestos, identificadores numéricos y fuente de compuestos

Número	Nombre del compuesto	Fuente
1	3-Careno*	Cedro amarillo de Alaska,
2	Terpinen-4-ol*	Cedro amarillo de Alaska,
3	Metil carvacrol*	Cedro amarillo de Alaska,
4	Carvacrol	Cedro amarillo de Alaska,
5	Valenceno	Cedro amarillo de Alaska,
6	Nootkatene	Cedro amarillo de Alaska,
7	Nootkatona, cristalina	Cedro amarillo de Alaska,
8	Nootkatona	Aceite de pomelo
9	Nootkatona	Sintético
10	13-hidroxi-valenceno	Cedro amarillo de Alaska,
11	Nootkatina	Cedro amarillo de Alaska,
12	Nootkatol	Cedro amarillo de Alaska,
13	Valenceno-11,12-epóxido	Cedro amarillo de Alaska,
15	Valenceno-13-aldehído	Valenceno
16	Nootkatona-11,12-epóxido	Nootkatona
17	Nootkatona-1,10-epóxido	Nootkatona
18	Nootkatona-1,10-11,12-diepóxido	Nootkatona

Colonias de garrapatas. En todos los ensayos se usaron ninfas de garrapatas *I. scapularis* (de 8-12 semanas de edad) y se obtuvieron de la descendencia F1 de garrapatas adultas de *I. scapularis* obtenidas en Bridgeport, CT. En esta localización no se usó ningún plaguicida conocido. Las garrapatas se mantuvieron a 21°C, HR 90% y recibieron un ciclo de 16:8 h (luz:oscuridad) tal y como se describe en Piesman, J., J. Med. Entomol: 30:199-203 (1993).

Colonias de pulgas. Pulgas adultas *X. cheopis* (1-3 semanas de edad) se obtuvieron de una colonia fundada hace más de ocho años usando adultos recibidos de Tom Schwan, Rocky Mountain Laboratories, Hamilton, MT. El área de la que se obtuvieron estas pulgas adultas originales, y la colonia resultante, no tienen antecedentes conocidos de exposición a plaguicidas. Las colonias se mantuvieron en frascos de vidrio que contienen una proporción de 4:1:1:1 de serrín, sangre de carne desecada, leche en polvo y pienso en polvo para ratones y se mantuvieron a 23°C, HR 85% y recibieron un ciclo de 24 h de oscuridad.

Colonias de mosquitos. Se obtuvieron mosquitos adultos *Aedes aegypti* de una colonia existente en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), División de enfermedades infecciosas transmitidas por vectores (DVBID), Fort Collins, CO. Esta colonia se ha mantenido durante más de quince años sin antecedentes conocidos de exposición a plaguicidas. Los mosquitos se criaron a 28°C, HR de 85% y un ciclo de 14:10 h (luz:oscuridad). Las larvas crecieron en agua desionizada y se alimentaron *ad libitum* con solución en polvo de hígado molido. Se retiraron cuatro instar y se colocaron en jaulas de emergencia y los adultos se alimentaron con solución de sacarosa al 2% hasta su análisis. Los adultos se expusieron a los productos de análisis a los 4-7 días después de la emergencia.

Bioensayos con garrapatas y pulgas. Las concentraciones de los compuestos se prepararon mediante diluciones seriadas al doble de una solución al 0,5% (p:vol) de los extractos en acetona. La toxicidad aproximada de los compuestos individuales se determinó con un total de 8 dosis variables de 0,002% a 0,25%. Los 13 compuestos se analizaron por duplicado con compuestos más activos duplicados una vez. Un control tratado únicamente con acetona se analizó con cada serie. La susceptibilidad de las garrapatas y las pulgas se evaluó usando un procedimiento modificado con pipeta desechable. Véase Barnard, D. R. y col., J. Econ. Entomol. 74: 466-69 (1981).

En todas las pruebas se usaron grupos de 10 ninfas de *I. scapularis* y pulgas *X. cheopis*, lo que tuvo como resultado un total de 5.240 ninfas y 4.860 pulgas expuestas a los compuestos. La superficie interna de los viales con tapón de fricción de 2 copas se trató con la solución de compuesto/acetona o sólo con acetona como control, y se dejaron secar al aire durante la noche. En el tapón de plástico se realizaron de tres a cuatro orificios para permitir el intercambio de aire. A continuación, las ninfas de garrapatas y las pulgas adultas se introdujeron directamente en los viales usando pinzas. Los viales que contienen las garrapatas o las pulgas se introdujeron en desecadores durante 24 h a 21°C y a HR 90%. La morbilidad y la mortalidad se registraron 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la exposición inicial.

Después de 24 horas, las garrapatas se consideraron vivas si exhibían un comportamiento normal al respirar o estimuladas físicamente con espigas de madera. Para cada punto de tiempo, si las garrapatas eran incapaces de moverse, mantener una postura normal, coordinar las extremidades, mantenerse derechas o cualquier signo de vida, se consideraron moribundas o muertas. Los resultados de las pruebas en las que murió más del 10% de la población control se desecharon y se repitió la prueba.

Se determinaron las eficacias de los compuestos individuales mediante el cálculo de la concentración letal al 50% (CL₅₀) y al 90% (CL₉₀) p:vol mediante análisis probit usando el software LdP Line (derechos de reproducción 2000 por Ehab Mostafa Bakr), disponible mediante Internet.

Bioensayo con mosquitos. Mosquitos adultos se analizaron usando el procedimiento de bioensayos de frascos de Brogden, W. G. y McAllister, J. C., J. Am. Mosq. Control Assoc. 14: 159-64 (1998), con pequeñas modificaciones. Se realizaron diluciones seriadas al doble de extractos de productos naturales para un total de 8 concentraciones variables de 0,002% a 0,25% en 1,5 ml de acetona. Se añadieron diluciones individuales a frascos de vidrio Wheaton de 250 ml y se taparon. Los frascos se manipularon para recubrir uniformemente todas las superficies internas. Se retiraron las tapas y los frascos se dejaron secar al aire durante la noche. Una vez que los frascos se secaron completamente, se aspiraron 10-50 mosquitos adultos en los frascos. Los mosquitos se mantuvieron en los frascos durante 24 h a 23°C y una HR del 85%. La morbilidad y la mortalidad se registraron a 15, 30, 45 y 60 minutos y a intervalos de 24 horas. Un frasco para cada duplicado se trató con acetona únicamente y sirvió como control. Los datos de mortalidad relacionados con la dosis se evaluaron con análisis probit, usando el software LdP Line, para determinar los valores de CL₅₀ y CL₉₀.

Actividad residual. Para determinar la persistencia de la actividad plaguicida de los compuestos, viales con tapón de fricción de 2 copas y frascos de vidrio Wheaton de 250 ml se trataron usando la misma serie de diluciones que se ha descrito antes. Los viales y frascos tratados, menos las especies problema del vector, se mantuvieron a 21°C con la capacidad de intercambiar aire para tener lugar (3-4 orificios en las tapas de viales de 2 copas y tapas de frascos Wheaton sueltas). El día 7 después del tratamiento, los viales de 2 copas se cargaron con 10 garrapatas o 10 pulgas y frascos Wheaton con 10-50 mosquitos y se mantuvieron como se ha descrito anteriormente. Los datos sobre morbilidad y mortalidad para cada sujeto de prueba se registraron usando los mismos puntos de tiempo. Todos los extractos que mostraron actividad acaricida/insecticida se volvieron a analizar a las 2 y 4 semanas del tratamiento. Los datos de mortalidad relacionados con la dosis se evaluaron usando análisis probit mediante el software LdP Line.

Resultados

La susceptibilidad de las ninfas de *I. scapularis*, adultos de *X. cheopis* y adultos de *Ae. aegypti* se presentan en las tablas 9-11 más adelante. se encontró que los terpenos, compuestos 1-3, eran ineficaces contra los tres artrópodos en las detecciones selectivas iniciales y, por tanto, no se analizaron más. El cuarto terpeno, carvacrol (Compuesto 4), exhibió una significativa actividad biológica contra garrapatas, pulgas y mosquitos, con valores de CL_{50} de 0,0068, 0,0059 y 0,0051, respectivamente.

Los compuestos 5-12 son sesquiterpenos de tipo eremofilano. El compuesto 5, valenceno, fue eficaz sólo contra mosquitos y mostró una CL_{50} de 0,015. Nootkatene, compuesto 6, fue eficaz contra las tres especies de plaga, y mostró valores de CL_{50} de 0,011 para garrapatas, 0,017 para pulgas y 0,027 para mosquitos tras 24 horas. Este compuesto no mostró ninguna actividad residual después de una semana. Las 3 preparaciones de nootkatona y 13-hidroxi-valenceno mostraron la mayor actividad en términos de CL_{50} y CL_{90} de los sesquiterpenos de tipo eremofilano. El compuesto 7, nootkatona de cedro amarillo de Alaska, fue más eficaz contra las ninfas de *I. scapularis*, con un valor de CL_{50} observado de 0,0029. *X. cheopis* adultas fueron más susceptibles al extracto natural de pomelo de nootkatona (compuesto 8), con un valor de CL_{50} de 0,0029. Por último, se probó que el compuesto 10 (13-hidroxi-valenceno) era el más tóxico para mosquitos adultos (CL_{50} de 0,0034).

Aunque se observaron ligeras diferencias en la susceptibilidad a los compuestos 7-10, dependiendo de la especie de vector, en general los valores de CL_{50} y CL_{90} no diferían significativamente. De los últimos dos compuestos analizados en el sistema de anillo sesquiterpeno de tipo eremofilano (compuestos 11 y 12), Sólo el compuesto 12 (nootkatol) exhibió actividad biológica contra las tres especies. Los valores de CL_{50} fueron ligeramente mayores para las garrapatas ($CL_{50} = 0,023$) y las pulgas ($CL_{50} = 0,024$), pero comparables a nootkatona contra los mosquitos ($CL_{50} = 0,004$).

Los cinco compuestos restantes (compuestos 13 y 15-18) son derivados de nootkatona y valenceno. Véase la Tabla 8. El compuesto 13, un epóxido, mostró alguna actividad únicamente contra mosquitos ($CL_{50} = 0,295$). Los compuestos 17 y 18 (nootkatona-1,10-epóxido y nootkatona diepóxido) presentaron la mayor actividad contra pulgas ($CL_{50} = 0,017$ para el compuesto 17 y $CL_{50} = 0,064$ para el compuesto 18) y garrapatas ($CL_{50} = 0,02$ para el compuesto 17 y $CL_{50} = 0,061$ para el compuesto 18). El valenceno-13-aldehído (compuesto 15) demostró valores de CL_{50} y CL_{90} equivalentes a los de nootkatona y 13-hidroxi-valenceno (compuesto 10): $CL_{50} = 0,0059$ contra garrapatas, $CL_{50} = 0,0049$ contra pulgas y $CL_{50} = 0,0024$ contra mosquitos.

Los compuestos se analizaron para determinar la actividad residual en función de los resultados obtenidos para sus actividades en 24 horas. Se analizaron un total de seis compuestos, cinco de los cuales mostraron actividad residual durante al menos cuatro semanas, como se muestra en las Tablas 12-14. El compuesto 6 era casi inactivo más allá de la semana posterior al tratamiento y, por tanto, no se siguió analizando.

Los compuestos 7, 8, 9, 10 y 15 mostraron una actividad biológica considerable a lo largo del periodo de tiempo de cuatro semanas. Aunque la actividad residual del compuesto 7 contra ninfas de *I. scapularis* permaneció prácticamente invariable a lo largo de todo el estudio, los compuestos 8 y 9 produjeron los valores de CL_{50} menores en general (Tabla 12). El compuesto 10 siguió siendo eficaz contra garrapatas a las cuatro semanas, aunque se observó una disminución de la actividad en comparación con observaciones anteriores.

Los cinco compuestos permanecieron activos contra pulgas a lo largo del periodo de cuatro semanas, y el compuesto 7 produjo los menores valores de CL_{50} (Tabla 13). También se observó actividad residual mensurable en mosquitos para los 5 compuestos. Es interesante el hecho de que la eficacia de los compuestos 7 y 10 aumentó durante el periodo de 4 semanas (demostrado por valores CL_{50} decrecientes), mientras que la actividad disminuyó para los compuestos 8 y 9 (Tabla 14). El compuesto 7 presentó los menores valores de CL_{50} después de 4 semanas contra garrapatas ($CL_{50} = 0,026$) y pulgas ($CL_{50} = 0,031$).

Estos resultados de mortalidad relacionada con la dosis indican que estos compuestos, como nootkatona, carvacrol, 13-hidroxi-valenceno y valenceno-13-aldehído, funcionan como eficaces agentes para combatir plagas y plaguicidas. Estos compuestos tienen la capacidad de derribar insectos rápidamente y mantener un nivel de actividad comparable durante varias semanas.

Estos compuestos individuales aislados del aceite de cedro amarillo de Alaska son agentes para combatir plagas más eficaces que el propio aceite bruto, según los valores de CL_{50} observados para el aceite bruto contra garrapatas ($CL_{50} = 0,151$), mosquitos ($CL_{50} = 0,032$) y pulgas ($CL_{50} = 0,337$). Estos valores son varias veces superiores a los observados para nootkatona, carvacrol, 13-hidroxi-valenceno y valenceno-13-aldehído.

Además, la actividad residual del aceite bruto disminuyó rápidamente después del tratamiento inicial y fue indetectable tras 21 días contra ninfas de *I. scapularis*, lo que indica que los compuestos individuales obtenidos del aceite bruto, y los compuestos derivados, son más estables y menos volátiles que el aceite bruto.

Los procedimientos usados en estos ejemplos son representativos de los tipos de aplicaciones para fuera del contexto de un laboratorio. En la mayoría de estas aplicaciones, la plaga entraría en contacto directamente con los compuestos, como lo hacen en los frascos y viales, en lugar de ingerir el compuesto como suplemento alimentario, lo que repite las condiciones existentes en campo. Por ejemplo, el compuesto o composición podría aplicarse a las paredes

ES 2 310 567 T3

de viviendas o piscinas de agua estancada para combatir los mosquitos, o se aplicaría a la vegetación o animales domésticos para combatir las garrapatas y las pulgas.

TABLA 9

Respuesta de ninfas de I. scapularis tras 24 h de exposición

(IC del 95% entre paréntesis; los valores de CL50 y CL90 se expresan en términos de porcentaje de concentración, p:vol)

Compuesto	CL ₅₀	CL ₉₀	Pendiente
4	0,0068 (0,0054-0,0084)	0,014 (0,011-0,022)	3,906
5	0,598	44,837	0,684
6	0,011 (0,0086-0,014)	0,06 (0,043-0,098)	1,763
7	0,0029 (0,0025-0,0034)	0,0055 (0,0046-0,0073)	4,708
8	0,0061 (0,005-0,0072)	0,015 (0,012-0,021)	3,211
9	0,0033 (0,0027-0,004)	0,0087 (0,0069-0,012)	3,061
10	0,0051 (0,0041-0,0062)	0,016 (0,013-0,023)	2,562
11	NE	NE	NE
12	0,023 (0,017-0,03)	0,059 (0,042-0,116)	3,069
13	21,219	3713,114	0,571
15	0,0059 (0,0044-0,0076)	0,017 (0,012-0,029)	2,755
16	NE	NE	NE
17	0,2 (0,015-0,026)	0,055 (0,04-0,092)	2,883
18	0,061 (0,045-0,094)	0,245 (0,142-0,756)	2,131
NE= No eficaz a las concentraciones analizadas			

ES 2 310 567 T3

TABLA 10

Respuesta de adultos de X. cheopis tras 24 h de exposición

(IC del 95% entre paréntesis; los valores de CL50 y CL90 se expresan en términos de porcentaje de concentración, p:vol)

Compuesto	CL ₅₀	CL ₉₀	Pendiente
4	0,0059 (0,0047-0,0075)	0,014 ((0,011-0,023)	3,413
5	0,041 (0,034-0,049)	0,063 (0,052-0,093)	6,925
6	0,017 (0,012-0,024)	0,075 (0,049-0,151)	2,022
7	0,0083 (0,0064-0,01)	0,019 (0,015-0,031)	3,527
8	0,0029 (0,002-0,0038)	0,008 (0,0059-0,014)	2,949
9	0,0066 (0,0046-0,0086)	0,018 (0,013-0,032)	2,9
10	0,0083 (0,0064-0,011)	0,021 (0,016-0,035)	3,143
11	NE	NE	NE
12	0,024 (0,018-0,034)	0,1 (0,065-0,196)	2,101
13	NE	NE	NE
15	0,0049 (0,0039-0,0058)	0,0085 (0,0071-0,011)	5,366
16	NE	NE	NE
17	0,017 (0,0112-0,022)	0,059 (0,041-0,108)	2,326
18	0,064 (0,044-0,101)	0,484 (0,284-1,609)	1,455
NE= No eficaz a las concentraciones analizadas			

ES 2 310 567 T3

TABLA 11

Respuesta de Ae. aegypti tras 24 h de exposición

(IC del 95% entre paréntesis; los valores de CL50 y CL90 se expresan en términos de porcentaje de concentración, p:vol)

Compuesto	CL ₅₀	CL ₉₀	Pendiente
4	0,0051	0,014	2,908
5	0,015 (0,008-0,029)	0,037 (0,031-0,162)	3,199
6	0,027	0,059	3,696
7	0,0057	0,0092	6,22
8	0,0046 (0,004-0,0053)	0,0087 (0,0072-0,011)	4,635
9	0,0075	0,021	2,845
10	0,0034 (0,0024-0,0045)	0,014 (0,01-0,023)	2,094
11	0,852	7,869	1,327
12	0,004 (0,0032-0,0048)	0,01 (0,008-0,014)	3,201
13	0,295 (0,21-0,522)	1,911 (0,922-7,257)	1,581
15	0,0024	0,0034	8,714
16	NE	NE	NE
17	0,223 (0,158-0,402)	2,001 (0,873-10,537)	1,346
18	0,059	0,114	4,472
NE= No eficaz a las concentraciones analizadas			

ES 2 310 567 T3

TABLA 12

Actividad residual contra ninfas de Ixodes scapularis a 1, 2 y 4 semanas

(IC del 95% entre paréntesis; los valores de CL50 y CL90 se expresan en términos de porcentaje de concentración, p:vol)

Compuestos	Semanas	CL ₅₀	CL ₉₀	Pendiente
6	1	2,062		
6	2	NE	NE	NE
6	4	NE	NE	NE
7	1	0,023	0,13	1,682
7	2	0,026 (0,018-0,039)	0,168 (0,094-0,448)	1,586
7	4	0,026 (0,018-0,039)	0,164 (0,093-0,429)	1,609
8	1	0,025	0,071	2,871
8	2	0,019 (0,014-0,024)	0,056 (0,04-0,094)	2,727
8	4	0,25	0,71	2,871
9	1	0,0084 (0,005-0,013)	0,08 (0,045-0,22)	1,304
9	2	0,0089 (0,0068-0,012)	0,027 (0,02-0,045)	2,649
10	1	0,0071 (0,0055-0,0091)	0,019 (0,014-0,031)	3,005
10	2	0,0083 (0,0057-0,011)	0,044 (0,029-0,081)	1,781
10	4	0,031	0,303	1,285
15	1	0,026 (0,02-0,033)	0,072 (0,052-0,121)	2,859
NE= No eficaz a las concentraciones analizadas				

ES 2 310 567 T3

TABLA 13

Actividad residual contra ninfas adultos de Xenopsylla cheopis a 1, 2 y 4 semanas

(IC del 95% entre paréntesis; los valores de CL50 y CL90 se expresan en términos de porcentaje de concentración, p:vol)

Compuesto	Semanas	CL ₅₀	CL ₉₀	Pendiente
6	1	NE	NE	NE
7	1	0,016 (0,012-0,02)	0,05 (0,036-0,081)	2,546
7	2	0,031	0,134	2,033
8	1	0,02 (0,016-0,026)	0,053 (0,04-0,082)	3,107
8	2	0,018 (0,013-0,024)	0,081 (0,054-0,156)	1,931
8	4	0,035 (0,026-0,051)	0,161 (0,098-0,387)	1,95
9	1	0,043	0,259	1,633
9	2	0,027	0,085	2,571
9	4	0,43 (0,034-0,056)	0,111 (0,08-0,193)	3,135
10	1	0,03 (0,022-0,041)	0,113 (0,074-0,226)	2,218
10	2	0,039 (0,029-0,053)	0,131 (0,087-0,268)	2,442
15	1	0,059	0,148	3,211
NE= No eficaz a las concentraciones analizadas				

ES 2 310 567 T3

TABLA 14

Actividad residual contra ninfas adultos de Aedes aegypti a 1, 2 y 4 semanas

(IC del 95% entre paréntesis; los valores de CL50 y CL90 se expresan en términos de porcentaje de concentración, p:vol)

Compuesto	Semanas	CL ₅₀	CL ₉₀	Pendiente
6	1	0,132 (0,096-0,236)	0,659 (0,329-2,855)	1,833
6	2	NE	NE	NE
6	4	NE	NE	NE
7	1	0,02 (0,014-0,029)	0,054 (0,041-0,105)	3,043
7	2	0,019 (0,016-0,022)	0,046 (0,037-0,061)	3,342
7	4	0,013 (0,011-0,015)	0,038 (0,031-0,051)	2,698
8	1	0,0065	0,014	3,858
8	2	0,0067 (0,0058-0,0076)	0,012 (0,01-0,015)	4,953
8	4	0,02	0,29	7,772
9	1	0,0089 (0,0077-0,01)	0,018 (0,015-0,023)	4,336
9	2	0,0042 (0,0036-0,0049)	0,0088 (0,0074-0,011)	4,014
9	4	0,018	0,036	4,169
10	1	0,024 (0,02-0,028)	0,058 (0,046-0,081)	3,286
10	2	0,014 (0,012-0,016)	0,021 (0,019-0,027)	6,932
10	4	0,013 (0,0089-0,017)	0,04 (0,029-0,074)	2,645
15	1	0,01 (0,0095-0,013)	0,027 (0,022-0,037)	3,392
15	2	0,014 (0,0074-0,025)	0,037 (0,029-0,127)	3,136

NE= No eficaz a las concentraciones analizadas

ES 2 310 567 T3

Ejemplo 10

Composiciones aceptables en términos de plaguicida

Se describen composiciones adecuadas para usos plaguicidas, incluidas formulaciones sólidas, líquidas y gaseosas.

Polvos

	Componente	Cantidad (en peso)
Polvo A	13-hidroxi-valenceno	2%
	Sílice altamente dispersa	1%
	Talco	97%
Polvo B	Valenceno-11,12-epóxido	1%
	Sílice altamente dispersa	1%
	Talco	94%
Polvo C	Valenceno-13-aldehído	1%
	Valenceno-11,12-epóxido	1%
	Sulfato sódico	98%

Polvos listos para usar se pueden obtener mediante mezcla íntima de los vehículos con los ingredientes activos.

Concentrado emulsionable

Componente	Cantidad (en peso)
Nootkatona-1,10-epóxido	2%
Polietoxilato de octilfenol	3%
Dodecibencenosulfonato cálcico	3%
Aceite de ricino polietoxilado	2%
ciclohexanona	35%
Mezcla de xileno	55%

A partir de este concentrado se puede preparar una emulsión de una concentración deseada mediante dilución con agua.

Gránulos de extrusión

Componente	Cantidad (en peso)
13-hidroxi-valenceno	10%
Ligninsulfonato sódico	2%
Carboximetilcelulosa	1%
Caolín	87%

ES 2 310 567 T3

El ingrediente activo se mezcla con los aditivos, la mezcla se muele, se añade agua a la mezcla y, a continuación, la mezcla se extruye, granula y, posteriormente, se seca.

5 Ejemplo 11

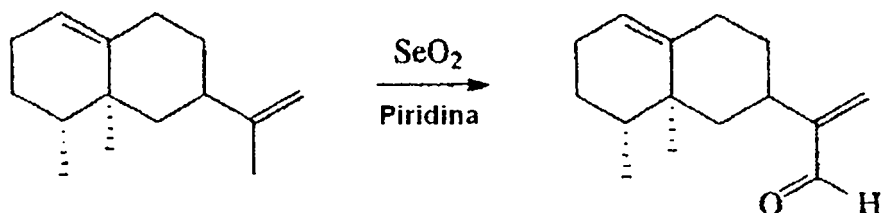
Producción del compuesto 15 (valenceno-13-aldehído)

El valenceno-13-aldehído se produjo mediante la reacción:

10

15

20



25

usando el procedimiento siguiente: un gramo (4,89 mmol) de valenceno se disolvió en 10 ml de piridina seca. La solución se agitó y a la reacción se añadió 1 g (9,01 mmol) de SeO_2 . La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas hasta que el sólido amarillo pasó a negro. La mezcla se filtró para eliminar el polvo de selenio. La solución marrón se pasó a través de gel de sílice- Na_2CO_3 1:1, y el embudo se lavó con éter. La piridina se eliminó mediante destilación al vacío y el aceite restante se analizó mediante cromatografía a través de gel de sílice- Na_2CO_3 1:1 con hexano como eluyente, recuperando la fracción más polar ($R_f = 0,2$ en hexano). Tras la evaporación del disolvente se obtuvo un aceite amarillo (0,125 g, 11,59%) y se mostró sólo un producto de pureza elevada.

30

Ejemplo 12

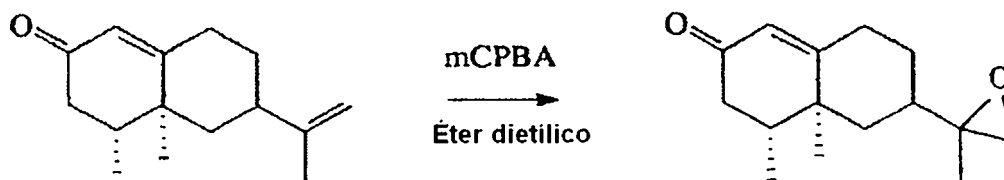
Producción del compuesto 16 (nootkatona-11,12-epóxido)

35

Este ejemplo no forma parte de la invención pero proporciona útil información básica para entender la invención. El nootkatona-11,12-epóxido se produjo mediante la reacción:

40

45



50

usando el procedimiento siguiente: cuatro gramos de nootkatona (18,32 mmol) se disolvieron en 30 ml de éter dietílico y se añadieron con agitación 3,79 g (18,32 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA 80%). Tras dos horas se añadió un exceso de un mol (3,79 g) de mCPBA 80%. La solución se agitó durante dos horas más, después se añadieron 30 ml de agua fría y 30 ml de solución saturada de NaHCO_3 para detener la reacción. La mezcla se vertió a través de un embudo separador para separar la capa orgánica. La capa de agua restante se lavó dos veces con éter dietílico (30 ml) y se unió a la primera. La capa orgánica que contenía el éter dietílico y el producto se secó con sulfato sódico anhidro y el éter se eliminó con rotavapor mediante flujo de nitrógeno, lo que dio 2,5 g (rendimiento del 58%) del producto en forma de un aceite coalescente de color amarillo claro que, en última instancia, cristalizó ($r_f = 0,24$ en hexano-éter dietílico 1:1).

55

60

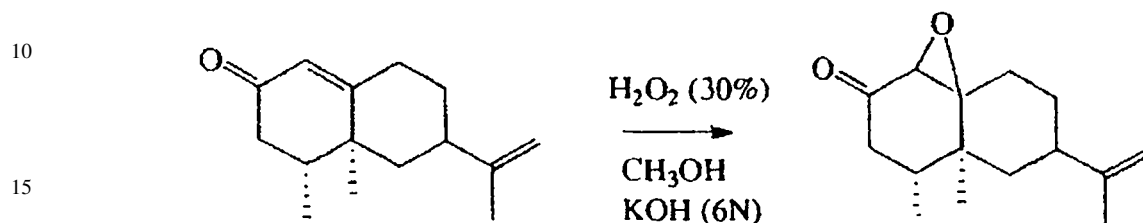
Mediante análisis de RMN, el principal producto de epóxido mostró una pureza elevada (> 90%). No obstante, algunos esfuerzos para purificar el compuesto mediante cromatografía en gel de sílice-carbonato sódico dio una mezcla de productos abiertos, probablemente dioles. Algunos cristales del producto puro se obtuvieron pasando una pequeña cantidad del epóxido bruto a través de una columna de Na_2CO_3 -gel de sílice (7:3), lo que dio cristales blancos que fundieron a 35,2-35,7°C.

65

Ejemplo 13

Producción del compuesto 17 (nootkatona-1,10-epóxido)

- 5 Este ejemplo no forma parte de la invención pero proporciona útil información básica para entender la invención. El nootkatona-1,10-epóxido se produjo mediante la reacción:

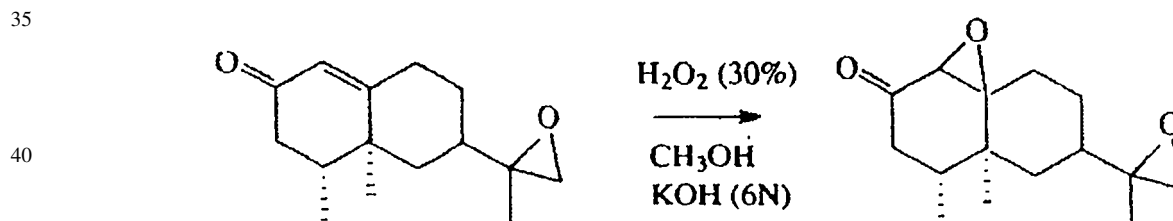


- 20 usando el procedimiento siguiente: cinco gramos de nootkatona (22,29 mmol) se disolvieron en 30 ml de metanol, la solución se enfrió hasta 10°C en agitación, después se añadieron 5,67 g (133,74 mmol, 15,56 ml) de H_2O_2 (30%). Cuando terminó la adición, gota a gota se añadieron 10 ml de KOH 6N durante un periodo de 20 minutos, tomando precauciones para que la temperatura no superara los 10°C. Tras la adición de KOH , la mezcla se agitó durante 3 horas a 25°C, el metanol se evaporó en un rotavapor y el producto se extrajo de la solución de agua con éter dietílico (3 X 20 ml). La solución orgánica con el producto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el éter se eliminó completamente mediante evaporación para dar 2,97 g (rendimiento 44,4%) de un aceite incoloro (rf= 0,44 en hexano-acetona 9:1), el análisis RMN del producto mostró una pureza elevada.
- 25

Ejemplo 14

- 30 *Producción del compuesto 18 (nootkatona-1,10-11,12-diepóxido)*

Nootkatona-1,10-11,12-diepóxido se produjo mediante la reacción:



- 45 usando el procedimiento siguiente: 1,7 g (7,26 mmol) del epóxido se disolvieron en 50 ml de metanol anhidro, la solución se enfrió hasta 10°C, después gota a gota se añadieron 2,5 ml (0,75 g, 22,06 mmol) en agitación durante un periodo de 20 minutos, tomando precauciones para que la temperatura superara los 10°C. Tras la adición de KOH , la mezcla se agitó durante 3 horas, después se inactivó con 30 ml de agua fría. El metanol se eliminó en un rotavapor y la solución de agua se extrajo con éter dietílico (3 X 20 ml). La solución etérea que contenía el producto se evaporó mediante rotavapor o mediante flujo de nitrógeno, y dio 0,735 g (40,5%) del diepóxido en forma de un semisólido de color blanco (rf= 0,50 en hexano-acetona 1:1). El análisis de RMN ^{13}C del producto mostró una mezcla de diaestereoisómeros con pureza elevada.
- 50

- 55 Habiendo ilustrado y descrito los principios de la invención mediante varias formas de realización, debe ser evidente que dichas formas de realización se pueden modificar en disposición y detalle sin desviarse de los principios de la invención. Por tanto, la invención, tal y como se reivindica, incluye todas estas formas de realización y variaciones de las mismas, y su equivalencia, como entra dentro del espíritu verdadero y el alcance de las reivindicaciones que se indican más adelante.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 13-hidroxi-valenceno, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido.

2. Una composición, que comprende una cantidad eficaz en términos de plaguicida de un compuesto de la reivindicación 1 o nootkatol, epinootkatol o nootkatene.

3. Una composición de la reivindicación 2, que comprende una cantidad eficaz en términos de plaguicida de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, que además comprende un segundo compuesto plaguicida.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el segundo compuesto plaguicida es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o valenceno, nootkatona, nootkatol o nootkatene.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el segundo compuesto plaguicida es valenceno, nootkatona, nootkatol, epinootkatol, nootkatene, 13-hidroxi-valenceno, valenceno-11,12-epóxido, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido.

7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la que la combinación de los compuestos plaguicidas demuestra un efecto sinérgico.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, que además comprende un vehículo, aditivo o adyuvante aceptable en términos de plaguicida.

9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en la que la concentración del compuesto en la composición es inferior a aproximadamente el 50% en peso.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la concentración es inferior a aproximadamente el 10% en peso.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la concentración es inferior a aproximadamente el 1% en peso.

12. Un artículo de fabricación, que comprende, envasados juntos:

un recipiente que contiene un compuesto, o un dispositivo que comprende el compuesto; e

instrucciones para usar el compuesto o dispositivo para combatir un artrópodo, siendo el compuesto un compuesto de la reivindicación 1 o nootkatol, epinootkatol o nootkatene.

13. Un artículo de fabricación de acuerdo con la reivindicación 12, en el que combatir el artrópodo consiste en matar al artrópodo.

14. Un artículo de fabricación de acuerdo con la reivindicación 12, en el que combatir el artrópodo comprende repeler al artrópodo.

15. Un artículo de fabricación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el artrópodo es *Ixodes scapularis* (garrapata del ciervo), *Aedes aegypti* (mosquito), *Xenopsylla cheopis* (pulga de la rata), *Homalodisca coagulata* (cigarra de alas cristalinas) o *Culex pithiens* (mosquito).

16. Un procedimiento para combatir un artrópodo, que comprende poner en contacto un artrópodo con una cantidad eficaz en términos de plaguicida de un compuesto de la reivindicación 1 o nootkatol, epinootkatol o nootkatene, con la condición de que el procedimiento no sea un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el artrópodo es un miembro del orden taxonómico o subclase Acarinos, Dípteros, Sifonópteros, Blattaria, Homópteros, Himenópteros o Lepidópteros.

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el artrópodo es *Ixodes scapularis* (garrapata del ciervo), *Aedes aegypti* (mosquito), *Xenopsylla cheopis* (pulga de la rata), *Homalodisca coagulata* (cigarra de alas cristalinas) o *Culex pithiens* (mosquito).

19. Un procedimiento para combatir la diseminación de una enfermedad transmitida por vector, que comprende poner en contacto el vector artrópodo con una cantidad eficaz en términos de plaguicida de un compuesto de la reivindicación 1 o nootkatol, epinootkatol o nootkatene, con la condición de que el procedimiento no sea un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

ES 2 310 567 T3

20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la enfermedad es una enfermedad de un animal.

21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el animal es un ser humano.

22. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que la enfermedad es enfermedad de Lyme, fiebre del dengue; fiebre amarilla; babesiosis transmitida por garrapatas; tularemia; infección vírica similar a la del virus de Powassan; encefalitis transmitida por garrapatas; fiebre recidivante; malaria; encefalitis producida por el virus del Nilo occidental, encefalitis equina oriental, encefalitis de San Luis, encefalitis equina venezolana, encefalitis equina occidental; encefalitis de Lacrosse; fiebre de Colorado; erliquiosis; fiebre moteada de las montañas rocosas o la peste.

23. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que el vector artrópodo es un miembro de la clase taxonómica Insectos o Arácnidos.

24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el artrópodo es un miembro del orden taxonómico o subclase Acarinos, Dípteros, Sifonópteros, Blattaria, Homópteros, Himenópteros o Lepidópteros.

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el vector artrópodo es un miembro del orden taxonómico o subclase Acarinos, Dípteros o Sifonópteros.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el vector artrópodo es *Ixodes scapularis* (garrapata del ciervo), *Aedes aegypti* (mosquito), *Culex pithiens* (mosquito) o *Xenopsylla cheopis* (pulga de la rata).

27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 o las reivindicaciones 19 a 23, en el que el artrópodo se selecciona del grupo compuesto por garrapatas, ácaros, termitas, moscas, mosquitos, pulgas, hormigas, avispas, arañas, áfidos y cucarachas.

28. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, en el que el compuesto está comprendido en una composición plaguicida.

29. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 28, en el que el compuesto se aplica directamente al artrópodo.

30. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 28, en el que el compuesto se aplica a un lugar que comprende el artrópodo.

31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la aplicación del compuesto al lugar comprende la aplicación de un área amplia.

32. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 31, en el que el compuesto es nootkatol, epinootkatol, nootkatene, 13-hidroxi-valenceno, valenceno-11,12-epóxido, valenceno-13-aldehído o nootkatona-1,10-11,12-diepóxido.

33. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para combatir un artrópodo, aparte de en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

34. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 32 o el uso de la reivindicación 33, en el que el combate de una plaga comprende matar a un artrópodo.

35. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 32 o el uso de la reivindicación 33, en el que el combate de una plaga comprende repeler a un artrópodo.

36. Un uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para combatir la diseminación de una enfermedad transmitida por vectores.

37. El uso de la reivindicación 36, en el que la enfermedad es enfermedad de Lyme, fiebre del dengue; fiebre amarilla; babesiosis transmitida por garrapatas; tularemia; infección vírica similar a la del virus de Powassan; encefalitis transmitida por garrapatas; fiebre recidivante; malaria; encefalitis producida por el virus del Nilo occidental, encefalitis equina oriental, encefalitis de San Luis, encefalitis equina venezolana, encefalitis equina occidental; encefalitis de Lacrosse; fiebre de Colorado; erliquiosis; fiebre moteada de las montañas rocosas o la peste.

38. Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para combatir un artrópodo en el tratamiento de una enfermedad.

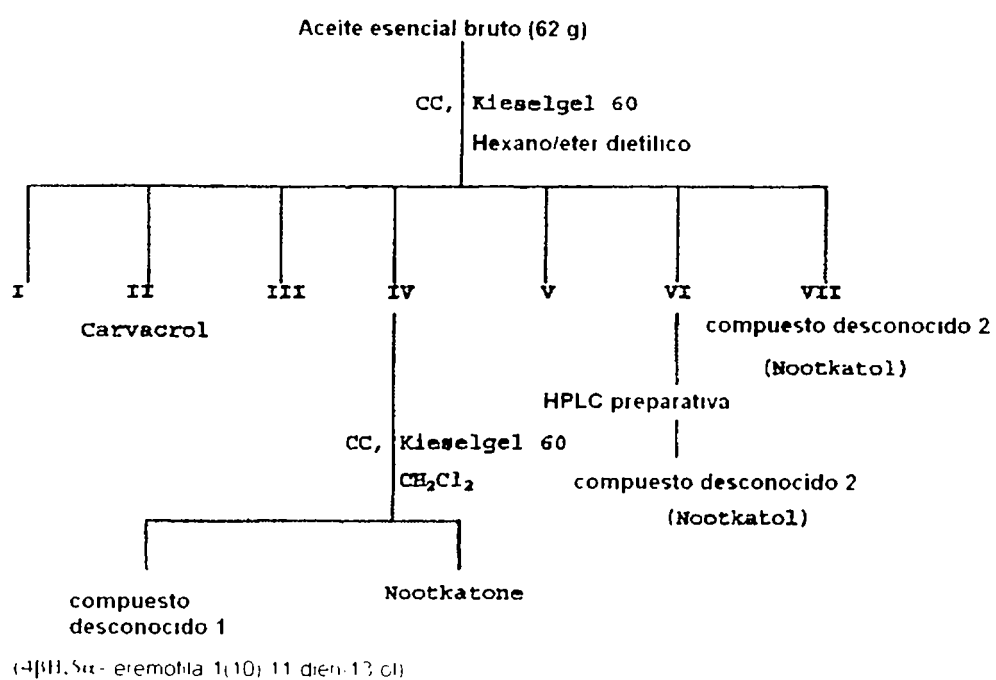


FIG. 1A

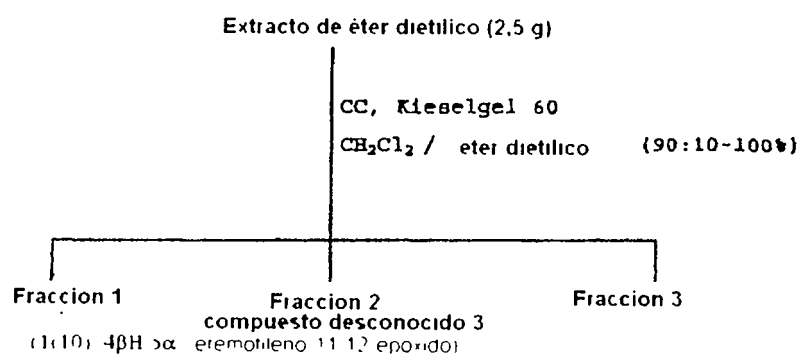


FIG. 1B