



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718362-3 A2



(22) Data de Depósito: 18/10/2007
(43) Data da Publicação: 12/11/2013
(RPI 2236)

(51) Int.Cl.:
A01N 47/18
A01N 47/16
A01N 47/12
C07C 269/06
C07C 271/16
C07D 207/08
C07D 211/22
C07C 271/24
A01P 17/00

(54) **Título:** AGENTES REPELENTE DE INSETOS E ÁCAROS, DERIVADOS DE ALFA-, ÔMEGA-AMINOÁLCOOL SUBSTITUÍDOS, ENRIQUECIDOS COM ENANTIÔMERO, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DESTES, PROCESSO DE COMBATE A INSETOS E ÁCAROS, USO DE DERIVADOS DE ALFA-, ÔMEGA-AMINIÁLCOOL SUBSTITUÍDOS E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE AGENTES DE PROTEÇÃO CONTRA INSETOS E ÁCAROS. (57) **Resumo:**

(30) **Prioridade Unionista:** 21/10/2006 DE 102006049763.5

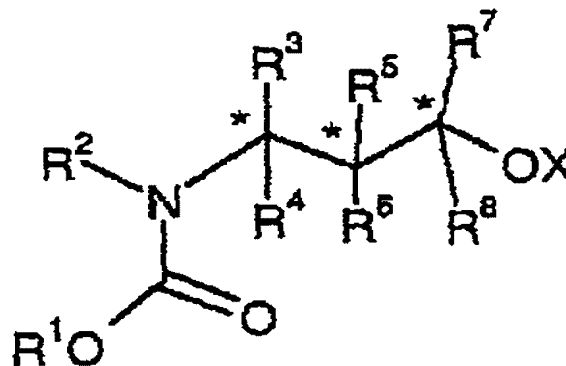
(73) **Titular(es):** Salting GmbH

(72) **Inventor(es):** Andreas Job, Bernd-Wieland Krüger, Günther Nentwig, Nikolaus Müller, Thomas Gernot

(74) **Procurador(es):** Bhering Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007061164 de 18/10/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/046889de 24/04/2008



**AGENTES REPELENTES DE INSETOS E ÁCAROS, DERIVADOS DE ALFA-,
ÔMEGA-AMINOÁLCOOL SUBSTITUÍDOS, ENRIQUECIDOS COM ENANTIÔMERO,
PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DESTES, PROCESSO DE COMBATE A INSETOS
E ÁCAROS, USO DE DERIVADOS DE ALFA-,ÔMEGA-AMINOÁLCOOL
5 SUBSTITUÍDOS E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE AGENTES DE PROTEÇÃO
CONTRA INSETOS E ÁCAROS**

A presente invenção refere-se à produção e ao uso de derivados de α -, ω -aminoálcool substituídos enriquecidos com enantiômero como agentes repelentes de insetos e ácaros.
10 Através da presente invenção são preparados ainda novos derivados de α -, ω -aminoálcool substituídos.

Agentes que repelem insetos ou ácaros (repelentes) têm a função de impedir que artrópodes perigosos ou inoportunos toquem, piquem, suguem ou mordam superfícies que os atraiam,
15 tais como a pele de animais e humanos, quando estes tiverem sido tratados previamente com tais agentes.

Como repelentes já foram sugeridas inúmeras substâncias (vide, por exemplo, K.H. Büchel em "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel"; Editor: R. Wegler, Bd. 1, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, Nova York, 1970, pág. 487 e seguintes).

São particularmente conhecidos e usados há muito tempo 3-metil-ácido benzóico-dietilamida (DEET), dimetilftalato e 2-etilhexanodiol-1,3, dos quais sobretudo o DEET obteve uma
25 importância considerável (vide, por exemplo, R. K. Kocher, R.S. Dixit, CI. Somaya; Indian J. Med. Res. 62,1(1974)) na prática.

Uma desvantagem marcante dos repelentes conhecidos é a sua duração, de certa forma, relativamente curta (apenas algumas
30 horas).

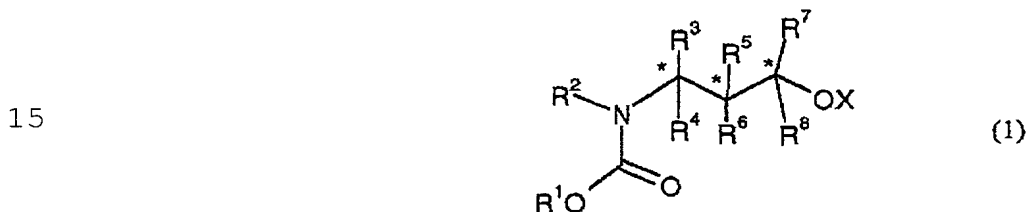
Uma parte dos compostos definidos pela fórmula (1) a seguir é conhecida na forma dos seus racematos (vide DE 1 288 587, coluna 2, 1ª fórmula com o sigg R = metila). Trata-se aqui de um produto intermediário para a produção de N-(3-carbamoiloxialquil)-éster de ácido carbâmico, empregado como
35

sedativo (vide EP 0 144 825 A1, composto n° 37 na página 43), o qual serve de produto intermediário para a produção de compostos com ação antibiótica.

A patente DE-A 1 150 973 também apresenta alguns compostos estruturados analogamente, que são utilizados como medicamento.

No entanto, até o momento não se conhece uma ação repelente de insetos e ácaros desses compostos.

Além disso, são conhecidos derivados de α -, ω -aminoálcool substituídos de fórmula (1) sob a forma da mistura racêmica dos enantiômeros individuais, tal como constantes da síntese química (EP-A 289 842),



na qual

X é hidrogênio, COR¹¹ ou R¹³, onde R¹³ é alquila de C₁-C₆,
 20 R¹ é alquila de C₁-C₇ ramificada ou linear, alquenila de C₃-C₇ ou alquinila de C₂-C₇,

R² é alquila de C₁-C₆ ou alquenila de C₂-C₇,

R³ a R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C₁-C₆, onde R² e R³, ou R³ e R⁷, ou R³ e R⁵, ou R⁵ e R⁷, junto com os átomos ao qual se ligam, podem também formar um anel monocíclico de 5 ou 6 membros.

Constituiu objeto da invenção proporcionar um agente repelente de insetos e ácaros eficaz.

Descobriu-se então que os isômeros ópticos isolados desses aminoálcoois de fórmula 1 possuem efeito distinto dos agentes repelentes de insetos e ácaros.

Estes possuem também, sob a forma de misturas racêmicas empregadas, um forte efeito repelente de insetos e ácaros.

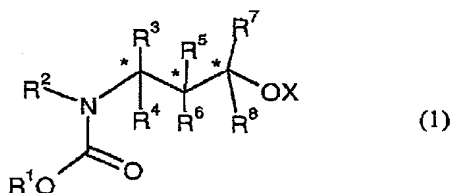
Como em todas as substâncias existentes em isômeros ópticos, a eficácia biológica dos enantiômeros individuais

pode ser bastante diversa, de modo que se mostra vantajoso produzir os isômeros ópticos individuais e testar a sua eficácia biológica.

O isômero mais eficaz pode então ser produzido de forma enriquecida ou enriquecida com enantiômero e comercializado como um repelente eficaz contra insetos e ácaros.

Uma vantagem deste processo vem a ser uma redução significativa da taxa de aplicação e a "omissão" dos poucos isômeros ou nenhum deles. Além de um aumento da eficácia em relação às misturas enantioméricas, evita-se com isso o emprego de isômeros ineficazes, carregados de efeitos adversos indesejados e eventualmente mais elevados.

Desta forma, constitui objeto da invenção um agente repelente de insetos e ácaros, caracterizado por um teor de pelo menos um derivado de α -, ω -amoniálcool substituído, enriquecido com enantiômero, de fórmula (1)



na qual

X é hidrogênio, COR¹¹ ou R¹³, onde R¹³ é alquila de C₁-C₆,

R¹ é alquila de C₁-C₇, alquenila de C₃-C₇ ou alquinila de C₂-C₇

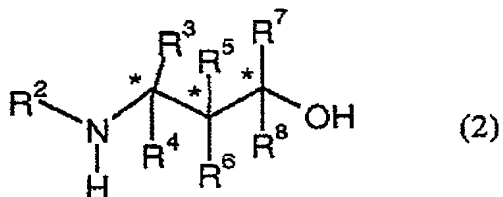
R², R¹¹, R¹³ são iguais ou diferentes e são alquila de C₁-C₆ ou alquelina de C₂-C₇,

R³ -R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C₁-C₆, onde R² e R³, ou R³ e R⁷, ou R³ e R⁵, ou R⁵ e R⁷, junto com os átomos ao qual se ligam, podem também formar um anel monocíclico de 5 ou 6 membros.

Os compostos de fórmula geral (1) podem ser produzidos segundo os métodos e processos conhecidos em analogia com as misturas racêmicas (vide, por exemplo, C, Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978,

pág. 211 e seguintes, ou 496, 497).

Neste sentido, são obtidos os compostos de fórmula (1) quando se convertem os α -, ω -aminoálcoois opticamente ativos, produzidos segundo os processos conhecidos, (por exemplo, (S) ou (R)-2(2-hidroxiethyl)piperidina \rightarrow S.M. Kupchun e outros, em J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 2616) de fórmula (2)

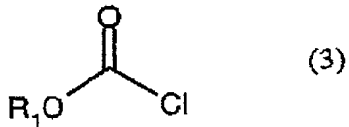


10

na qual

R^2 a R^8 possuem o significado indicado na fórmula (1), inicialmente com ésteres de ácido clorocarbônico conhecidos, de fórmula (3), onde R^1 representa um radical opticamente ativo como, por exemplo, (R) ou (S)-sec-butila

15



20

e, além disso, possui o significado indicado na fórmula (1), conforme o caso, na presença de um aceitador de ácido, como, por exemplo, trietilamina ou carbonato de cálcio e, conforme o caso, mediante o uso de um diluente, como, por exemplo, toluol, CH_2Cl_2 , tetrahydrofurano ou acetonitrila a temperaturas entre -40 e 110°C .

25

Na hipótese de R^2 e R^3 , junto com os átomos ao qual estão ligados, poderem formar um anel de seis membros (piperidina), o amoniálcool quiral de fórmula (2) pode ser produzido por um método novo através de hidratação de anel quiral de uma piridina correspondente (WO 2005/049570)

30

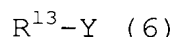
Para a produção de compostos de fórmula geral (1), nos quais X seja diferente de hidrogênio, ocorre posteriormente, em uma segunda etapa de reação, conforme o caso após o isolamento do produto intermediário com grupo OH livre, a

35

acilação/alquilação com cloretos de ácido carboxílico conhecidos, de fórmula (4)



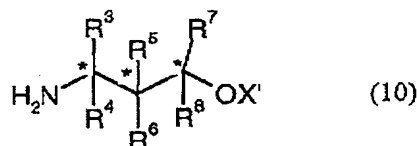
5 para a produção de compostos de fórmula (1) com $X = COR^{11}$; ou halogenetos alcalinos de fórmula (6)



10 para a produção de compostos de fórmula (1) com $X = R^{13}$; onde, nas fórmulas (4), (6), Y é cloro, bromo ou iodo, preferencialmente bromo ou iodo, e R^{11} e R^{13} possuem o significado supracitado,

conforme o caso, na presença de um aceitador de ácido como, por exemplo, trietilamina ou carbonato de cálcio ou uma base, tal como hidreto de sódio ou butil-lítio, conforme o caso mediante, o uso de um diluente, como, por exemplo, 15 toluol, tetrahydrofurano ou acetonitrila a temperaturas entre -78 e $110^{\circ}C$.

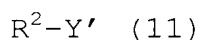
20 B) os compostos de fórmula (1) são obtidos ainda ao se converterem os α -, ω -aminoálcoois ou α -, ω -aminoésteres, conhecidos ou produzíveis segundo métodos conhecidos, de fórmula (10)



25 na qual R^3 a R^8 possuem o significado indicado na fórmula (1) e onde X^1 é hidrogênio ou R^{13} , inicialmente com ésteres de ácido clorocarbônico conhecidos com radical alquila de R^1 opticamente ativo de fórmula (3), conforme o caso, na presença de um 30 aceitador de ácido, como, por exemplo, trietilamina ou carbonato de cálcio ou, conforme o caso, mediante o uso de um diluente, como, por exemplo, toluol, CH_2Cl_2 , tetrahydrofurano ou acetonitrila, a temperaturas entre -40 e $110^{\circ}C$.

35 Em uma segunda etapa de reação, para a produção de compostos de fórmula (1), nos quais X não é R^{13} ou hidrogênio,

conforme o caso, após o isolamento do produto intermediário com grupo OH livre, é realizada a posterior acilação com cloretos de ácido carboxílico conhecidos, de fórmula (4), para a produção de compostos de fórmula (1) com $X=COR^{11}$, onde, na
5 fórmula (4) R^{11} possui o significado supracitado, conforme o caso, na presença de um aceitador de ácido, como, por exemplo, trietilamina ou carbonato de cálcio ou, conforme o caso, mediante o uso de um diluente, como, por exemplo, toluol, tetrahidrofurano ou acetonitrila, a temperaturas entre $-78^{\circ}C$ e
10 $110^{\circ}C$. Em uma terceira etapa de reação é realizado, conforme o caso, após o isolamento do produto intermediário com grupo NH-livre, a N-alquilação com halogenetos alcalinos de fórmula (11)



15 para a produção de compostos de fórmula (1), na qual Y' é cloro, bromo ou iodo, preferencialmente bromo ou iodo, e R^2 possui o significado supracitado, conforme o caso, na presença uma base como, por exemplo, hidreto de sódio ou butil-lítio, conforme o caso, mediante o uso de um diluente, como, por
20 exemplo, toluol ou tetrahidrofurano, a temperaturas entre $-78^{\circ}C$ e $110^{\circ}C$.

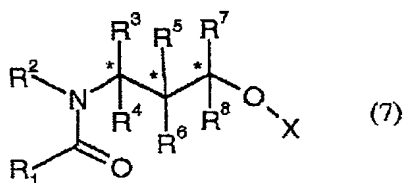
O reprocessamento ocorre segundo os métodos usuais, por exemplo, mediante extração dos produtos com cloreto de metileno ou toluol a partir da mistura de reação diluída com
25 água, mistura da fase orgânica com água, secagem e destilação ou a denominada "destilação sob pressão reduzida", isto é, mediante aquecimento prolongado sob baixa pressão a temperaturas substancialmente elevadas, a fim de liberar o produto das últimas partículas voláteis.

30 Outra purificação pode ocorrer por cromatografia em sílica-gel com, por exemplo, hexano: acetona = 7:3 como eluente. Para a caracterização dos compostos servem o espectro de NMR, índice de refração, ponto de fusão, valor de R_f ou ponto de ebulição. A determinação da pureza óptica se dá
35 conforme métodos conhecidos como, por exemplo, NMR mediante

adição de reagentes de mudança quiral ou por cromatografia de gás em colunas com substratos quirais.

A presente invenção refere-se também a novos derivados opticamente ativos de aminoálcool substituídos de fórmula (7)

5



10

na qual

X é hidrogênio, COR¹¹ ou R¹³, onde R^u é alquila de C₁-C₆,

R¹ é alquila de C₁-C₇, alquenila de C₃-C₇ ou alquinila de C₂-C₇,

R², R¹¹, R¹³ são iguais ou diferentes e são alquila de C₁-C₆

15

ou alquenila de C₂-C₇,

R³-R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C₁-C₆, onde R² e R³, ou R³ e R⁷, ou R³ e R⁵, ou R⁵ e R⁷, junto com os átomos ao qual se ligam, também podem formar um anel monocíclico de 5 ou 6 membros.

20

Desta forma, são extraídos das combinações de substituintes a) a f) a seguir:

a) X= hidrogênio, R² = metila e R¹ = terc-butila

b) X= hidrogênio, R¹ = etila, R⁵ = etila, R⁶ = etila

c) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R⁵, R⁶ = etila, R² =

25

metila

d) X, R³, R⁴, R⁸ = hidrogênio, R¹, R², R⁵, R⁶ = etila, R⁷ =

metila

e) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R, R², R⁵, R⁶ = etila

f) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R⁵, R⁶ = etila, R² =

30

n-propila

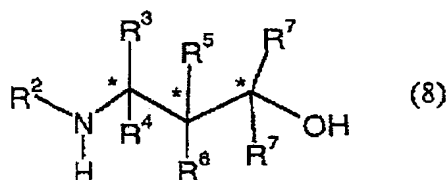
São obtidos os compostos de fórmula (7),

a) quando são convertidos os α,ω-aminoálcoois conhecidos por si mesmos ou produzíveis por processos conhecidos (vide, por exemplo, Cesare Ferri, Reaktionen der org. Synthese, Georg

35

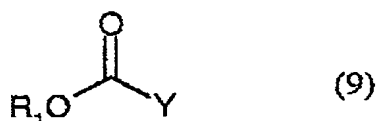
Thieme Verlag Stuttgart, 1978, pág. 211 e seguintes, ou 496-

497) de fórmula



onde

10 R^2 a R^8 possuem o significado indicado na fórmula (7) inicialmente com derivados de ácido carboxílico conhecidos de fórmula (9)



15 onde R^1 possui o significado indicado na fórmula 7 e Y é halogênio ou um grupo de saída comum em reações de amidação, preferencialmente um radical éster ativador ou um grupo



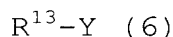
conforme o caso, na presença de um diluente e mediante adição de uma base.

25 Para a produção de compostos de fórmula geral (7), nos quais X seja diferente de hidrogênio, ocorre posteriormente, em uma segunda etapa de reação, conforme o caso, após o isolamento do produto intermediário com grupo OH livre, a posterior acilação/alquilação com cloretos conhecidos de ácido

30 carboxílico de fórmula (4)



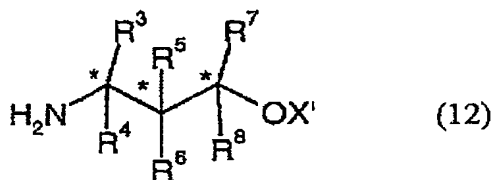
para a produção de compostos de fórmula (7) com $X = COR^{11}$ ou halogenetos alcalinos de fórmula (6)



35 para a produção de compostos de fórmula (1) com $X = R^{13}$;

onde, nas fórmulas (4), (6) Y é cloro, bromo ou iodo, preferencialmente bromo ou iodo, e R¹¹ e R¹³ possuem o significado supracitado, sendo que a conversão se dá, conforme o caso, na presença de um aceitador de ácido como, por exemplo, trietilamina ou carbonato de cálcio ou uma base como hidreto de sódio ou butil-lítio, mediante, conforme o caso, o uso de um diluente, como, por exemplo, toluol, tetrahidrofurano ou acetonitrila, a temperaturas entre -78 e 110°C.

b) São obtidos os compostos de fórmula (7) ainda, quando se convertem os α-,ω-aminoálcoois ou α-,ω- aminoésteres quirais conhecidos ou produzíveis conforme processos conhecidos de fórmula (12)



na qual

R³ a R⁸ possuem os significado indicado na fórmula (7) e na qual X' é hidrogênio ou R¹³, onde R¹³ é, conforme o caso, alquila ou alquenila substituída, inicialmente com ésteres quirais de ácido clorocarbônico conhecidos de fórmula (3) conforme o caso, na presença de um aceitador de ácido, como, por exemplo, trietilamina ou carbonato de cálcio e mediante, conforme o caso, o uso de um diluente como, por exemplo, toluol, CH₂Cl₂, tetrahidrofurano ou acetonitrila, preferencialmente a temperaturas entre -40 e 110°C.

Em uma segunda etapa de reação se dá, para produzir compostos de fórmula (7), nos quais X não é R¹³ ou hidrogênio, conforme o caso, após o isolamento do produto intermediário com grupo OH livre, a posterior acilação com cloretos de ácido carboxílico conhecidos de fórmula (4) para a produção de compostos de fórmula (7) com X = COR¹¹, onde, nas fórmulas (4), R¹¹ e R¹² têm o significado supracitado, conforme o caso na

5 presença de um aceitador de ácido como, por exemplo, trietilamina ou carbonato de cálcio mediante, conforme o caso, o uso de um diluente, como, por exemplo, toluol, tetrahidrofurano ou acetonitrila, a temperaturas entre -78 e 110°C.

Em uma terceira reação se dá, conforme o caso, após o isolamento do produto intermediário com grupo NH livre, a posterior N-alquilação com halogenetos alcalinos de fórmula (11)



para a produção de compostos de fórmula (7), onde Y' é cloro, bromo ou iodo, preferencialmente bromo ou iodo, e R² possui o significado supracitado, conforme o caso, na presença uma base como, por exemplo, hidreto de sódio ou butil-lítio
15 mediante, conforme o caso, o uso de um diluente, como, por exemplo, toluol ou tetrahidrofurano, a temperaturas entre -78 e 110°C.

O reprocessamento ocorre segundo os métodos usuais, por exemplo, por extração dos produtos com cloreto de metileno ou toluol a partir da mistura de reação diluída com água, lavagem
20 da fase orgânica com água, secagem e destilação ou a denominada "destilação sob pressão reduzida" isto é, mediante aquecimento prolongado sob baixa pressão a temperaturas substancialmente elevadas, a fim de liberar as últimas
25 partículas voláteis.

Outra purificação pode ocorrer por cromatografia em sílica-gel com, por exemplo, hexano:acetona = 7:3 como eluente.

Os novos derivados opticamente ativos α -, ω -amoniálcool
30 substituídos de fórmula geral (7) se caracterizam por um forte efeito repelente de insetos e ácaros. Eles podem ser empregados também em misturas sinérgicas com outros repelentes.

Os radicais indicados na fórmula (7) possuem
35 preferencialmente o significado a seguir:

Para os grupos alquila nos radicais R^1 a R^{13} são citados, a título de exemplo: metila, etila, n- e i-propila, n, i, s e t-butila, n-pentila e n-hexila,

5 Para alquenila são citados, por exemplo: propenil-(2),
butenil-(2) e butinil-(3).

Têm especial preferência os compostos de fórmula geral (7) na qual

X é hidrogênio ou R^{13} , onde R^{13} é alquila de C_1-C_6

R^1 é alquila de C_1-C_7 ou alquenila de C_3-C_7

10 R^4 a R^8 são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C_1-C_6 ,

R^2 e R^3 , junto com os átomos ao qual se ligam, formam também um anel monocíclico de 5 ou 6 membros

Além disso, os compostos de fórmula (7) são preferidos,
15 nos quais R^1 é alquila de C_1-C_7 , alquenila de C_3-C_7 ou alquinila de C_2-C_7 ; X é hidrogênio, COR^{11} ou R^{13} ; R^2 e R^{11} são iguais ou diferentes e são alquila de C_1-C_6 ; R^3 a R^8 são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C_1-C_6 , R^{13} é alquila de C_1-C_6 ,

20 onde as seguintes combinações de substituintes a) a 1) são extraídas

a) X= hidrogênio, R^2 = metila e R^1 = terc-butila

b) X= hidrogênio, R^1 = etila, R^5 = etila, R^6 = etila

c) X, R^3 , R^4 , R^7 , R^8 - hidrogênio, R^1 , R^5 , R^6 = etila, R^2 =
25 metila

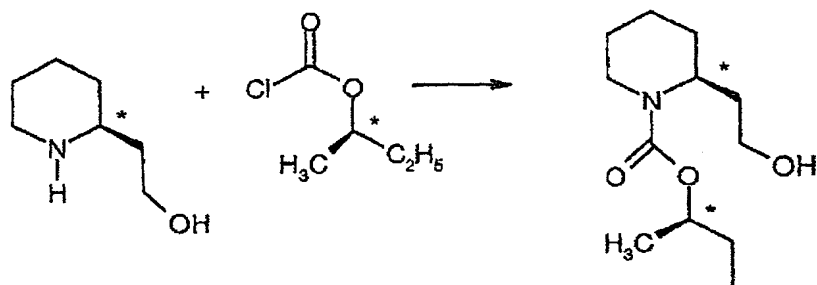
d) X, R^3 , R^4 , R^8 = hidrogênio, R^1 , R^2 , R^5 , R^6 = etila, R^7 =
metila

e) X, R^3 , R^4 , R^7 , R^8 = hidrogênio, R^1 , R^5 , R^6 = etila

f) X, R^3 , R^4 , R^7 , R^8 = hidrogênio, R^1 , R^5 , R^6 = etila, R^2 =
30 n-propila

A título de exemplo, utiliza-se S-(+)-2-(2-hidroxi-etil)-piperidina) e (R)-(-)-ácido clorofórmico-sec-butiléster como matérias-primas, de modo que a reação desses compostos possa ser delineada pelo seguinte esquema de fórmula:

5



São especialmente preferidos os derivados de α -, ω -aminoálcool substituídos, enriquecidos com enantiômero, segundo a fórmula (7), caracterizados pelo fato de que serem selecionados do grupo formado por 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidina, 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(2-hidroxietyl)-piperidina, 1-[(S)-sec-butoxicarbonil]-2-(R)-(2-hidroxietyl)-piperidina ou 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidina. São especialmente preferidos 1-[(R)sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidina e 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(2-hidroxietyl)-piperidina.

O efeito dos repelentes de fórmula geral (1 ou 7) se mantém por muito tempo. Por conseguinte, eles podem ser empregados com sucesso para repelir insetos e ácaros nocivos ou inconvenientes que sugam ou picam.

O grupo de insetos sugadores inclui em geral mosquitos (por exemplo, as espécies *Aedes*, *Culex* e *Anopheles*), mariposas (Phletotomen), muriçocas (espécies *Culicoides*), borrachudos (espécies *Simulium*), moscas-dos-estábulo (por exemplo, *Stomoxys Calcitrans*), moscas tsé-tsé (espécies *Glossina*), mutucas (*Tabanus*-, *Haematopota*- e *Chrysops* espécies), moscas da-carne (por exemplo, *Sarcophaga carnaria*), moscas-varejeiras (por exemplo, *Lucilia couprina*, *Chrysomya chloropyga*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Dermatobia hominis*, *Oestrus ovis*, *Gasterophilus intestinalis*, *Cochliomyia hominivorax*), percevejos (por exemplo, *Cimex lectularius*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*), piolhos (por exemplo,

Pediculus humanus, Haematipinus suis, Damalina ovis), Lausfliegen (por exemplo, Melaphagus orinus), pulgas (por exemplo, Pulex mutans, Cthenocephalides canis, Xenopsylla cheopsis) e pulgas da areia (por exemplo, Dermatophilus
5 penetrans).

O grupo de insetos que picam inclui, em geral, baratas (por exemplo, Blattella germanica, Periplaneta americana, Blatta orientalis, Supella supellectilium), besouros (por exemplo, Sitophilus granarius, Tenebrio molitor, Dermestes
10 lardarius, Stegobium paniceum, Anobium punctatum, Hylotrupes bajulus), cupins (por exemplo, Reticulitermes lucifugus) e formigas (por exemplo, Lasius niger).

O grupo dos ácaros compreende carrapatos (por exemplo, Ornithodoros Moubata, Ixodes ricinus, Boophilus microplus,
15 Arablyomma hebreum) e ácaros stricto sensu (por exemplo, Sarcoptes Scabiei, Dermanyssus gallinae).

Portanto, a presente invenção refere-se à produção e ao uso de derivados opticamente ativos de α -, ω -amoniálcool substituídos de fórmula geral 1 para repelir insetos e ácaros.

20 A invenção refere-se ainda a agentes repelentes de insetos e ácaros, caracterizados pelo teor de pelo menos um derivado de α -, ω -amoniálcool substituído de fórmula geral (1) ou (7).

Os agentes segundo a invenção, que contêm pelo menos um derivado de fórmula (1) ou (7), podem também conter mais
25 agentes repelentes de insetos. Aqui se aplicam praticamente todos os repelentes comuns (vide, por exemplo, K.H. Büchel em "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel"; Herausgeber: R. Wegler, Vol. 1, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, Nova York, 1970, pág. 487 e seguintes).

30 No caso de combinações de repelentes, são utilizados preferencialmente os derivados de α -, ω -amoniálcool substituídos de fórmula geral 1 juntamente com amidas de ácido carboxílico repelentes, 1,3- alcanodióis e ésteres de ácido carbônico. Em particular são citados: 3-metil-ácido benzóico-
35 dietilamida (DEET), 2-etil-hexandiol-1,3 (Rutgers 612) e

dimetiléster de ácido ftálico.

Os derivados de α -, ω -aminoálcool substituídos utilizáveis segundo a invenção se caracterizam pela fórmula geral (1).

De preferência, são utilizados como repelente compostos enriquecidos com enantiômeros de fórmula geral (1), na qual X é hidrogênio ou R^{13} , onde R^{13} é alquila de C_1-C_6 , R^1 é alquila de C_1-C_7 linear ou ramificada ou alquenila de C_3-C_7 ;

R^4-R^8 são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C_1-C_6 ,

R^2 e R^3 , junto com os átomos ao qual se ligam, formam um anel monocíclico de 5 ou 6 membros e

Além disso, são preferidos os compostos, nos quais R^1 é alquila de C_1-C_7 ou alquenila de C_3-C_7 , X é COR^{11} ou R^{13} , R^2 e R^{11} são iguais ou diferentes e são alquila de C_1-C_6 , R^3 a R^8 são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C_1-C_6 e R^{13} é alquila de C_1-C_6 .

Com preferência ainda mais especial os compostos de fórmula geral (1) são utilizados como repelentes, nos quais R^1 é alquila de C_1-C_4 , R^2 , R^{11} e R^{13} são iguais ou diferentes e são alquila de C_1-C_6 , R^3-R^8 são hidrogênio e X é hidrogênio, COR^{11} ou R^{13} , onde R^{11} e R^{13} possuem o significado supracitado.

Além disso, têm uso preferencial como repelentes os compostos de fórmula geral (1), nos quais R^1 é alquila de C_3-C_4 , R^2 e R^3 , junto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel de 6 membros, R^4 a R^8 são hidrogênio e X é hidrogênio ou R^{13} , sendo que R^{13} é alquila de C_1-C_4 .

As substâncias ativas segundo a invenção, que podem ser utilizadas não dissolvidas ou preferencialmente dissolvidas, podem ser convertidas nas formulações comuns para repelentes. Elas podem ser empregadas em todas as formas de apresentação comuns na cosmética como, por exemplo, sob a forma de soluções, emulsões, géis, unguentos, pastas, cremes, pós, bastões, sprays ou aerossóis a partir de latas de aerossol.

Para a aplicação no campo não-cosmético, as substâncias

ativas podem ser preparadas, por exemplo, em granulados, sprays de óleo ou formulações de liberação controlada.

As formulações são produzidas, de forma conhecida, por mistura ou diluição das substâncias ativas segundo a invenção com solventes, (por exemplo, xilol, clorobenzóis, parafina, metanol, etanol, isopropanol, água), veículos (por exemplo, éster de polioxietileno-ácido graxo, éter de polioxietileno-álcool graxo, sulfonato de alquila, sulfonato de arila) e dispersantes (por exemplo, lavagem de lignina e sulfeto, metilcelulose).

As substâncias ativas segundo a invenção podem ser misturadas nas formulações ou também empregadas em misturas com outras substâncias ativas conhecidas (por exemplo, protetor solar). As formulações contêm geralmente entre 0,1 e 95% em peso de substância ativa, preferencialmente entre 0,5 e 90% em peso.

Para a proteção contra insetos ou ácaros hematófagos, as substâncias segundo a invenção são aplicadas sobre a pele humana ou animal ou sobre peças de vestuário ou outros objetos tratados com as mesmas. As substâncias ativas da invenção são indicadas como adição de impregnantes, por exemplo, para Textilbahnen, peças de vestuário, materiais para embalagem, bem como como aditivos para agentes de polimento, limpeza e limpeza de janelas.

Os exemplos a seguir para as formulações e para o uso das substâncias da invenção servem para esclarecer a invenção:

Exemplos

A) Exemplos de formulação

Exemplo de formulação 1

Um agente repelente sob a forma de uma loção para a aplicação sobre a pele é produzido pela mistura de 20 partes de uma substância ativa segundo a invenção, 1,5 parte de perfume e 78,5 partes de isopropanol. O isopropanol pode ser substituído por etanol.

Exemplo de formulação 2

Um agente repelente sob a forma de um Aerossol para aspersão sobre a pele é produzido, no qual se formulam 50% de solução de substância ativa, composta de 30 partes de uma das substâncias ativas da invenção, 1,5 parte de perfume, 68,5 partes de isopropanol, com 50% de difluordiclorometano 11/12 (= hidrocarboneto halogenado como gás propelente) como preparação em spray. O difluordiclorometano pode ser substituído por óxido nitroso ou butano.

Exemplo de formulação 3

10 Eine andere preparação em spray setzt sich aus 40% Solução de substância ativa, bestehend aus 20 Teilen eines das substâncias ativas segundo a invenção, 1 parte de perfume, 79 partes de isopropanol e 60% propano/butano (proporção de 15:85).

15 Foram produzidas formulações individuais correspondentes aos exmplos de formulação 1, 2 e 3 com o uso das seguintes substâncias ativas: compostos segundo os exemplos de produção n°s. 1, 2, 3, 4.

Testes com repelentes:

20 A) Teste com repelentes em cobaias

Animal de teste: Aedes Aegypti (Imagines)

Solvente: etanol (99,8%)

3 partes por peso da substância ativa são incluídas em 100 partes volumétricas de solvente.

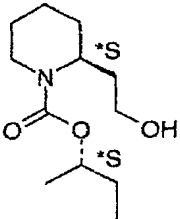
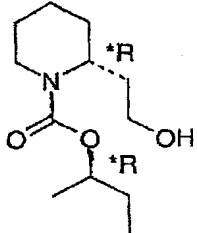
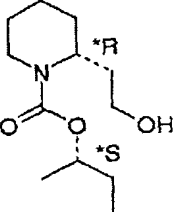
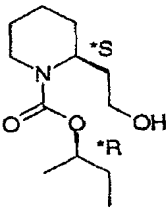
25 Uma cobaia, cujo dorso foi raspado em uma área de 50 cm², é colocado em uma gaiola (caixa), para que apenas a superfície raspada receba os mosquitos. Depois de a superfície ser tratada com 0,4 ml de solução de substância ativa, a cobaia é colocada, junto com a caixa, em uma gaiola de de 60 x 60 x 60
30 cm após a evaporação dos solventes, gaiola esta que contém apenas mosquitos de ambos os sexos alimentados com água com açúcar.

Por 10 minutos observa-se como os diversos mosquitos picam a cobaia. Em seguida, ela é retirada e o teste é repedido
35 depois de uma hora. O ensaio é realizado por no máximo 9 horas

ou pelo tempo necessário até que o efeito passe.

Tabela A

Teste com repelentes em cobaia (*Aedes Aegypti*)

Preparado	Fórmula	Duração da proteção em h
1-[(S)-sec-butiloxycarbonil]- 2-(S)-(2-hidroxietyl)- piperidina		3,9
1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]- 2-(R)-(2-hidroxietyl)- piperidina		4,4
1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]- 2-(S)-(2-hidroxietyl)- piperidina		3,4
1-[-(S)-sec-butiloxycarbonil]- 2-(R)-(2-hidroxietyl)- piperidina		4,9

5 B) Eficácia repelente de formulações para a aplicação contra mosquitos no braço humano:

Os insetos são mantidos como uma população de picada ativa (aprox. 1000 mosquitos de ambos os sexos) em gaiola (90 cm de

comprimento, 30 cm de largura, 40 cm de altura, paredes laterais de gaze) com 2 portinholas de tecido leve na parte anterior. Os insetos foram alimentados exclusivamente com água com açúcar (10% Dextropur). A idade dos insetos é de pelo menos 7 dias; a quantidade de insetos é restabelecida duas vezes por semana por insetos adultos com três dias de idade.

As picadas são testadas durante o período de ensaio consecutivamente a cada hora por meio de exposição de um braço não tratado aos insetos (um padrão de produto interno adicional é utilizado por um voluntário escolhido).

A fraca iluminação elétrica da gaiola fica ativa das 6 horas da manhã até as 6 horas da noite; a luz, das 6 horas da noite até as 6 horas da manhã. A temperatura é de 25-27°C, variando a umidade relativa do ar entre 50 e 70%.

Os antebraços das pessoas submetidas ao ensaio são lavados com sabão sem perfume, enxaguados com água, em seguida molhados com uma solução de 70% de etanol e 30% de água e secos com uma toalha de mão.

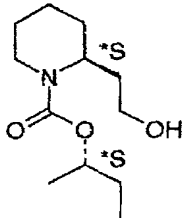
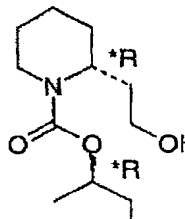
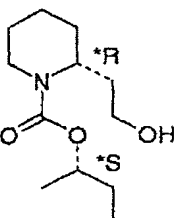
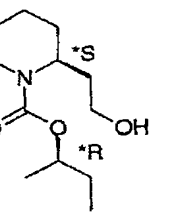
90cm² de cada antebraço de uma pessoa submetida ao ensaio são esfregados com 150 µl (ou 150 mg) do produto do teste. Uma vez seca a formulação (depois de aproximadamente 5 minutos), prende-se uma manga com abertura de 3,1-8 cm (25 cm²) em torno do braço, de modo que a abertura cubra totalmente a superfície tratada. As quinas da abertura da manga são igualmente besuntadas com o material do teste (200 µl) em uma largura de 1 cm, a fim de evitar mordidas nos cantos. As áreas acima da manga são protegidas com pano, que não consegue ser penetrado pelos mosquitos. As mãos são protegidas com luvas de látex.

Os dois braços são introduzidos na gaiola através da portinhola de tecido e a quantidade de mordidas (e pousos, se necessário) por braço é anotada em um período de teste de 3 minutos. O teste é repetido a cada hora por até 8 horas ou encerrado antes, caso o efeito passe (três ou mais mordidas em 3 minutos ou durante 2 sequencias de teste seguidas). Cada teste compreende de três a cinco pessoas.

Na Tabela B é indicado aumento da duração da proteção dos compostos da invenção enriquecidos com enantiômeros em comparação com a mistura racêmica.

Tabela B

5 Teste com repelentes contra mosquitos no antebraço humano

Preparado	Fórmula	Aumento da duração da proteção * em%
1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidina		0
1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(2-hidroxietyl)-piperidina		3
1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidins		12
1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(2-hidroxietyl)-piperidin		0

* Padrão de mistura racêmica

B) Exemplos de produção

Exemplo 1

1-[(S)-secButyloxycarbonyl]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-
piperidin

(a) 2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidina-canforsulfonato

5 Uma solução de 25,5 g de dl-2-(2-hidroxietyl)piperidina em
50 ml de etanol foi pingada lentamente a 0-10°C em uma solução
de 64 g (1S)-(+)-cânfora-10-ácido sulfônico-monohidrato em 80
ml de etanol. Ela foi deixada descansar da noite para o dia,
tendo sido posteriormente destilados 25 ml de etanol. Após o
10 resfriamento, ocorreu a precipitação com 600 ml de dietiléter.
Após a sucção e secagem na secadora, foram obtidos 86 g de
material sólido quase incolor de ponto de fusão 125-130°C (Lit
118-120). Em seguida, o material sólido é dissolvido em 87 ml
de etanol a 65 °C quase até tornar-se transparente e filtrado
15 a quente. A água-mãe é deixada descansar da noite para o dia à
temperatura ambiente e filtrada. O material sólido obtido, 27
g com ponto de fusão de 137-145°C, foi diluído novamente em 60
ml de etanol as 70 °C. A diluição com dietiléter ocorreu até o
ponto de uma leve turbidez, sendo que o líquido foi deixado
20 aquecer da noite para o dia à temperatura ambiente. Após a
sucção do precipitado, foram obtidos 13,7 g de KBR9527-1 com
ponto de fusão 158-160°C. Uma nova dilucao em 30 ml de etanol
a 70°C e mistura com dietiléter até haver uma ligeira turbidez
levaram, após succção e secagem, 9 g de d-2-(2-hidroxietyl)-
25 piperidina-d-10-conforsulfonato com ponto de fusão de 168°C
(Literatura: 168°C, S.M. Kupchan et al J. Am. Chem, Soc. 82
(1960) 2616)

(b) Determinação da configuração absoluta por análise
estrutural com raios-X

30 Diversos cristais do material obtido acima puderam ser
cristalizados através de uma longa evaporação de uma solução
de saturada de acetona. Uma solução com a estrutura
correspondente à sugestão (1) foi obtida através de uma célula
monoclínica mediante o uso do grupo de radical quiral P2i. A
35 configuração definitiva é determinada por S(C2); R(C5), R(C11)

relativamente a um parâmetro de Flack de $-0,03$ com desvio padrão de $0,04$. Os valores medidos esperados foram 0 para corretos e $+1$ para estruturas especulares invertidas.

A representação Ortep e os dados exatos são mostrados na
5 Fig. 1.

(c) 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-
piperidina

3,6 g (0,0996mol) do (+)canforsulfonato obtido segundo o
item 1(a) foram colocados em 50 ml de toluol. Sob agitação
10 intensa foram pingados a 20°C 50ml (0,05mol) de 1N de soda
cáustica. Após um tempo da agitação de 5 minutos, é pingado a
 20°C 1,5g (0,01099mol) de (S)-(+)-Chlorameisensäure-sec-
butiléster. Agita-se por 1 hora e separa-se a fase orgânica,
seca-se a mesma por sulfato de magnésio e concentra-se
15 completamente em vácuo.

Resultado: 1,95 g (85% d.Th.) de 1-[(S)-sec-
butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidina

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $-13,2^{\circ}$ (CHCl_3)

Os demais enantiômeros foram obtidos de modo análogo pelos
20 seguintes meios:

1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietyl)-
piperidina

Do (-)-Canformsulfonato da 2-(R)-(2-hidroxietyl)piperidina
e R-(-)cloroformiato de sec-butila $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $+12,6^{\circ}$ (CHCl_3)

25 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietyl)-
piperidina

Do (-)canforsulfonato e (R)-(+)-cloroformiato de sec-
butila

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $+49,6^{\circ}$ (CHCl_3)

30 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(+)-(2-hidroxietyl)-
piperidina

Do (+)-canforsulfonato e (R)-(-)cloroformiato de sec-
butila

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $-50,6^{\circ}$ (CHCl_3)

Tabela 1 Dados de cristais e refinamento de estrutura para 2-(S)-(2-hidroxiethyl)-piperidina-canforsulfonato

Código de Identificação	Kbr9527g	
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₃₁ N O ₅ S	
Peso da fórmula	361.49	
Temperatura	153(2)K	
Comprimento de onda	0,71073 Å	
Sistema de cristal	Monocíclico	
Grupo espacial	P21	
Dimensões de célula unitária	a = 8.804040(10) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 7.15840(10) Å	$\beta = 92.1410(10)^\circ$
	c = 14.7546(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	90°929.27(2) Å ³	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,92 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	0,00mm ⁻¹	
F(000)	392	
Tamanho do cristal	0,30 x 0,30 x 0,30 mm ³	
Faixa de theta para a coleta de dados	2,31 a 31,40°	
Faixas de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -10 ≤ k ≤ 10, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflexões coletadas	14189	
Reflexões independentes	5895 [R(int) - 0,0487]	
Completeness para Theta = 31,49°	96,4%	
Correção de absorção	SADABS (Bruker-AXS)	
Método de refinamento	Matriz completa mínimos quadrados em F ²	
Dados / restrições / parâmetros	5895 / 1 / 341	
Adequação de aderência em P	1,033	
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0382, wR2 = 0,0960	
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0391, wR2 = 0,0968	
Parâmetro de estrutura absoluta	-0,03 (4)	
Maior pico de diferença e depressão	0,255 e -0,343 e.Å ⁻³	

Tabela 2 Comprimentos [Å] e ângulo [°] de formação para 2-(S)-(2-hidroxiethyl)-piperidina-canforsulfonato

5

S(1)-O(1)	1.4567(9)	O(2)-O(3)	1.5649(14)	C(8)-C(9)	1.5250(13)
S(1)-O(2)	1.4603(9)	C(3)-O(4)	1.2114(16)	C(11)-C(12)	1.5223(16)
S(1)-O(3)	1.4660(9)	C(3)-C(4)	1.5247(17)	C(12)-C(13)	1.532(2)
S(1)-C(1)	1.7802(11)	C(4)-C(5)	1.5385(17)	C(13)-C(14)	1.520(2)
N(1)-C(15)	1.4862(16)	C(5)-C(6)	1.5271(16)	C(14)-C(15)	1.5214(16)
N(1)-C(11)	1.5022(13)	C(5)-C(8)	1.5559(15)	C(15)-C(16)	1.5416(17)
O(1)-O(2)	1.5272(14)	O(5)-O(6)	1.5208(14)		
C(2)-C(3)	1.5335(15)	C(6)-C(7)	1.5501(16)		
C(2)-O(3)	1.5609(17)	C(8)-C(10)	1.5239(16)		

O(1)-S(1)-O(3)	111.16(5)
O(1)-S(1)-O(2)	112.21(5)
O(2)-S(1)-O(3)	112.18(6)
O(1)-S(1)-C(1)	108.17(6)
O(2)-S(1)-C(1)	109.98(6)
O(3)-S(1)-C(1)	103.46(6)
C(1)-N(1)-C(15)	111.32(8)
C(2)-C(1)-S(1)	119.04(7)
C(1)-C(2)-O(3)	111.87(8)
C(1)-C(2)-C(7)	119.03(8)
C(3)-C(2)-C(7)	102.26(8)
C(1)-C(2)-C(8)	119.24(8)
C(3)-C(2)-C(4)	100.45(8)
C(7)-C(2)-C(8)	102.27(8)
O(4)-C(3)-C(2)	126.30(11)
O(4)-C(3)-C(4)	126.29(11)
O(4)-C(3)-C(5)	107.23(10)
C(3)-C(4)-C(5)	101.19(9)
C(6)-C(5)-C(4)	106.16(10)

C(6)-C(5)-C(8)	102.46(8)
C(4)-C(5)-C(8)	103.09(9)
C(5)-C(6)-C(7)	107.36(9)
C(6)-C(7)-C(2)	103.80(8)
C(6)-C(7)-C(8)	107.99(10)
C(10)-C(8)-C(5)	113.02(9)
C(10)-C(8)-C(2)	115.94(10)
C(10)-C(8)-C(7)	114.79(8)
C(10)-C(8)-C(6)	113.02(9)
C(5)-C(8)-C(2)	93.76(8)
N(1)-C(11)-C(12)	108.10(9)
N(1)-C(11)-C(16)	111.38(9)
C(12)-C(11)-C(16)	112.97(10)
C(11)-C(12)-C(13)	111.83(10)
C(13)-C(12)-C(11)	110.50(11)
C(13)-C(14)-C(15)	110.55(10)
N(1)-C(15)-C(14)	109.21(10)
C(17)-C(16)-C(11)	115.38(10)
O(6)-C(17)-C(16)	115.38(11)

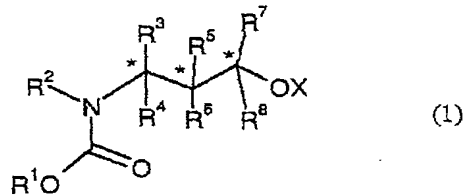
Tabela 3 Ângulo de torção [$^{\circ}$] para 2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidin-canforsulfonato

5	O(3)-S(1)-C(1)-C(2)	172.31(10)	C(5)-C(6)-C(8)-C(9)	172.04(10)
	O(2)-S(1)-C(1)-C(2)	59.67(10)	C(4)-C(5)-C(8)-C(9)	61.78(12)
	O(2)-S(1)-C(1)-C(2)	128.28(12)	C(6)-C(5)-C(8)-C(9)	54.78(10)
	S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-138.70(8)	C(4)-C(5)-C(8)-C(2)	-55.48(10)
	S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	20.40(13)	C(4)-C(5)-C(8)-C(10)	68.98(12)
	S(1)-C(1)-C(2)-C(8)	105.45(10)	C(3)-C(2)-C(8)-C(10)	169.78(9)
10	C(1)-C(2)-C(3)-O(4)	21.07(14)	C(7)-C(2)-C(8)-C(9)	64.72(11)
	C(7)-C(2)-C(3)-O(4)	-106.79(13)	C(1)-C(2)-C(8)-C(9)	55.48(13)
	C(8)-C(2)-C(3)-O(4)	148.08(13)	C(7)-C(2)-C(3)-C(9)	-65.76(13)
	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-159.91(9)	C(7)-C(2)-C(8)-C(9)	-170.82(10)
	C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	72.23(10)	C(1)-C(2)-C(3)-C(6)	173.50(9)
	C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	-32.90(11)	C(3)-C(2)-C(8)-C(5)	52.26(9)
15	C(1)-C(2)-C(3)-C(5)	177.24(13)	C(7)-C(2)-C(3)-C(5)	75.80(9)
	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-1.78(12)	C(15)-N(1)-C(11)-C(12)	60.30(11)
	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	71.31(10)	C(15)-N(1)-C(11)-C(16)	176.14(9)
	C(3)-C(4)-C(5)-C(8)	36.49(11)	N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-56.57(13)
	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	71.54(11)	C(15)-C(11)-C(12)-C(13)	6179.70(10)
	C(8)-C(5)-C(6)-C(7)	-36.40(12)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	54.84(15)
20	C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	192(12)	C(15)-C(11)-C(12)-C(13)	54.06(16)
	C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	166.57(10)	C(11)-N(1)-C(15)-C(14)	-61.19(11)
	C(8)-C(2)-C(7)-C(6)	70.96(10)	C(11)-C(12)-C(13)-N(1)	56.87(14)
	C(8)-C(2)-C(7)-C(6)	32.74(11)	N(1)-C(11)-C(16)-C(17)	62.39(13)
	C(6)-C(3)-C(4)-C(10)	64.20(12)	C(12)-C(11)-C(15)-C(13)	176.34(10)
25	C(4)-C(5)-C(8)-C(10)	-174.46(9)	C(11)-C(16)-C(17)-O(5)	55.73(14)

Fig. 1: Representação Ortep (50%) de 2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperdinium- α -canformsulfonato com numeração dos átomos não-hidrogênio.

REIVINDICAÇÕES

1. Agentes repelentes de insetos e ácaros, **caracterizados** pelo fato de possuírem um teor de pelo menos um derivado de α -, ω -aminoálcool substituído, enriquecido com enantiômero de fórmula (1)



na qual

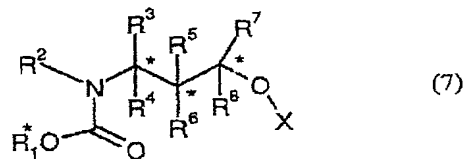
X é hidrogênio, COR¹¹ ou R¹³, onde R¹³ é alquila de C₁-C₆,

R¹ é alquila de C₁-C₇, alquenila de C₃-C₇ ou alquinila de C₂-C₇,

R², R¹¹, R¹³ são iguais ou diferentes e são alquila de C₁-C₆ ou alquenila de C₂-C₇,

R³ a R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C₁-C₆, onde R² e R³, ou R³ e R⁷, ou R³ e R⁵, ou R⁵ e R⁷, junto com os átomos ao qual se liga, podem ainda formar um anel monocíclico de 5 ou 6 membros.

2. Derivados de alfa-,ômega-aminoálcool substituídos, enriquecidos com enantiômero, de fórmula (7)



caracterizados pelo fato de que

X é hidrogênio, COR¹¹ ou R¹³, onde R¹³ é alquila de C₁-C₆,

R¹ é alquila de C₁-C₇, alquenila de C₃-C₇ ou alquinila de C₂-C₇,

R², R¹¹, R¹³ são iguais ou diferentes e são alquila de C₁-C₆ ou alquenila de C₂-C₇,

R³ a R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C₁-C₆, onde R² e R³, ou R³ e R⁷, ou R³ e R⁵, ou R⁵ e R⁷ também junto com os átomos ao qual se ligam, formam também

um anel monocíclico de 5 ou 6 membros,

onde as seguintes combinações de substituintes a) a f) não se incluem:

- 5 a) X= hidrogênio, R² = metila e R¹ = terc-butila
 b) X= hidrogênio, R¹ = etila, R⁵ = etila, R⁶ = etila
 c) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R⁵, R⁶ = etila, R² = metila
 d) X, R³, R⁴, R⁸ = hidrogênio, R¹, R², R⁵, R⁶ = etila, R⁷ = metila
 10 e) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R², R⁵, R⁶ = etila
 f) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R⁵, R⁶ = etila, R² = n-propila.

3. Derivados, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizados** pelo fato de que:

- 15 X é hidrogênio ou R¹³, onde R¹³ é alquila de C1-C6,
 R¹ é alquila de C1-C7 ou alquenila de C3-C7,
 R⁴ a R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C1-C6,
 R² e R³, junto com os átomos ao qual se ligam, formam
 20 também um anel monocíclico de 5 ou 6 membros.

4. Derivados, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizados** pelo fato de que

- R¹ é alquila de C1-C7, alquenila de C3-C7 ou alquinila de C2-C7,
 25 X é hidrogênio, COR¹¹ ou R¹³,
 R² e R¹¹ são iguais ou diferentes e são alquila de C1-C6,
 R³ a R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C1-C6,
 R¹³ é alquila de C1-C6,
 30 onde, a título de exceção, as seguintes combinações de substituintes a) a f) não se incluem:

- a) X= hidrogênio, R² = metila e R¹ = terc-butila
 b) X= hidrogênio, R¹ = etila, R⁵ = etila, R⁶ = etila
 c) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R⁵, R⁶ = etila, R² =
 35 metila

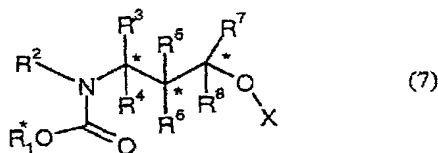
d) X, R³, R⁴, R⁸ = hidrogênio, R¹, R², R⁵, R⁶ = etila, R⁷ = metila,

e) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R², R⁵, R⁶ = etila

f) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R⁵, R⁶ = etila, R² = n-propila.

5 Derivados de alfa-,ômega-aminoálcool substituídos, enriquecidos com enantiômero, de acordo com a fórmula (7), **caracterizados** pelo fato de que fazem parte do grupo 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-()--(+)-(2-hidroxietyl)-piperidina, 1-
10 [(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietyl)-piperidina, 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietyl)-piperidina ou 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietyl)-piperidina.

6. Processo para produção de derivados de alfa-,ômega-aminoálcool substituídos, enriquecidos com enantiômero, de
15 fórmula geral (7)



20

na qual

X é hidrogênio, COR¹¹ ou R¹³, onde R¹³ é alquila de C1-C6,

R¹ é alquila de C1-C7, alquenila de C3-C7 ou alquinila de C2-C7,

25 R², R¹¹, R¹³ são iguais ou diferentes e são alquila de C1-C6 ou alquenila de C2-C7,

R³ a R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogênio ou alquila de C1-C6, onde R² e R³, ou R³ e R⁷, ou R³ e R⁵, ou R⁵ e R⁷, também junto com os átomos ao qual se liga, podem ainda
30 formar um anel monocíclico de 5 ou 6 membros,

onde as seguintes combinações de substituintes a) a f) não se incluem:

a) X= hidrogênio, R² = metila e R¹ = terc-butila

b) X= hidrogênio, R¹ = etila, R⁵ = etila, R⁶ = etila

35 c) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, = etila, R² - metila

d) X, R³, R⁴, R⁸ = hidrogênio, R¹, R², R⁵, R⁶ = etila, R⁷ = metila

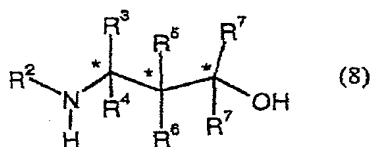
e) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R², R⁵, R⁶ = etila

f) X, R³, R⁴, R⁷, R⁸ = hidrogênio, R¹, R⁵, R⁶ = etila, R² = n-propila,

caracterizados pelo fato de que se convertem em

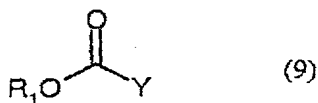
a) derivados de α-,ω-aminoálcool substituídos, enriquecidos com enantiômero, de fórmula (8)

10



onde

R² a R⁸ possuem o significado indicado na fórmula (7) abaixo, com derivados de ácido carboxílico quirais de fórmula (9)



20

onde

R¹ possui o significado indicado na fórmula (7) abaixo e

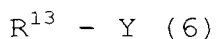
Y é halogênio ou um grupo de saída comum em reações de amidação,

conforme o caso, na presença de um diluente e, conforme o caso, com a adição de uma base; isolam-se os compostos de fórmula (7), na qual X é hidrogênio, assim obtidos e se convertem, conforme o caso, para a obtenção de compostos de fórmula (7), na qual X é COR¹¹, com cloretos de ácido carboxílico de fórmula (4)

30



ou, conforme o caso, converte-se para a obtenção de compostos de fórmula (7), na qual X é R¹³, com halogenetos alcalinos de fórmula (6)



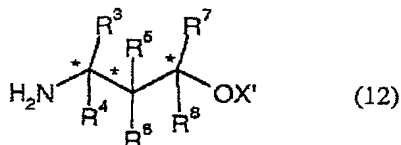
35

na qual

Y é cloro, bromo ou iodo,

b) ou pelo fato de que se convertem derivados de α -, ω -aminoálcool quirais ou α -, ω -aminoéteres quirais de fórmula (12)

5



na qual

10 R^3 a R^8 possuem o significado indicado na fórmula (7), e na qual X' é hidrogênio ou R^{13} , onde R^{13} é alquila de C_1C_6 , inicialmente com ésteres de ácido clorocarbônico quirais de fórmula (9)

15



na qual

R^1 representa um radical quiral com o sentido indicado na fórmula (7),

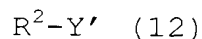
20 conforme o caso, na presença de um aceitador de ácido e conforme o caso mediante o uso de um diluente; posteriormente, em uma segunda etapa de reação, conforme o caso, após o isolamento do produto intermediário com grupo OH livre ($X' = H$), para a produção de compostos de fórmula (7) com $X = COR^{11}$, na qual R^{11} possui o significado supracitado, com cloretos de

25 ácido carboxílico de fórmula (4)



e, conforme o caso, após isolamento do produto intermediário realizado com grupo NH livre ainda com o composto de fórmula (11)

30



na qual R^2 possui o significado indicado acima e Y' é cloro, bromo ou iodo, conforme o caso, é convertido na presença de uma base e mediante o uso de um diluente.

35 7. Processo de combate a insetos e ácaros, **caracterizado** pelo fato de permitir a ação de derivados de α -, ω -aminoálcool

substituídos, enriquecidos com enantiômero, de fórmula (1) ou (7), em insetos e/ou ácaros e/ou seu hábitat.

8. Uso de derivados de α -, ω -aminoálcool substituídos, enriquecidos com enantiômero, de fórmula (1) ou (7),
5 **caracterizado** por se destinar ao combate a insetos e/ou ácaros.

9. Processo para produção de agentes de proteção contra insetos e ácaros, **caracterizado** pelo fato de misturar derivados de α -, ω -aminoálcool substituídos, enriquecidos com enantiômero, segundo a fórmula (1) ou (7), com diluentes e/ou
10 agentes de superfície ativa.

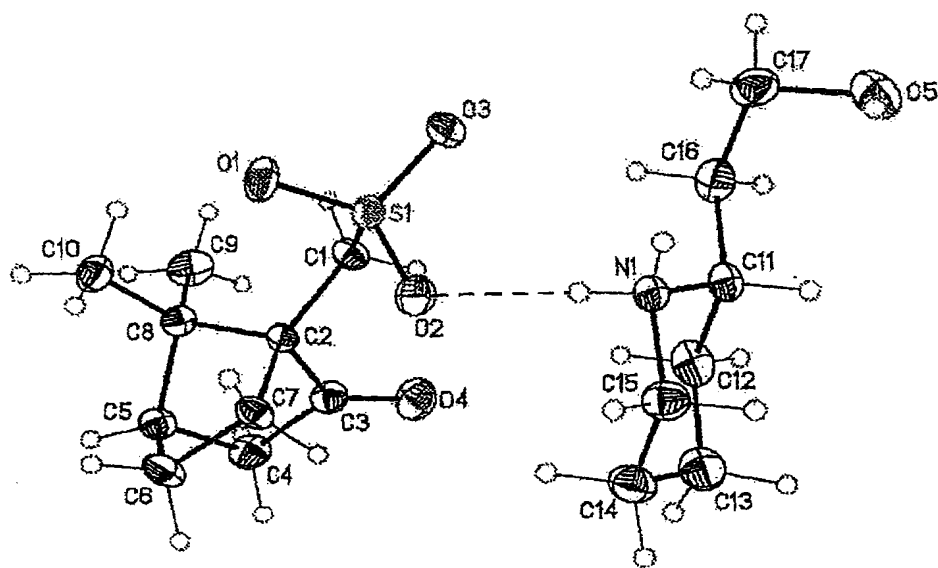


Fig. 1

**AGENTES REPELENTES DE INSETOS E ÁCAROS, DERIVADOS DE ALFA-,
ÔMEGA-AMINOÁLCOOL SUBSTITUÍDOS, ENRIQUECIDOS COM ENANTIÔMERO,
PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DESTES, PROCESSO DE COMBATE A INSETOS
E ÁCAROS, USO DE DERIVADOS DE ALFA-, ÔMEGA-AMINOÁLCOOL
5 SUBSTITUÍDOS E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE AGENTES DE PROTEÇÃO
CONTRA INSETOS E ÁCAROS**

A presente invenção diz respeito a um agente repelente de insetos e ácaros caracterizado por um teor de pelo menos um derivado de α -, ω -aminoálcool substituído, enriquecido com
10 enantiômero, de fórmula (I), onde X representa hidrogênio, COR¹¹ ou R¹³, R¹³ representa alquila de C₁-C₆, R¹ representa alquila de C₁-C₇, alquenila de C₃-C₇ ou alquinila de C₂-C₇, R², R¹¹, R¹³ são idênticos ou diferentes e representam alquila de C₁-C₆ ou alquenila de C₂-C₇, R³-R⁸ são idênticos ou diferentes e
15 representam hidrogênio ou alquila de C₁-C₆, onde R² e R³ ou R³ e R⁷, ou R³ e R⁵, ou R⁵ e R⁷ também podem formar, junto com os átomos aos quais se ligam, um anel monocíclico de 5 ou 6 membros. A invenção divulga também um método para produzir o referido agente.