

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

(21) **PI0617592-9 A2**

(22) Data de Depósito: 29/09/2006
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 233/58 2006.01
C07D 295/18 2006.01
A61Q 17/02 2006.01
A01N 37/18 2006.01
A01N 43/40 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA REPELIR UM INSETO OU ARTRÓPODE E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 30/09/2005 US 60/722,663,
30/09/2005 US 60/722,806

(73) Titular(es): E.I. Du Pont De Nemours And Company

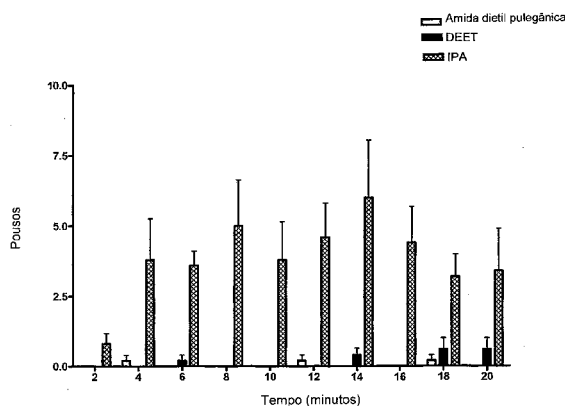
(72) Inventor(es): Mark A. Scialdone

(74) Procurador(es): Priscila Penha de Barros Thereza

(86) Pedido Internacional: PCT US2006038092 de 29/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/041307 de 12/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA REPELIR UM INSETO OU ARTRÓPODE E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO. A presente invenção refere-se a amidas pulegânicas substituídas e às suas composições, que são ambas úteis como um tratamento tópico para a pele, tal como um repelente para insetos e artrópodes.





“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA REPELIR UM INSETO OU ARTRÓPODE E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório US 60/722.663, depositado em 30 de setembro de 2006, e o
5 Pedido de Patente Provisório US 60/722.806, depositado em 30 de setembro de 2006, cada um dos quais é incorporado em sua totalidade como parte do mesmo para todos os propósitos.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se às amidas pulegânicas substituídas
10 e às suas composições. Os usos de tais compostos e composições incluem o uso como um tratamento tópico da pele, tal como um repelente para um inseto ou artrópode.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os repelentes de insetos são utilizados globalmente como meio
15 de reduzir o contato do vetor inseto – humano, minimizando desta forma a incidência da transmissão da doença transportada por vetor, bem como o desconforto geral associado às picadas de insetos.

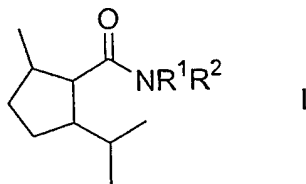
O ingrediente ativo mais conhecido e mais amplamente utilizado em repelentes de insetos tópicos comerciais é o derivado de benzamida
20 sintético, N,N-dietiltoluamida (DEET). Entretanto, o DEET exibe diversas características que são percebidas como indesejáveis, tais como um odor desagradável e uma sensação oleosa na pele.

As alternativas ao DEET como repelente de insetos foram descobertas em materiais que podem ser derivados do óleo da erva dos gatos,
25 tais como a nepetalactona (conforme descrito em Eisner, *Science* (1964) 146: 1318 – 1320) e diidronepetalactona (conforme descrito por Hallahan nos documentos WO 03/79786 e US 03/225.290). No entanto, existe uma necessidade contínua de fornecer repelentes de insetos eficazes e de baixo

custo, em particular, aqueles que podem ser derivados de fontes naturais.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Em uma realização, a presente invenção fornece amidas pulegânicas substituídas representadas, em geral, pela estrutura esquemática de Fórmula I:



em que R¹ e R² são cada um selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em:

(a) H, CH₃, C₂H₅;

(b) um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a

10 C₂₀;

(c) um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S;

(d) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀,
15 em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂; e

(e) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S, em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que
20 consiste em um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂;

contanto que R¹ e R² não sejam ambos hidrogênio, e contanto que R¹ e R² possam, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou bicíclico, a menos que a amida pulegânica assim formada seja a amida pulegânica *N*-metila-*N*-fenila.

25 Em outra realização, a presente invenção refere-se a uma

5 Em uma realização adicional, a presente invenção refere-se a um método para repelir insetos e/ou artrópodes que compreende expor os insetos e/ou artrópodes a um composto da Fórmula I descrita acima ou uma composição do mesmo.

Ainda, em uma outra realização, a presente invenção também se refere a um método para a fabricação de uma composição da matéria que pode ser aplicada à pele, couro, cabelo, penas ou pêlo ou outra superfície de um humano ou animal domesticado pela mistura (a) de um ou ambos de um veículo e um adjuvante cosmético ou terapêutico com (b) um composto descrito, em geral, pela Fórmula I descrita acima.

15 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

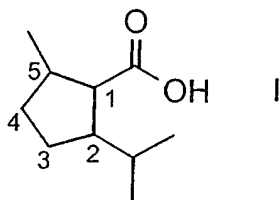
As Figuras 1 e 2 mostram os resultados dos testes dos compostos indicados da presente invenção com relação aos controles indicados quanto aos seus efeitos no comportamento de sondagem dos mosquitos *Aedes aegypti* no procedimento teste de pouso *in vitro*, descrito no presente. A escala horizontal mostra o tempo em minutos e a escala vertical mostra o número médio de pousos de mosquitos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

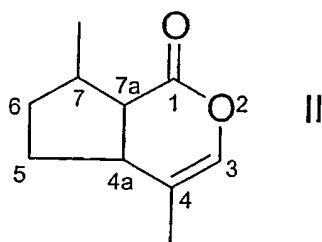
Embora a amida pulegânica possa ser preparada como um derivado da nepetalactona, seu uso e o uso de seus derivados, para o propósito de repelência de insetos e artrópodes não foi previamente relatado. Como resultado, a presente invenção refere-se a amidas pulegânicas, às composições de amidas pulegânicas e ao uso das amidas pulegânicas e suas composições como um tratamento tópico para a pele como um repelente de

insetos e/ou artrópodes.

O ácido pulegânico, conforme o termo é utilizado no presente, é o ácido 2-isopropil-5-metilciclopentano carboxílico, e é descrito geralmente pela estrutura de Fórmula I:



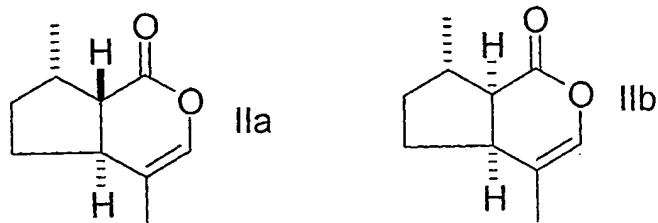
5 O ácido pulegânico apropriado para a utilização na presente invenção como um intermediário pode ser preparado utilizando a nepetalactona como o material de partida. A nepetalactona, que é descrita em geral pela estrutura de Fórmula II,



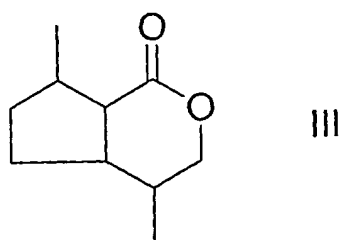
pode ser obtida a partir do óleo essencial da planta de Nepeta
 10 (erva dos gatos), tal como a espécie de *Nepeta Cataria*. As folhas da planta de Nepeta, uma fonte preferida do material bruto como a nepetalactona, está presente em grande quantidade e pode ser prontamente purificada a partir da mesma. O óleo essencial da planta de erva dos gatos pode ser obtido pela destilação a vapor do material de planta herbácea e, um dos isômeros
 15 primários de nepetalactona, *trans*, *cis*-nepetalactona (mostrado na Fórmula IIa), pode ser purificado a partir do óleo da erva dos gatos por meio da cristalização utilizando o éter – hexanos do petróleo.

Em adição à *trans*, *cis*-nepetalactona (IIa), o outro isômero primário da nepetalactona é o *cis*, *trans*-nepetalactona (mostrado na Fórmula
 20 IIb), que possui a configuração (S) no carbono 7 (de acordo com o esquema

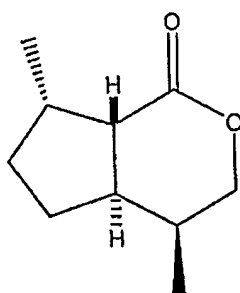
numerado de Fórmula II), o carbono que carrega a metila no anel da ciclopentila:



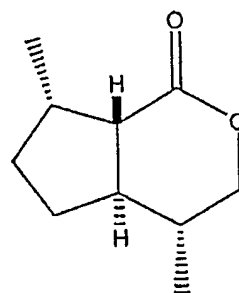
Quando hidrogenada, a nepetalactona produz uma mistura de ácido pulegânico e diidronepetalactona ("DHN"). O DHN que é descrito em
5 geral pela estrutura de Fórmula III, pode existir como um único diastereômero ou como uma combinação de diastereômeros:



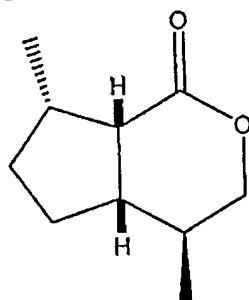
As estruturas dos estereoisômeros de 9S diidronepetalactona são mostradas abaixo.



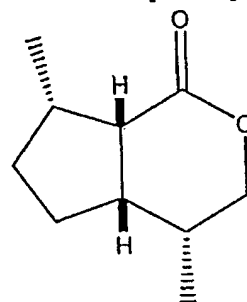
(1S,5S,9S,6R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4,3,0]-nonan-2-ona



(1S,9S,5R,6R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4,3,0]-nonan-2-ona

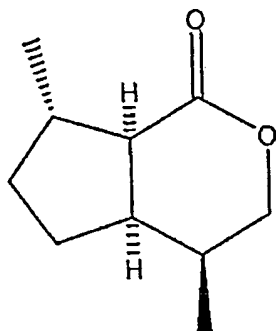


(1S,5S,9S,6S)-5,9-dimetil-3-

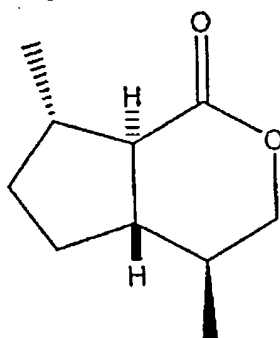


(1S,9S,6S,5R)-5,9-dimetil-3-

oxabicyclo[4,3,0]-nonan-2-ona



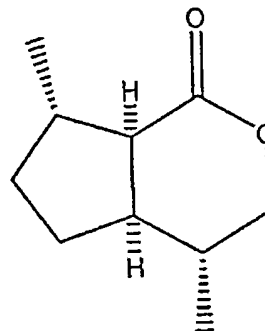
(9S,5S,1R,6R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4,3,0]-nonan-2-ona



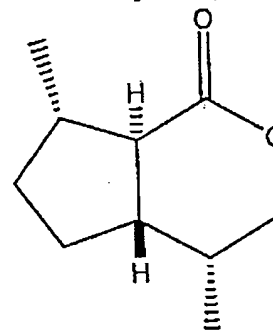
(9S,6S,1R,5S)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4,3,0]-nonan-2-ona

5

oxabicyclo[4,3,0]-nonan-2-ona

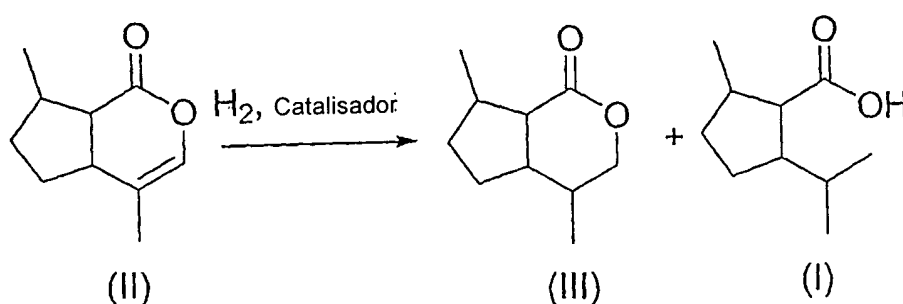


(9S,1R,5R,6R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4,3,0]-nonan-2-ona



(9S,6S,1R,5R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4,3,0]-nonan-2-ona

A reação em que o ácido pulegânico é formado pela hidrogenação da nepetalactona pode ser representada geralmente pelo esquema de Reação I, conforme segue:

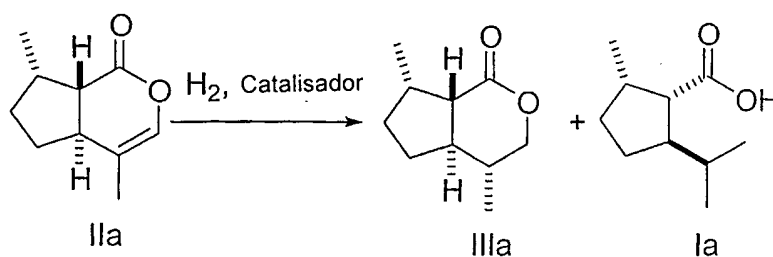


Reação (I)

10

A hidrogenação da nepetalactona pode ser efetuada na presença de um catalisador, isto é, uma substância que afeta a taxa de reação, mas não o equilíbrio da reação, e emerge da reação quimicamente inalterada. Em uma

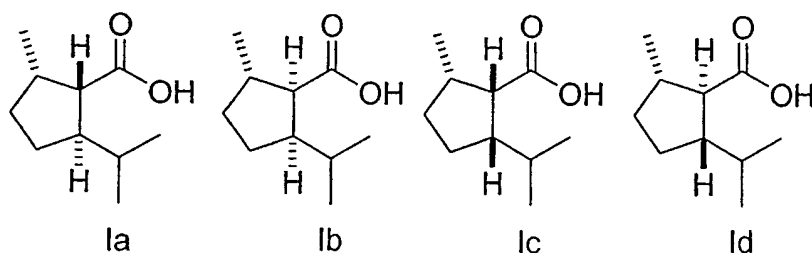
realização preferida, um catalisador de hidrogenação metálico suporte é utilizado. Os catalisadores apropriados, suportes e condições de reação para esta reação de hidrogenação são descritos em Manzer, documento US 03/225.290 (4 de dezembro de 2003 (que é incorporado em sua totalidade
 5 como uma parte do mesmo para todos os propósitos)), em particular, nos parágrafos 33 a 130 e a Tabela 1 do mesmo. Os catalisadores exemplos que produzem quantidades elevadas de ácido pulegânico incluem os catalisadores com base em platina e irídio. Manzer demonstra, por exemplo, os catalisadores e as condições sob as quais a redução da *trans*, *cis*-nepetalactona (IIa) para o
 10 diidronepetalactona (IIIa) e o ácido pulegânico (Ia), conforme mostrado geralmente no esquema de reação (II), podem ser obtidos:



Reação (II)

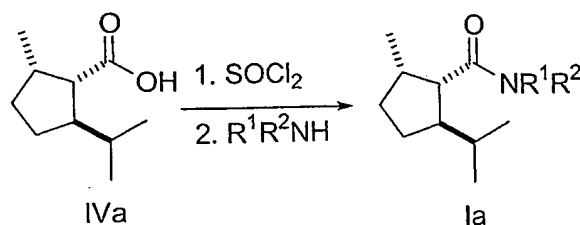
O ácido pulegânico pode ser purificado a partir da mistura dos produtos obtidos pela hidrogenação da nepetalactona pela extração de
 15 bicarbonato líquido/ líquido, seguido pela acidificação. Os solventes orgânicos apropriados para esta extração incluem o diclorometano e o clorofórmio.

As amidas pulegânicas da presente invenção podem ser derivadas dos diastereômeros do ácido pulegânico como um estereoisômero único ou como uma combinação de estereoisômeros. Como a nepetalactona
 20 pode existir como isômeros estereoquímicos distintos encontrados na natureza, o ácido pulegânico derivado da hidrogenação da nepetalactona também pode existir como diastereômeros, tais como aqueles descritos, em geral, pela Fórmula Ia ~ Id:



Em adição aos estereoisômeros do ácido pulegânico mostrados acima nas Figuras Ia ~ Id, que possuem a configuração *S* no carbono 5 (de acordo com o esquema numerado na Fórmula I, isto é, o carbono que carrega a metila no anel da ciclopentila), os estereoisômeros dos ácidos pulegânicos que possuem a configuração *R* no carbono 5 também são úteis na presente invenção como intermediários da qual se prepara as amidas pulegânicas. Por exemplo, as amidas pulegânicas são derivadas a partir do estereoisômero do ácido pulegânico Ia (1*S*, 2*R*, 5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentanocarboxamida formado na hidrogenação do *trans*, *cis*-nepetalactona (IIa).

Os métodos para converter os ácidos carboxílicos a carboxamidas são bem conhecidos e descritos, por exemplo, em *Comprehensive Organic Transformations*, Richard C., Larock, VCH Publishers, Inc., Nova Iorque, 1989, págs 972 – 976. As amidas pulegânicas (Fórmula Ia) podem ser formadas a partir do ácido pulegânico (Fórmula IVa) pela reação do cloreto ácido do ácido pulegânico com aminas, conforme mostrado na Reação (III):



Reação (III)

As aminas utilizadas também podem conter centros estereogênicos e serem quirais, tais como o 2-metilpiperidina utilizado no Exemplo 2 como um racemato, que é uma combinação dos enantiômeros (2*S*)-metil- e (2*R*)-metil-piperidina. O uso de tais aminas no procedimento de ligação

descrito na Reação (III) gera amidas pulegânicas diastereoisoméricas.

As amidas pulegânicas podem ser purificadas a partir do reagente intermediário do ácido pulegânico pela extração líquido/ líquido de bicarbonato. A separação da camada orgânica seguida pela evaporação do solvente fornece os produtos de amida pulegânica bruta. A purificação adicional é possível utilizando o flash por cromatografia de sílica gel, conforme descrito em W. C. Still et al., *Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution*, *J. Org. Chemistry* (1978), 43 (14): 2923 – 2925.

Duas amidas de ácido pulegânico são conhecidas: amida pulegânica (amida de ácido 2-isopropil-5-metil-ciclopentanocarboxílico) (Wallach, *Terpenes and Ethereal Oils*, CXI. I., *Carvenolide and Pulegenolide*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1913) 392: 49 – 59); e amida pulegânica *N*-metila-*N*-fenila (Curran, *J. Org. Chem.* (1991) 56: 4335 – 4337; e Curran, *Tetrahedron* (1994) 50: 7343- 7366).

Os compostos de amida pulegânica apropriados para o uso na presente invenção podem ser representados, em geral, pela seguinte Fórmula I estrutural:



Fórmula I

em que R¹ e R² são cada um selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em:

(1) H, CH₃, C₂H₅;

(2) um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀, de preferência, C₃ a C₁₂;

(3) um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀, de preferência, C₃ a C₁₂, que compreende um heteroátomo selecionado a

partir do grupo que consiste em O, N e S;

(4) um grupo aromático não substituído ou substituído C_6 a C_{20} , de preferência, C_6 a C_{12} , em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C_1 a C_{12} ; e

(5) um grupo aromático não substituído ou substituído C_6 a C_{20} , de preferência, C_6 a C_{12} , que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S, em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C_1 a C_{12} ;

contanto que R^1 e R^2 não sejam ambos hidrogênio, e contanto que R^1 e R^2 possam, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou bicíclico, a menos que a amida pulegânica assim formada seja a amida pulegânica *N*-metila-*N*-fenila.

Em uma realização preferida, a amida pulegânica substituída da presente invenção é selecionada a partir do grupo que consiste em *N,N*-dietil-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentanocarboxamida, ou ((±)-2-metilpiperidinil)-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentanocarboxamida.

Conforme indicado acima, a nepetalactona, a diidronepetalactona, o ácido pulegânico e as amidas pulegânicas existem todos na forma diastereomérica. Como resultado, salvo indicações em contrário, uma referência a um composto em seu nome, tal como "amida pulegânica", "ácido pulegânico", "nepetalactona" ou "diidronepetalactona", ou uma referência a uma estrutura estereoquimicamente ambígua, será interpretada como sendo uma referência inclusiva a qualquer de seu estereoisômero único, e/ou a qualquer combinação de quaisquer, e/ou de todos, os estereoisômeros destes compostos. As misturas dos estereoisômeros podem, desta forma, ser formadas, em que o teor molar ou da massa de qualquer estereoisômero

individual ou qualquer subgrupo da mistura, relativo à toda a mistura pode ser variável.

A presente invenção refere-se às amidas pulegânicas conforme descritas acima, às composições que compreende as amidas pulegânicas e ao uso das amidas pulegânicas e às suas composições. As preparações da presente invenção, que incluem os compostos de amidas pulegânicas descritos acima, e as composições, formulações e outros materiais que podem ser preparados a partir de tais compostos de acordo com a presente invenção, e suas misturas, podem ser todos utilizados para uma multiplicidade de propósitos. Estes propósitos incluem, por exemplo, o uso como um ingrediente ativo em uma quantidade efetiva para a repelência de diversas espécies de insetos ou artrópodes, o uso como um composto de fragrância por si mesmo ou como um ingrediente em uma composição de perfume, ou o uso como um tratamento tópico para a pele.

Por exemplo, as preparações no presente podem ser aplicadas de maneira tópica à pele, couro, cabelo, pêlo, penas ou outra superfície de um mamífero, tal como um humano ou animal domesticado, que serve como um hospedeiro para um inseto ou artrópode. Os hospedeiros vivos e vigorosos, tais como os citados, podem servir como fontes alimentícias aceitáveis para os insetos que se alimentam de sangue e artrópodes, tais como moscas picadoras, bicho-do-pé, pulgas, mosquitos, carrapatos e piolhos.

As preparações no presente também podem ser aplicadas ou incorporadas em hospedeiros inanimados para um inseto ou artrópode, que incluem, por exemplo, uma fonte alimentícia, tais como plantas ou culturas em crescimento ou colhidas, ou um habitat desejável, tal como uma construção ou estrutura, ou outros tipos de artigos protetores, tais como os que podem ser feitos a partir de tecidos ou têxteis. Tais hospedeiros inanimados podem incluir, por exemplo, torres, silos, cestos, caleiras, caixas e sacolas em que os

produtos alimentícios, tais como os grãos, são armazenados, que podem ser um habitat atraente ou fonte alimentícia para insetos, tais como besouros ou gorgulhos da farinha ou do feijão. Uma preparação no presente pode ser utilizada para repelir tais insetos pela aplicação da preparação a um recipiente ou artigo ou a qualquer ponto de acesso ao mesmo.

As preparações no presente também podem ser aplicadas à pele e/ou ao cabelo de humanos para proporcionar um odor ou aroma agradável como um composto de fragrância em si ou como um ingrediente em uma composição de perfume; e as suas preparações também podem ser utilizadas como tratamento tópico para a pele, pela aplicação à pele e/ou ao cabelo de humanos na forma de uma loção corporal, enxaguante, condicionador, tônico, loção, colônia corporal, spray ou outro tipo de produto cosmético, conforme aplicado pessoalmente pelo usuário.

Uma substância repelente afasta os insetos ou os artrópodes de seus hospedeiros preferidos, vivos ou inanimados, ou, de algum modo, torna aqueles hospedeiros inaceitáveis. A maior parte dos repelentes não são venenos ativos, mas tornam os hospedeiros insetos/ artrópodes desejáveis, ou as condições associadas a estes hospedeiros, não atraentes ou desagradáveis. Tipicamente, um repelente é uma preparação que pode ser aplicada topicamente em um hospedeiro, sobre ou acerca do mesmo, ou pode ser incorporada em um hospedeiro para impedir que os insetos/ artrópodes se aproximem ou permaneçam nos arredores do espaço tridimensional em que o hospedeiro vive. Nestes casos, o efeito do repelente é ocasionar a rejeição dos insetos/ artrópodes ao hospedeiro, ou ocasionar a expulsão e o afastamento do hospedeiro, o que, portanto, minimiza a frequência de “mordidas” a um hospedeiro vivo, ou minimiza a quantidade do dano que o inseto/ artrópode causa a um hospedeiro inanimado. Os repelentes podem estar na forma de gases (olfatório), líquidos ou sólidos (gustatório).

Uma propriedade que é importante para a eficácia do repelente geral é a atividade de superfície, a medida em que muitos repelentes contêm regiões ambas polares e não polares em sua estrutura. Uma segunda propriedade é a volatilidade. Os repelentes formam uma classe incomum de compostos onde a evaporação do ingrediente ativo de uma superfície, sobre ou próximo a mesma, faz uma contribuição importante para sua eficácia, conforme medido pela proteção de um hospedeiro vivo das picadas ou a proteção de um hospedeiro inanimado do dano.

Um aspecto da potência de uma substância repelente é a proporção em que a concentração da substância no espaço aéreo acima e ao redor de uma superfície onde ele foi aplicado é suficiente para repelir um inseto ou artrópode, em particular, um inseto voador. Um nível desejado de concentração do repelente é obtido no espaço aéreo principalmente da evaporação, mas a taxa de evaporação é afetada pela taxa de qualquer absorção na superfície, e a penetração em uma superfície ou através dela é, portanto, quase sempre um modo indesejável de perda do repelente da superfície. Esta consideração se aplica igualmente à perda de um repelente pela absorção na pele ou outra superfície de um hospedeiro vivo, assim como à perda de um repelente de uma superfície de um hospedeiro inanimado feito de um material sintético, onde a substância repelente pode reagir de modo indesejável com outras substâncias químicas presentes naquela mesma superfície. A perda de concentração de uma substância repelente pela ação física, tal como diluição ou absorção, ou a perda de concentração pela ação química, tal como uma reação, é igualmente indesejável no caso da repelência de um inseto/ artrópode que rasteja, para cuja concentração diretamente em uma superfície é um fator importante.

Ao selecionar uma substância para a utilização como um ativo repelente de inseto/ artrópode, a volatilidade inerente da substância é, deste

modo, geralmente uma consideração importante. Entretanto, uma variedade de estratégias está disponível quando necessária para o propósito de tentar aumentar a persistência de um ativo enquanto não diminui, e de preferência, aumenta, a volatilidade. Por exemplo, o ativo pode ser formulado com polímeros e ingredientes inertes para aumentar a persistência em uma superfície a qual foi aplicada ou a qual ela será exsudada. Entretanto, a presença de ingredientes inertes na formulação dilui o ativo na formulação e a perda de um ativo a partir da evaporação rápida indesejável deve ser, portanto, balanceada contra o risco de simplesmente aplicar muito pouco ativo como sendo efetivo. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar contido em microcápsulas para controlar o taxa de perda da superfície ou um artigo; uma molécula precursora, que desintegra lentamente em uma superfície ou em um artigo, pode ser utilizada para controlar a taxa de liberação de um ingrediente ativo; ou um sinérgico pode ser utilizado para estimular continuamente a evaporação do ativo da composição formulada.

A liberação de um ingrediente ativo que é destinado para a aplicação na pele ou outra superfície de um hospedeiro vivo pode ser acompanhada, por exemplo, pela encapsulação sub-mícron em que o ingrediente ativo é encapsulado ou envelopado em uma proteína nutritiva da pele. A proteína pode ser utilizada, por exemplo, em cerca de 20% em peso de concentração. Uma aplicação de repelente contém muitas destas cápsulas de proteínas que podem ser suspensas em uma loção a base de água, ou água para aplicação em spray. Após o contato com a pele, as cápsulas de proteína começam a quebrar, liberando o ativo encapsulado. O processo continua a medida em que cada cápsula microscópica é consumida e então substituída, em seguida, por uma nova cápsula que entra em contato com a superfície e libera seu ingrediente ativo. O processo pode levar até 24 horas para uma aplicação. Devido ao fato da proteína aderir muito facilmente à pele, estas

formulações são muito resistentes à perspiração (suor) e à diluição pela água de outras fontes.

Uma das vantagens diferente das preparações da presente invenção é que elas são todas caracterizadas por uma volatilidade relativa que
5 as torna adequadas para a utilização para obter um nível desejavelmente elevado de concentração de um ingrediente ativo em uma superfície, acima ou acerca da mesma, em um hospedeiro vivo ou inanimado, conforme descrito acima. Uma ou mais destas preparações pode ser utilizada para tais propósitos como um ativo, ou uma formulação ativa, em uma composição em que a
10 preparação é misturada com um veículo apropriado para a aplicação a úmido ou a seco da composição a uma superfície na forma, por exemplo, de um líquido, aerossol, gel, aerogel, espuma ou pó (tal como um pó pulverizável ou uma nuvem de pó). Os veículos apropriados incluem quaisquer de uma variedade de veículos líquidos, sólidos ou semi-líquidos orgânicos e
15 inorgânicos disponíveis comercialmente, ou formulações veículo utilizáveis na formulação de uma variedade de produtos cosméticos. Quando se formula uma composição para a aplicação na pele ou outra superfície humana, é importante selecionar um veículo dermatologicamente aceitável. Um veículo apropriado para o uso no presente pode incluir a água, álcool, silicone, vaselina, lanolina;
20 ou pode incluir um veículo líquido orgânico, tal como um hidrocarboneto alifático líquido (por exemplo, pentano, hexano, heptano, nonano, decano e seus análogos) ou um hidrocarboneto aromático líquido.

Os exemplos de outros hidrocarbonetos líquidos úteis incluem os óleos produzidos pela destilação do carvão e a destilação de diversos tipos de
25 graus de reservas petroquímicas, incluindo os óleos de querosene que são obtidos pela destilação fracionada do petróleo. Os óleos do petróleo apropriados incluem aqueles geralmente referidos como óleos de spray agrícola (por exemplo, os denominados óleos de spray médio e leve,

consistindo em frações médias na destilação do petróleo e que são apenas levemente voláteis). Tais óleos são geralmente altamente refinados e podem conter apenas quantidades minúsculas de compostos insaturados. Além disso, tais óleos são geralmente os óleos de parafina e, conseqüentemente, podem ser emulsificados com água e um emulsificante, diluído a concentrações mais baixas e utilizadas como sprays. Os óleos de pinho, obtidos a partir da digestão por sulfato da polpa da madeira, como os óleos de parafina, podem ser utilizados de maneira similar. Outros veículos orgânicos líquidos podem incluir os hidrocarbonetos de terpeno líquidos e os álcoois de terpeno, tais como o alfa-pineno, dipenteno, terpineol e similares.

Outros veículos apropriados incluem o silicone, vaselina, lanolina, hidrocarbonetos líquidos, óleo em sprays agrícolas, óleo de parafina, óleos de pinho, hidrocarbonetos de terpeno líquido e álcoois de terpeno, álcoois aromáticos e alifáticos, ésteres, aldeídos, cetonas, óleo mineral, álcoois superiores, materiais sólidos inorgânicos e orgânicos finamente divididos. Em adição aos hidrocarbonetos líquidos mencionados acima, o veículo pode conter agentes emulsificáveis convencionais que podem ser utilizados para ocasionar a dispersão do ingrediente ativo, e a diluição, em água para a aplicação no uso final. Ainda, outros veículos líquidos podem incluir os solventes orgânicos, tais como álcoois alifáticos e aromáticos, ésteres, aldeídos e cetonas. Os álcoois monoídricos alifáticos incluem os álcoois de metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila e *terc*-butila. Os álcoois apropriados incluem os glicóis (tais como o etileno e o propileno glicol) e os pinacóis. Os álcoois poliídros apropriados incluem o glicerol, arabitól, eritritol, sorbitol e similares. Finalmente, os álcoois cíclicos apropriados incluem os álcoois de ciclopentila e ciclohexila.

Os ésteres aromáticos e alifáticos convencionais, aldeídos e cetonas podem ser utilizados como veículos e ocasionalmente são utilizados em combinação com os álcoois mencionados acima. Ainda, outros veículos

líquidos incluem produtos do petróleo de ebulição relativamente elevada, tais como o óleo mineral e os álcoois superiores (tal como o álcool cetílico). Adicionalmente, os denominados “estabilizantes” convencionais (por exemplo, ditiocarbonato de dimetil sulfinil *terc*-butila) podem ser utilizados em conjunto, ou como componente, do(s) veículo(s) utilizado(s) em uma composição conforme produzida de acordo com a presente invenção.

Numerosas argilas que possuem uma estrutura em camada com interstícios, e materiais inorgânicos sintéticos que se assemelham a tais argilas em relação à composição química, cristalinidade e morfologia em camada, são apropriadas para a utilização no presente como veículos. As argilas apropriadas possuindo uma estrutura em camada com interstícios incluem a esmectita, caulim, muscovita, vermiculita, flogopita, xantofilita, e crisotila, e suas misturas. As argilas de esmectita e as argilas de caulim são as preferidas. As argilas de esmectita incluem a montmorilonita, beidelita, nontronita, saponita, hectorita, sauconita, e outros. As argilas de caulim incluem a caulinita, deckita, nacrita, antigorita, e outras. A de maior preferência é a montmorilonita. Os tamanhos de partícula médios variam de 0,5 a 50 μm .

Os produtos desejáveis de uma composição repelente de inseto/ artrópode, em particular, uma a ser aplicada na pele ou outra superfície de um hospedeiro vivo, incluem a baixa toxicidade, resistência à perda por imersão em água ou suor, pouco ou nenhum odor ou pelo menos um odor agradável, facilidade de aplicação, e rápida formação de um filme de superfície seco e livre de pegajosidade. Uma composição que possui estas propriedades possibilita o tratamento de um animal doméstico infestado com um inseto/ artrópode (por exemplo, cães infestados com pulgas, aves infestadas com piolhos ou gado infestado com moscas dos chifres ou carrapatos), ou um humano que se submete a uma exposição inevitável a um inseto/ artrópode, pelo contato da pele, couro, cabelo, pêlo, penas ou outra superfície com uma

quantidade da composição eficaz para repelir o inseto/ artrópode do hospedeiro.

A aplicação de uma quantidade eficaz de uma composição repelente em uma superfície sujeita ao ataque por um inseto/ artrópode (tal como a pele, couro, cabelo, pêlo ou penas de um hospedeiro vivo, ou as hastes, caules, folhas ou flores de uma planta ou cultura) pode ser acompanhada pela dispersão da composição no ar, ou pela dispersão da composição como uma névoa líquida ou incorporada em um pó ou poeira, e isto irá permitir que a composição situe-se nas superfícies desejadas do hospedeiro. Também pode ser desejável formular uma composição repelente pela combinação de sua preparação com um veículo instável para a aplicação na forma de um spray. Tal composição pode ser um aerossol, líquido pulverizável ou composição em pó pulverizável adaptada para dispersar o ingrediente ativo na atmosfera por meio de um gás comprimido, ou um spray de bomba mecânica. Da mesma forma, a pulverização direta de um repelente líquido/ semi-sólido/ sólido em um hospedeiro na forma úmida ou seca (como um sólido friável, por exemplo) é um método útil de colocar uma superfície do hospedeiro em contato com uma quantidade eficaz do repelente.

Ainda, também pode ser desejável combinar uma preparação no presente com um ou mais outros compostos conhecidos por possuir repelência aos insetos em uma composição para obter um efeito sinérgico. Os compostos repelentes de insetos apropriados combináveis para tal propósito incluem as nepetalactonas, nepetalactamas, as diidronepetalactonas e seus derivados, benzil, benzoato de benzila, 2,3,4,5-bis(butil-2-eno) tetrahidrofurfural, butoxipolipropileno glicol, *N*-butilacetanilida, *n*-butil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-1,4-pirona-2-carboxilato, adipato de dibutila, ftalato de dibutila, succinato de di-*n*-butila, *N,N*-dietil-*m*-toluamida, carbato de dimetila, ftalato de dimetila, 2-etil-2-butil-1,3-propanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol, isocinchomeronato de di-*n*-propila,

2- fenil-ciclo-hexanol, *p*-metano-3,8-diol e *N,N*-dietilsuccinamato de *n*-propila.

Em adição a uma ou mais das preparações no presente, uma composição repelente de insetos/ artrópodes também pode incluir um ou mais dos óleos essenciais e/ou ingredientes ativos dos óleos essenciais. Um óleo essencial inclui qualquer tipo de óleo volátil que é obtido a partir da planta e possui o odor e outras propriedades características da planta. Os exemplos de óleos essenciais úteis incluem: óleo de amêndoas amargas, óleo de anis, óleo de manjerição, óleo de essencial, óleo de cominho, óleo de cardamomo, óleo de cedro, óleo de aipo, óleo de camomila, óleo de canela, óleo de citronela, óleo de cravo-da-índia, óleo de coentro, óleo de cominho, óleo de aneto, óleo de eucalipto, óleo de erva-doce, óleo de gengibre, óleo de toronja (*grapefruit*), óleo de limão, óleo de lima, óleo de hortelã, óleo de salsa, óleo de hortelã-pimenta, óleo de pimenteira, óleo de rosa, óleo de hortelã (mentol), óleo de laranja lima, óleo de tomilho, óleo de curcuma e óleo de gaultéria. Os exemplos de ingredientes ativos nos óleos essenciais são: citronelal, metil salicilato, etil salicilato, propil salicilato, citronelol, safrol e limoneno.

Os insetos e artrópodes que podem ser repelidos pelas preparações no presente incluem quaisquer membros de um grupo grande de animais invertebrados caracterizados, no estado adulto (estados de insetos não adultos incluem a larva e a pupa), pela divisão do corpo em cabeça, tórax e abdômen, três pares de patas e, freqüentemente (mas nem sempre), dois pares de asas membranosas. Portanto, esta definição inclui uma variedade de insetos mordedores (por exemplo, formigas, abelhas, bicho-do-pé, pulgas, mosquitos, carrapato, vespas), molas mordedoras (por exemplo, borrachudos, mutucas, moscas dos estábulos, moscas dos chifres (*Haematobia irritans*)), insetos perfuradores de madeira (por exemplo, cupins), insetos nocivos (por exemplo, moscas domésticas, baratas, piolhos, bicho-de-conta) e pestes domésticas (por exemplo, besouro da farinha e do feijão, ácaros, mariposas,

traças, gorgulhos).

Em outra realização, uma preparação no presente pode ser utilizada como um material de fragrância ou como um ativo em uma composição de fragrância e ser aplicada de uma maneira tópica à pele humana ou animal ou ao cabelo para proporcionar uma fragrância ou aroma agradável a este, como em colônias ou perfumes para humanos ou animais de estimação. Alternativamente, a fragrância ou aroma agradável pode ser obtido pela utilização de uma preparação do mesmo como um repelente de inseto/ artrópode, onde a preparação possui os atributos mútuos de proporcionar simultaneamente ambas a repelência, bem como a fragrância ou aroma agradável.

Em uma realização adicional, a fragrância e/ou o repelente de insetos/ artrópodes de produtos direcionados a outros propósitos fundamentais serão aprimorados pela presença no presente de uma preparação da presente invenção. Estes outros produtos incluem, por exemplo, uma loção corporal, enxaguante, loção, colônia corporal, tônico ou loção tônica, géis de banho e de enxágüe, produtos espumantes (por exemplo, espumas de barbear), maquiagens, desodorantes, xampu, laquês/ condicionadores de cabelo, composições de sabonete (por exemplo, sabonetes para as mãos e sabonetes de banho/ enxágüe) ou outros tratamentos de cuidados pessoais ou paliativos, e agentes de limpeza, tais como detergentes e solventes, e perfumadores do ar e removedores de odor. Tais produtos podem ser fabricados, por exemplo, na forma de um líquido pulverizável, um aerossol, uma espuma, um creme, uma pomada, um gel, uma pasta, um pó ou um sólido friável. O processo de fabricação de tal produto incluiria, portanto, a mistura de uma preparação do presente com veículos apropriados ou outros ingredientes inertes para facilitar a entrega na forma física conforme descrito, tal como veículos líquidos que são prontamente pulverizáveis; um propelente para um aerossol ou uma espuma;

veículos viscosos para um creme, uma pomada, um gel ou uma pasta; ou veículos secos ou semi-sólidos para um pó ou um sólido friável.

Quaisquer dos produtos descritos acima também podem conter outros adjuvantes terapeuticamente ou cosmeticamente ativos ou ingredientes
5 suplementares como são típicos na indústria de cuidados pessoais. Os exemplos destes incluem os fungicidas, agentes de filtro solar, agente de bloqueio solar, vitaminas, agentes de bronzamento, extratos vegetais, agentes anti-inflamatórios, anti-oxidantes, agentes seqüestrantes de radicais, retinóides, alfa-hidróxi ácidos, antisépticos, antibióticos, agentes anti-bactericidas, anti-
10 histamínicos; adjuvantes tais como espessantes, agentes tampão, agentes quelantes, conservantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensoativos, emolientes, agentes colorantes, aloe vera, ceras e intensificadores de penetração; e as misturas de quaisquer de dois ou mais dos mesmos.

Os hospedeiros inanimados sobre os quais uma preparação no
15 presente pode ser incorporada para produzir um efeito de repelência aos insetos/ artrópodes, ou para proporcionar uma fragrância aprimorada, inclui os artigos ou bens manufaturados, tais como bens têxteis e fibrosos, vestimenta, bens sanitários, panos para tapetes, linho, outdoors ou equipamento militar, tais como tendas, lonas, mochilas ou mosquitoireiro, velas, papéis, tintas,
20 produtos de madeira, tais como móveis, plásticos e outros polímeros e similares.

Uma preparação no presente pode ser formulada ou incorporada em uma composição para a aplicação em um hospedeiro vivo, por qualquer dos mesmos métodos conhecidos na indústria cosmética, tal como diluição,
25 mistura, espessamento, emulsificação, envasamento e pressurização. Uma preparação no presente pode ser incorporada em um artigo que serve como um hospedeiro inanimado, pela mistura durante a produção ou pelas etapas de pós-produção, tal como pulverização ou imersão.

A preparação no presente pode ser misturada em uma composição com outros componentes, tais como um veículo, em uma quantidade que é eficaz para a utilização para um propósito particular, tal como um repelente de inseto/ artrópode, fragrância ou outro tratamento da pele. A
5 quantidade de um ácido pulegânico, conforme descrita no presente, contido em uma composição não irá, em geral, exceder cerca de 80% em peso com base no peso do produto final, entretanto, maiores quantidades podem ser utilizadas em certas aplicações, e esta quantidade não é limitante. De maior preferência, uma quantidade apropriada de uma amida pulegânica será de pelo menos
10 cerca de 0,001% em peso e, de preferência, de cerca de 0,01% até cerca de 50% em peso; e de maior preferência, de cerca de 0,01% a cerca de 20% em peso, com base no peso total da composição ou artigo total. As composições específicas irão depender do uso pretendido.

Outras composições, materiais e métodos relevantes para a
15 utilização de uma amida pulegânica são conforme descritos nos documentos US 2003/062.357; US 2003/079.786; US 2003/191.047 e US 2006/148.842, cada um dos quais são incorporados em sua totalidade como uma parte do mesmo para todos os propósitos.

A presente invenção é descrita adicionalmente, mas não é
20 limitada, às seguintes realizações específicas.

EXEMPLOS

PROCEDIMENTOS GERAIS

O significado das abreviações utilizadas é conforme segue: "mL" significa mililitro(s), "µL" significa microlitro, "g" significa grama(s), "mg" significa
25 miligrama, "kPa" significa quilopascal, "MP" significa ponto de fusão, "NMR" significa ressonância magnética nuclear, "HPLC-MS" significa cromatografia líquida de alta eficiência – espectrometria de massa, "GCMS" significa espectrometria de massa – cromatografia gasosa, "°C" significa graus

centígrados, “RT” significa temperatura ambiente (por exemplo, cerca de 25° C), “h” significa hora e “ATP” significa adenosina trifosfato.

Todos os sais inorgânicos e solventes orgânicos, com a exceção do tetrahidrofurano anidro (THF), foram obtidos pela VWR Scientific (West Chester, PA). Todos os outros reagentes utilizados nos exemplos foram obtidos pela Sigma-Aldrich Chemical (Milwaukee, WI) e utilizados conforme recebidos. A determinação do pH foi realizado com papel de pHídron da Micro Essencial Laboratory, Inc. (Brooklyn, NY). Os produtos de amida pulegânica foram purificados pela cromatografia de coluna em sílica gel utilizando o acetato de etila/ hexanos como o eluente; os produtos purificados foram caracterizados pela espectroscopia de NMR. Os espectros NMR foram obtidos em um Bruker DRX Advance (500 MHz ¹H, 125 MHz ¹³C; Bruker Biospin Corp., Billerica, MA) utilizando os solventes deuterados obtidos pela Cambridge Isotope Laboratories, Inc. (Andover, MA).

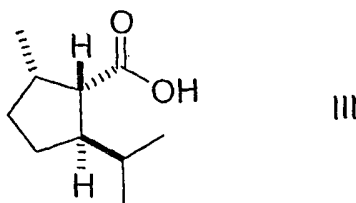
Todas as reações e manipulações relacionadas a síntese dos repelentes controle e teste foram realizadas em uma capela de laboratório padrão nas vidrarias de laboratório padrão.

PURIFICAÇÃO DO *TRANS, CIS*-NEPETALACTONA

O óleo da erva dos gatos (60 g) (Berjé; Bloomfield, NJ; número do lote 22941) contendo cerca de 75% de *trans, cis*-nepetalactona (IIa) foi colocado em um frasco de fundo redondo de 500 mL e tratado com éter de petróleo (200 mL) sob agitação à temperatura ambiente. No resfriamento a 0° C, os sólidos brancos precipitaram da solução e assentaram no fundo do frasco. Os sólidos brancos foram filtrados, lavados com éter do petróleo, resfriados a 0° C e secos sob vácuo. O produto sólido branco obtido (30 g, 50% de rendimento) foi determinado como sendo *trans, cis*-nepetalactona pela análise NMR e forneceu um ponto de fusão de 27 a 29° C (MP de 27,5 a 29° C, obtido por Sakan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1965, 4097 – 4101).

SÍNTESE DO ÁCIDO PULEGÂNICO

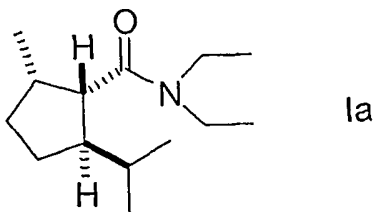
O ácido (1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentanocarboxílico (ácido pulegânico, Fórmula IV)



é sintetizado conforme segue: a *trans*, *cis*-nepetalactona (30,0 g),
 5 obtida conforme descrito acima, foi dissolvida em 95% de etanol/ 5% de
 isopropanol (300 mL), e colocada em uma garrafa Fisher – Porter com 5% de
 Pt/C (catalisador, 6,0 g). O tubo foi evacuado e preenchido com o mesmo H₂
 por duas vezes, então carregado com H₂ a 30 psig (206,9 kPa). Após agitação
 por 19 horas à temperatura ambiente, o tubo foi descarregado e os conteúdos
 10 filtrados sobre celita para remover o catalisador. O solvente foi removido sob
 pressão reduzida e o resíduo resultante foi separado entre hexanos (100 mL) e
 solução de bicarbonato de sódio saturado (150 mL). A camada aquosa foi
 acidificada com ácido clorídrico concentrado ao pH = 1,0. A mistura foi então
 extraída três vezes com diclorometano (50 mL), e as camadas orgânicas
 15 combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro. A remoção do solvente
 sobre pressão reduzida produziu o ácido pulegânico como um óleo claro (21,0
 g, 68% de rendimento). A análise de NMR do produto obtido era consistente
 com o ácido pulegânico, a estrutura do ácido (1S,2R,5S)-2-isopropil-5-
 metilciclopentanocarboxílico está representada na Fórmula III.

20

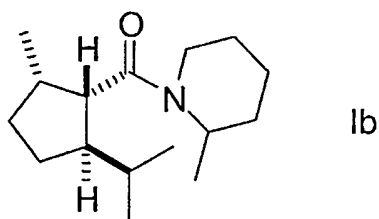
EXEMPLO 1



N,N-dietil-(1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentanocarboxamida

O ácido pulegânico (III) (1,0 g) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) em um frasco de fundo redondo de 100 mL sob nitrogênio e resfriado a 0°C com um banho de gelo. A trietilamina (0,82 mL) foi adicionada à solução, seguida pela adição lenta, gota-a-gota do cloreto de tionila (0,43 mL) por meio de uma seringa. Separadamente, a dietilamina (0,73 mL) foi adicionada ao diclorometano (5 mL) em um frasco de fundo redondo de 100 mL sob nitrogênio e resfriado a 0°C. A solução de cloreto de ácido-trietilamina-tionila no primeiro frasco foi adicionada gota-a-gota à solução de dietilamina por meio de uma cânula sob nitrogênio a 0° C. Após o término da adição, a solução resultante foi agitada a 0°C por 30 minutos e então aquecida à temperatura ambiente. Após 30 minutos, a solução da reação foi concentrada em um rotovaporador e o resíduo resultante foi dividido entre o diclorometano (25 mL) e uma solução de ácido cítrico a 10% (25 mL). As camadas foram separadas por meio de um funil de separação e a camada aquosa foi re-extraída com diclorometano (25 mL). As camadas de diclorometano combinadas foram lavadas com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL) e secas sobre sulfato de sódio anidro. A remoção do solvente sob pressão reduzida produziu a amida *N,N*-dietil-pulegânica como um óleo amarelo pálido (0,95 g, 79% de rendimento). As análises de NMR e GCMS do produto obtido era consistente com a estrutura do *N,N*-dietil-(1*S*,2*R*, 5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentanocarboxamida representada na representação estrutural Ia em alta pureza.

EXEMPLO 2



((±)-2-metilpiperidinil)-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentano-carboxamida

Foi empregado o procedimento idêntico descrito no Exemplo 1 utilizando o 2-metilpiperidina racêmico (0,70 mL) no lugar do dietilamina que produziu ($\pm$)-2-metilpiperidinil-amida pulegânica como um óleo claro (1,32 g, 86% de rendimento). A purificação do produto da reação bruta foi realizada pela dissolução do produto da reação bruta obtido no diclorometano (6 mL), seguido pela extração líquido- líquido com uma solução aquosa de carbonato de sódio saturado (10 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido no rotoevaporador para produzir a amida de *N*-hexil-pulegânica pura como um sólido branco (381 mg, 26% de rendimento). A análise de NMR e de GCMS do produto obtido era consistente com (($\pm$)-2-metilpiperidinil)-(1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentano-carboxamida.

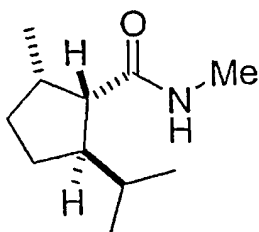
EXEMPLO 3

Os produtos dos Exemplos 1 e 2 foram avaliados para a repelência de insetos contra os mosquitos de *Aedes aegypti* em um teste de pouso *in vitro*. Neste método, uma câmara continha 5 cavidades, cada uma coberta por uma membrana Baudruche (intestino animal). Cada cavidade foi preenchida com sangue bovino contendo citrato de sódio (para evitar a coagulação) e ATP (72 mg de sal dissódico ATP por 26 mL de sangue) e aquecido a 37° C. Um volume de 25 μ L de álcool isopropílico (IPA) contendo um espécime teste ou controle foi aplicado a cada membrana. As concentrações foram de 1,0% peso/ volume em IPA. O controle negativo foi o IPA puro, e os controles positivos foram uma solução a 1,0% peso/ volume de DEET.

Após 5 minutos, cerca de 250 fêmeas de 4 dias de vida de mosquitos de *Aedes aegypti* foram introduzidas na câmara. O número de mosquitos que sondaram as membranas para cada tratamento foi registrado em intervalos de 2 minutos durante 20 minutos. Os resultados para a amida

dietil pulegânica (Ia) e a amida 2-metil-piperidina pulegânica (Ib) são representados nas Figuras 1 e 2, respectivamente; cada dado representa a média de cinco replicatas dos experimentos.

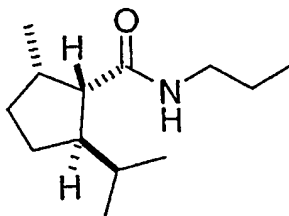
EXEMPLO 4



5 Foi empregado o procedimento idêntico descrito no Exemplo 1 utilizando a metilamina (2,95 mL de uma solução de 2M em THF) no lugar do dietilamina que produziu amida *N*-metil pulegânica como um óleo (1,07 g, 82% de rendimento). A análise de NMR do produto da reação bruta indicou que o ácido pulegânico estava presente. A purificação do produto da reação bruta por

10 cromatografia de sílica gel produziu amida de *N*-metil-pulegânico como um sólido branco (204 mg, 19% de rendimento). A análise do produto purificado por GCMS, HPLC-MS e NMR era consistente com a representação estrutural (mostrada acima) do *N*-metil-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentano-carboxamida (observou-se MP = 133° C).

EXEMPLO 5

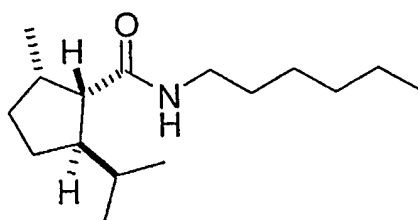


15 Foi empregado o procedimento idêntico descrito no Exemplo 1 utilizando a propilamina (0,5 mL) no lugar do dietilamina que produziu amida propil pulegânica como um óleo (1,24 g, 89% de rendimento). A análise de NMR do produto da reação bruta indicou que o ácido pulegânico estava

20 presente. A purificação do produto da reação bruta por cromatografia de sílica

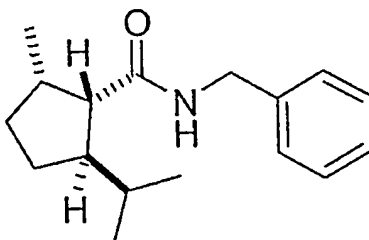
gel produziu amida de *n*-propil-pulegânica como um sólido branco (265 mg, 21% de rendimento). A análise do produto purificado por GCMS, HPLC-MS e NMR era consistente com a representação estrutural (mostrada acima) do *N*-propil-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentano-carboxamida (observou-se MP = 110° C).

EXEMPLO 6



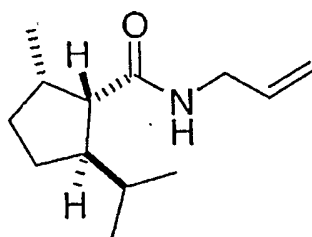
Foi empregado o procedimento idêntico descrito no Exemplo 1 utilizando a hexilamina (0,8 mL) no lugar do dietilamina que produziu amida *N*-hexil pulegânica como um óleo (1,49 g, 83% de rendimento). A análise de NMR do produto da reação bruta indicou que o ácido pulegânico estava presente. A purificação do produto da reação bruta foi realizada pela dissolução do produto da reação bruta obtido em diclorometano (6 mL), seguido pela extração líquido-líquido com uma solução aquosa de carbonato de sódio saturada (10 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido no rotoevaporador para produzir a amida de *N*-hexil-pulegânica pura como um sólido branco (485 mg, 33% de rendimento). A análise do produto purificado por GCMS, HPLC-MS e NMR era consistente com a representação estrutural (mostrada acima) do *N*-hexil-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentano-carboxamida (observou-se MP = 50,5° C).

EXEMPLO 7



Foi empregado o procedimento idêntico descrito no Exemplo 1 utilizando a benzilamina (0,64 mL) no lugar do dietilamina que produziu amida *N*-benzil-pulegânica como um óleo (1,52 g, 87% de rendimento). A análise de NMR do produto da reação bruta indicou que o ácido pulegânico estava presente. A purificação do produto da reação bruta por cromatografia de sílica gel produziu amida de *N*-benzil-pulegânica como um sólido branco (550 mg, 36% de rendimento). A análise do produto purificado por GCMS, HPLC-MS e NMR era consistente com a representação estrutural (mostrada acima) do *N*-benzil-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentano-carboxamida (observou-se MP = 114° C).

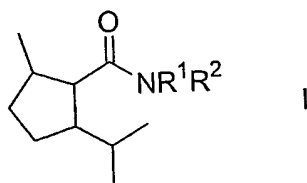
EXEMPLO 8



Foi empregado o procedimento idêntico descrito no Exemplo 1 utilizando a alilamina (0,34 mL) no lugar do dietilamina que produziu amida *N*-alil-pulegânica como um óleo (1,23 g, 85% de rendimento). A análise de NMR do produto da reação bruta indicou que o ácido pulegânico estava presente. A purificação do produto da reação bruta por cromatografia de sílica gel produziu amida de *N*-alil-pulegânica como um sólido branco (310 mg, 25% de rendimento). A análise do produto purificado por GCMS, HPLC-MS e NMR era consistente com a representação estrutural (mostrada acima) do *N*-alil-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-ciclo-pentano-carboxamida (observou-se MP = 89,5° C).

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, representado pela estrutura seguinte de
Fórmula I:



Fórmula I

em que R¹ e R² são cada um selecionados independentemente a
partir do grupo que consiste em:

(a) H, CH₃, C₂H₅;

(b) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a

C₂₀;

(c) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a
C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que
consiste em O, N e S;

(d) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀,
em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um
grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂; e

(e) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀
que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste
em O, N e S, em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que
consiste em um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂;

contanto que R¹ e R² não sejam ambos hidrogênio, em que R¹ e
R² podem, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou
bicíclico, e em que, no anel de ciclopentila, o grupo metila e o grupo amida
estão ambos na configuração estereoquímica S.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹
e R² são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que

consiste em:

(a) H, CH₃, C₂H₅;

(b) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a

C₂₀; e

5

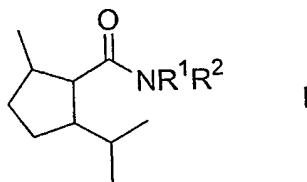
(c) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S;

contanto que R¹ e R² não sejam ambos hidrogênio, e em que R¹ e R² podem, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou

10

bicíclico.

3. COMPOSIÇÃO, que compreende (a) um ou ambos de um veículo e um adjuvante cosmético ou terapêutico e (b) um composto representado pela estrutura seguinte de Fórmula I:



Fórmula I

15

em que R¹ e R² são cada um selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em:

(a) H, CH₃, C₂H₅;

(b) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a

C₂₀;

20

(c) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S;

(d) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀,

em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um

25

grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂; e

(e) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S, em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂;

5 contanto que R¹ e R² não sejam ambos hidrogênio, em que R¹ e R² podem, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou bicíclico, e em que, no anel de ciclopentila, o grupo metila e o grupo amida estão ambos na configuração estereoquímica S.

10 4. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, em que R¹ e R² são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em:

(a) H, CH₃, C₂H₅;

(b) um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀; e

15 (c) um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S;

20 contanto que R¹ e R² não sejam ambos hidrogênio, e em que R¹ e R² podem, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou bicíclico.

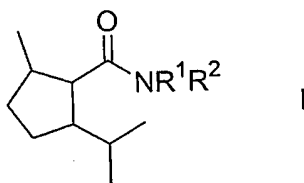
5. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, que compreende ainda uma diidronepetalactona e/ou um óleo essencial.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, em que um adjuvante compreende qualquer um ou mais membros do grupo que
25 consiste em fungicidas, agentes de filtro solar, agente de bloqueio solar, vitaminas, agentes de bronzamento, extratos vegetais, agentes anti-inflamatórios, anti-oxidantes, agentes sequestrantes de radicais, retinóides, alfa-hidróxi ácidos, antisépticos, antibióticos, agentes anti-bactericidas, anti-

histamínicos; espessantes, agentes tampão, agentes quelantes, conservantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensoativos, emolientes, agentes colorantes, aloe vera, ceras e intensificadores de penetração.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, na forma
5 de um líquido pulverizável, um aerossol, uma espuma, um creme, uma pomada, um gel, uma pasta, um pó ou um sólido friável.

8. MÉTODO PARA REPELIR UM INSETO OU ARTRÓPODE, que compreende expor os insetos e/ou artrópodes a um composto representado pela estrutura seguinte de Fórmula I:



Fórmula I

em que R¹ e R² são cada um selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em:

(a) H, CH₃, C₂H₅;

(b) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a

15 C₂₀;

(c) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S;

(d) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀, em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂; e

(e) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S, em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que
25 consiste em um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂;

contanto que R^1 e R^2 não sejam ambos hidrogênio, em que R^1 e R^2 podem, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou bicíclico, e em que, no anel de ciclopentila, o grupo metila e o grupo amida estão ambos na configuração estereoquímica S.

5 9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 8, que compreende expor os insetos e/ou artrópodes a uma composição que compreende o composto de Fórmula I em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 80% em peso do peso total da composição.

10 10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 9, em que a composição compreende um ou mais membros do grupo que consiste em um veículo, um adjuvante cosmético ou terapêutico, uma diidronepetalactona e um óleo essencial.

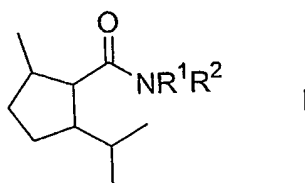
15 11. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 9, em que a composição compreende um adjuvante selecionado a partir de qualquer um ou mais membros do grupo que consiste em fungicidas, agentes de filtro solar, agente de bloqueio solar, vitaminas, agentes de bronzamento, extratos vegetais, agentes antiinflamatórios, anti-oxidantes, agentes seqüestrantes de radicais, retinóides, alfa-hidróxi ácidos, antisépticos, antibióticos, agentes anti-bactericidas, anti-histamínicos; espessantes, agentes tampão, agentes
20 quelantes, conservantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensoativos, emolientes, agentes colorantes, aloe vera, ceras e intensificadores de penetração.

12. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 8, que compreende expor um inseto ou artrópode hematófago ao composto.

25 13. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 8, que compreende aplicar o composto na pele, couro, cabelo, pêlo, penas ou outra superfície de um hospedeiro para um inseto/ artrópode.

14. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM

COMPOSTO, representado pela estrutura seguinte de Fórmula I:



Fórmula I

em que R¹ e R² são cada um selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em:

- 5 (a) H, CH₃, C₂H₅;
- (b) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀;
- (c) um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₃ a C₂₀ que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que
- 10 consiste em O, N e S;
- (d) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀, em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂; e
- (e) um grupo aromático não substituído ou substituído C₆ a C₂₀
- 15 que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S, em que o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo alcano ou alceno linear, ramificado ou cíclico C₁ a C₁₂;
- contanto que R¹ e R² não sejam ambos hidrogênio, em que R¹ e R² podem, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou
- 20 bicíclico, e em que, no anel de ciclopentila, o grupo metila e o grupo amida estão ambos na configuração estereoquímica S; compreendendo:
 - (a) hidrogenar uma nepetalactona para formar um ácido nepetálico; e
 - (b) colocar o ácido nepetálico em contato com o SOCl₂ e uma
 - 25 amina representada pela fórmula NHR¹R².

15. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 14, em que R^1 e R^2 são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em:

(a) H, CH_3 , C_2H_5 ;

5 (b) um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C_3 a C_{20} ; e

(c) um grupo alceno ou alceno linear, ramificado ou cíclico C_3 a C_{20} que compreende um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S;

10 contanto que R^1 e R^2 não sejam ambos hidrogênio, e em que R^1 e R^2 podem, opcionalmente, formar juntos um grupo alcanil ou alquenil cíclico ou bicíclico.

Fig. 1

Repelência da amida dietil pulegânica (Ia) vs DEET a 1% p/v

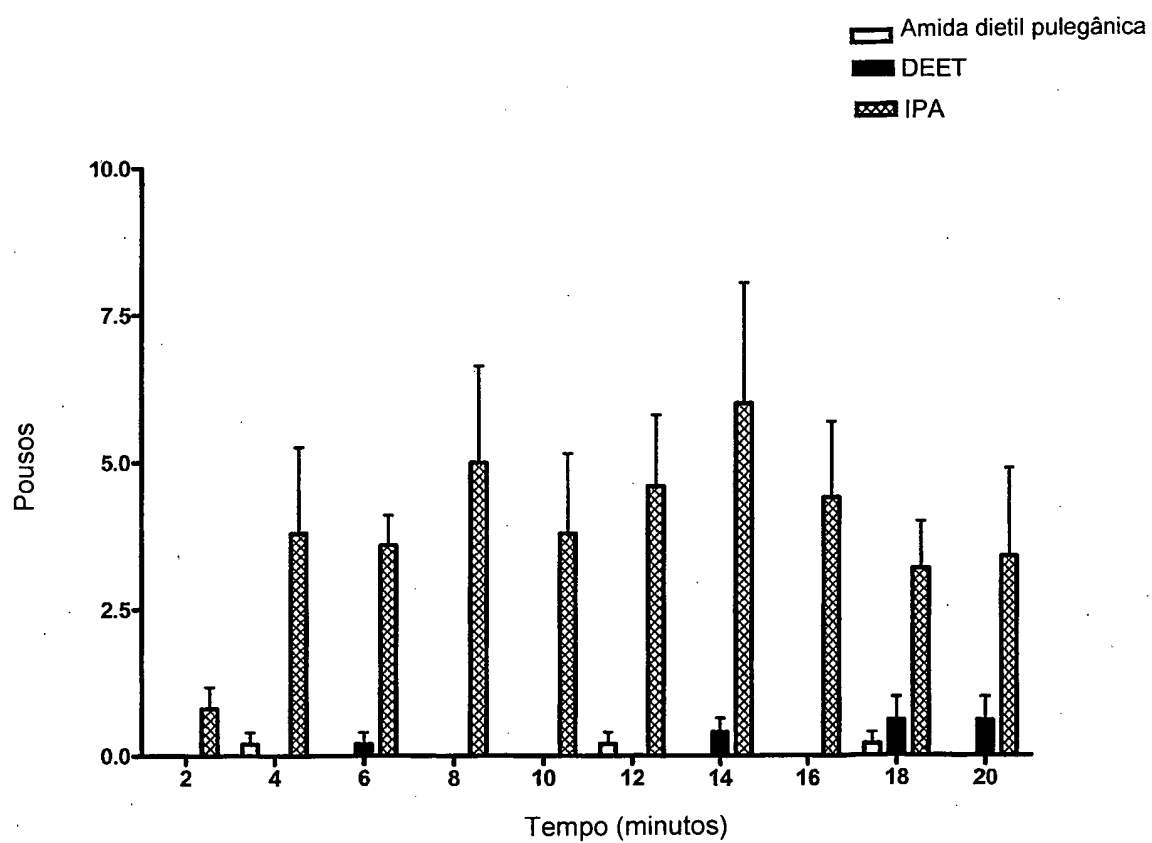
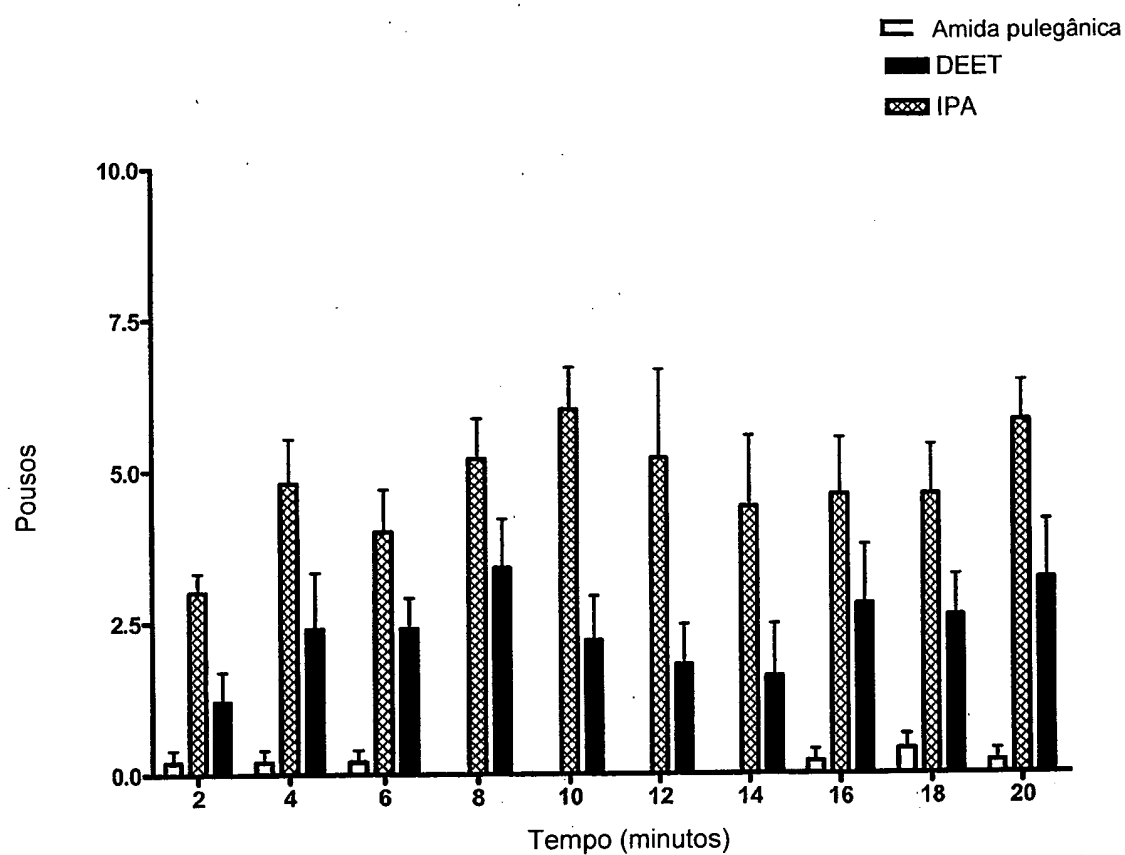


Fig. 2

Repelência da amida 2-metil-piperidina pulegânica (Ib) vs DEET a 1% p/v



RESUMO**"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA REPELIR UM INSETO OU ARTRÓPODE E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO"**

5 A presente invenção refere-se a amidas pulegânicas substituídas e às suas composições, que são ambas úteis como um tratamento tópico para a pele, tal como um repelente para insetos e artrópodes.