

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 141**

51 Int. Cl.:

A01N 47/16 (2006.01)

A01P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011** **E 11169399 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 2394511**

54 Título: **Mezclas de efecto sinérgico de enantiómeros de alfa,omega-aminoalcohol, su producción y su uso en preparaciones repelentes de insectos y repelentes de ácaros**

30 Prioridad:

12.06.2010 DE 102010023586

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.12.2013

73 Titular/es:

SALTIGO GMBH (100.0%)
51369 Leverkusen , DE

72 Inventor/es:

KOCH, BURKHARD;
JOB, ANDREAS y
MÜLLER, NIKOLAUS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

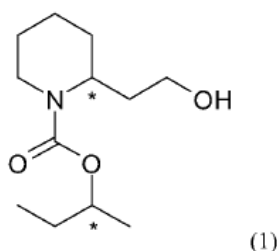
ES 2 433 141 T3

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

DESCRIPCIÓN

Mezclas de efecto sinérgico de enantiómeros de alfa,omega-aminoalcohol, su producción y su uso en preparaciones repelentes de insectos y repelentes de ácaros

La presente invención se refiere a mezclas de efecto sinérgico de derivados de α,ω -aminoalcohol enriquecidos en enantiómeros que contienen 2 enantiómeros en la relación en peso 1:1 o 3 enantiómeros en la relación en peso 1:1:1, del compuesto 1-sec-butiloxycarbonil-2-(2-hidroxietil)-piperidina (también denominado éster 2-(2-hidroxietil)-1-metilpropílico del ácido 1-piperidin-carboxílico; N° de CAS 119515-38-7), excluyéndose la mezcla de racemato que contiene los 4 enantiómeros en la relación en peso 1:1:1:1, a su producción y a su uso en agentes repelentes de insectos y repelentes de ácaros. 1-sec-Butiloxi-carbonil-2-(2-hidroxietil)-piperidina presenta la siguiente estructura de fórmula (1)



El racemato del compuesto (1) se conoce con el nombre comercial Saltidin® (otros nombres: Picaridin, Icaridin, antes Bayrepel®).

Los agentes que rechazan los insectos o ácaros (repelentes), tienen el objetivo de impedir que artrópodos dañinos o molestos toquen así como que piquen o muerdan sobre superficies atrayentes de por sí, por ejemplo sobre la piel de animales y seres humanos, cuando éstas se trataron previamente con agentes de este tipo.

Como repelentes se propusieron ya numerosos principios activos (véase, por ejemplo K.H. Büchel en Chemie der Pflanzenschutz- y Schädlingsbekämpfungsmittel; Herausgeber: R. Wegler, Vol. 1, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, Nueva York, 1970, pág. 487 y siguientes).

Se conoce especialmente y se usan desde hace más tiempo dietilamida del ácido 3-metil-benzoico (DEET), ftalato de dimetilo y 2-etilhexano-1,3-diol, de los que sobre todo la DEET ha alcanzado una importancia considerable en la práctica (véase por ejemplo R. K. Kocher, R.S. Dixit, C.I. Somaya; Indian J. Med. Res. 62,1 (1974)).

Se conocen además derivados de α,ω -aminoalcohol sustituidos en forma de mezcla racémica de los enantiómeros individuales, tal como se producen durante la síntesis química (documento EP-A-289 842). Éstos tienen también, en forma de las mezclas isoméricas racémicas utilizadas, un fuerte efecto repelente de insectos y repelente de ácaros. Se ha mostrado especialmente eficaz el ya mencionado Saltidin®.

Una desventaja de todos los repelentes conocidos es su efecto duradero que perdura en parte relativamente poco (sólo algunas horas).

En el documento EP-A-2086327 y en Pest. Manag. Sci. 61,1193-1201 (2005) se describe la producción y el uso de derivados de α,ω -aminoalcohol enriquecidos en enantiómeros individuales como agentes repelentes de insectos y repelentes de ácaros. El uso de enantiómeros individuales mostró, con respecto al racemato, en parte una eficacia prolongada. Sin embargo, se examinó sólo la eficacia de enantiómeros individuales en comparación con la mezcla racémica.

El modo de acción sinérgico de mezclas de enantiómeros individuales se conoce en la bibliografía en casos concretos en la Farmacología y Toxicología. De este modo, por ejemplo en Proc Natl Acad Sci 1979, 76 (9), 4280-4 se describe el modo de acción citotóxico y mutagénico sinérgico de las mezclas de enantiómeros de benzo[a]piren-4,5-óxido.

Un ejemplo de modo de acción complementario de enantiómeros se encuentra, por el contrario, en Pharmacol Exp Ther 1993, 267 (1), 331-40. Los enantiómeros del principio activo Tramadol muestran, con respecto al racemato, en parte un efecto claramente reducido (interacción complementaria).

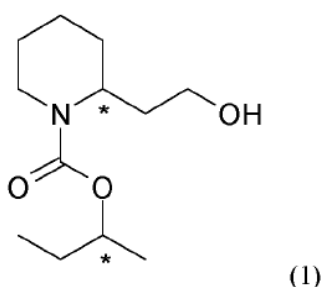
Sin embargo hasta el momento se desconoce el modo de acción sinérgico de mezclas de enantiómeros como repelente de insectos y repelente de ácaros.

Era objetivo de la presente invención descubrir repelentes de insectos y repelentes de ácaros que mostraran una duración de eficacia más duradera con respecto a los repelentes conocidos hasta ahora.

Sorprendentemente se encontró ahora que determinadas mezclas de enantiómeros individuales de derivados de α,ω -aminoalcohol de fórmula (1) tienen un efecto sinérgico con respecto a la duración de efecto como agente repelente de insectos y repelente de ácaros en comparación con la mezcla de racemato. La prolongación de la duración de efecto con respecto a la mezcla racémica es a este respecto claramente mayor de lo que era de esperar mediante la simple adición de la duración de los enantiómeros individuales.

Por lo tanto, son objeto de la presente invención composiciones repelentes de insectos y repelentes de ácaros, que contienen 2 enantiómeros en la relación en peso 1:1 o 3 enantiómeros en la relación en peso 1:1:1, seleccionados del grupo 1-[(S)-sec-butiloxycarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietil)-piperidina, 1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina, 1-[(S)-sec-butoxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina y 1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]-2-(S)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina, conteniendo la mezcla de racemato los 4 enantiómeros en la relación en peso 1:1:1:1, excluyéndose

1-sec-butiloxycarbonil-2-(2-hidroxietil)-piperidina tiene 2 átomos de carbono ópticamente activos, que en la fórmula (1)



se caracterizan con (*). Por consiguiente, este compuesto tiene 4 enantiómeros con los nombres indicados anteriormente. Los enantiómeros individuales se designan en lo sucesivo, con respecto a su configuración, con las abreviaturas S,S; R,R; S,R y R,S.

Además de un aumento de la eficacia en comparación con la mezcla de racemato que contiene los 4 enantiómeros en la relación en peso (1:1:1:1), en las composiciones de acuerdo con la invención se evita que se apliquen enantiómeros no eficaces o poco eficaces, lo que puede ser ventajoso con respecto a la compatibilidad en los seres humanos.

La composición de acuerdo con la invención contiene 2 o 3 enantiómeros, estando contenidos los enantiómeros respectivos en las relaciones en peso 1:1 o 1:1:1.

En el caso de las mezclas de 2 componentes de acuerdo con la invención se prefieren aquéllas que contienen en cada caso los enantiómeros S,S/R,R; S,R/R,S; R,S/R,R; S,S/S,R o S,R/R,R en la relación en peso 1:1. A este respecto se prefieren especialmente las mezclas de 2 componentes que contienen los enantiómeros R,S/R,R; S,S/S,R o S,R/R,R. Con respecto a las mezclas de racemato, estas composiciones de acuerdo con la invención muestran una duración de efecto aumentada en alrededor de un 21 %, un 15 % o un 18 %.

En el caso de las mezclas de 3 componentes se prefieren aquéllas que contienen en cada caso los enantiómeros R,R/R,S/S,R; S,S/R,S/S,R; S,S/S,R/R,R o S,S/R,R/R,S en la relación en peso 1:1:1. A este respecto se prefieren especialmente las mezclas de 3 componentes que contienen los enantiómeros S,S/S,R/R,R; S,S/R,R/R,S o S,S/R,S/S,R. Con respecto a la mezcla de racemato estas composiciones de acuerdo con la invención muestran una duración de efecto aumentada en alrededor de un 28 %, un 25 % o un 13 %.

Los enantiómeros individuales se obtienen haciendo reaccionar α,ω -aminoalcoholes ópticamente activos (por ejemplo (S)- o (R)-2-(2-hidroxietil)piperidina) con ésteres de ácido clorocarbónico, que contienen un resto (R)- o (S)-sec-butilo ópticamente activo, tal como se describe por ejemplo en el documento EP-A-2086327.

Alternativamente, también pueden aislarse los enantiómeros individuales a partir de mezcla de racemato con métodos en sí conocidos, por ejemplo por cromatografía sobre soportes ópticamente activos adecuados. Entonces, las composiciones de acuerdo con la invención, se producen mediante mezclado de los enantiómeros individuales en la relación en peso deseada.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la producción de composiciones repelentes de insectos y repelentes de ácaros, que contienen 2 o 3 enantiómeros, seleccionados del grupo 1-[(S)-sec-butiloxycarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietil)-piperidina, 1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina, 1-[(S)-sec-butoxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina y 1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]-2-(S)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina, en el que para la mezcla de 2 componentes se mezclan entre sí 2 enantiómeros en la relación en peso 1:1 y para la mezcla de 3

componentes se mezclan entre sí 3 enantiómeros en la relación en peso 1:1:1 dado el caso en un disolvente tal como por ejemplo agua. Para la producción de composiciones repelentes de insectos y repelentes de ácaros, el procedimiento de acuerdo con la invención se realiza de modo que para la mezcla de 2 componentes se mezclen entre sí 2 enantiómeros, por ejemplo los enantiómeros S,S/R,S; S,R/R,S; R,S/R,R; S,S/S,R o S,R/R,R, en la relación en peso 1:1 y para la mezcla de 3 componentes se mezclen entre sí 3 enantiómeros, por ejemplo los enantiómeros R,R/R,S/S,R; S,S/R,S/S,R; S,S/S,R/R,R o S,S/R,R/R,S, en la relación 1:1:1. De manera especialmente preferente, en el procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de mezclas de 2-componentes se utilizan los enantiómeros R,S/R,R; S,S/S,R o S,R/R,R y en el procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de mezclas de 3 componentes se utilizan los enantiómeros S,S/S,R/R,R; S,S/R,R/R,S o S,S/R,S/S,R.

El efecto repelente de insectos y repelente de ácaros de las composiciones de acuerdo con la invención perdura durante mucho tiempo como mezcla de efecto sinérgico. Por lo tanto pueden usarse con un éxito adecuado para la repulsión de insectos y ácaros dañinos o molestos, que pican y que muerden.

Entre los insectos que pican figuran esencialmente los mosquitos (por ejemplo las especies *Aedes*-, *Culex*- y *Anopheles*), mosquitos mariposa (*Phlebotomus*), jejenes (especies de *Culicoides*), moscas negras (especies de *Simulium*), moscas de los establos (por ejemplo *Stomoxys calcitrans*), moscas tse-tse (especies de *Glossina*), tábanos especies de (*Tabanus*, *Haematopota* y *Chrysops*), moscas domésticas (por ejemplo *Musca domestica* y *Fannia canicularis*), moscas de la carne (por ejemplo *Sarcophaga carnaria*), moscas que generan miasis (por ejemplo *Lucilia couprina*, *Chrysomya chloropyga*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum* *Dermatobia hominis*, *Oestrus ovis*, *Gasterophilus intestinalis*, *Cochliomyia hominivorax*), chinches (por ejemplo *Cimex lectularius*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*), piojos (por ejemplo *Pediculus humanus*, *Haematipinus suis*, *Damalina ovis*), hipoboscidos (por ejemplo *Melaphagus orinus*), pulgas (por ejemplo, *Pulex irritans*, *Ctenocephalides canis*, *Xenopsylla cheopsis*) y pulgas de arena (por ejemplo *Dermatophilus penetrans*).

Entre los insectos que muerden figuran esencialmente cucarachas (por ejemplo *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Blatta orientalis*, *Supella supellectilium*), escarabajos (por ejemplo *Sitophilus granarius*, *Tenebrio molitor*, *Dermestes lardarius*, *Stegobium paniceum*, *Anobium punctatum*, *Hyloterpes bajulus*), termitas (por ejemplo *Reticulitermes lucifugus*) y hormigas (por ejemplo *Lasius niger*).

Entre los ácaros figuran garrapatas (por ejemplo *Ornithodoros moubata*, *Ixodes ricinus*, *Boophilus microplus*, *Amblyomma hebreum*) y ácaros en sentido restringido (por ejemplo *Sarcoptes scabiei*, *Dermanyssus gallinae*).

Por lo tanto, la presente invención se refiere también al uso de las composiciones de acuerdo con la invención descritas para la repulsión de insectos y de ácaros.

Además, la invención se refiere a preparaciones para la repulsión de insectos y de ácaros, que contienen las composiciones de acuerdo con la invención descritas así como dado el caso otros principios activos, materiales de soporte, disolventes y/o agentes de dispersión, sustancias tensioactivas así como otros aditivos.

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener además de las composiciones de acuerdo con la invención también otros agentes repelentes de insectos. En este caso se tienen en cuenta prácticamente todos los repelentes habituales.

En el caso de las combinaciones de repelentes se usan preferentemente las composiciones de acuerdo con la invención descritas como mezcla de 2 o 3 componentes junto con amidas de ácido carboxílico de acción repelente, 1,3-alcanodiolos y ésteres de ácido carboxílico. Se mencionan específicamente: dietilamida del ácido 3-metilbenzoico (DEET), 2-etilhexano-1,3-diol y éster dimetílico del ácido ftálico.

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden elaborarse en todas las formas de administración habituales en la cosmética, por ejemplo en forma de disoluciones, emulsiones, geles, pomadas, pastas, cremas, polvos, barras, pulverizaciones o aerosoles de atomizadores.

Para la aplicación en el campo no cosmético, las preparaciones de acuerdo con la invención pueden utilizarse por ejemplo en forma de granulados, aerosoles de aceite o formulaciones de liberación lenta ("*slow-release*").

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la producción de preparaciones para la repulsión de insectos y repulsión de ácaros, en el que se mezclan las composiciones de acuerdo con la invención descritas con disolventes y/o agentes de dispersión, materiales de soporte y/o sustancias tensioactivas y dado el caso otros principios activos y/o aditivos.

Las preparaciones se producen preferentemente mediante mezclado de las composiciones de acuerdo con la invención con disolventes, (por ejemplo xileno, clorobencenos, parafinas, metanol, etanol, isopropanol, agua), materiales de soporte (por ejemplo ésteres de ácido graso de polioxitileno, éteres de alcohol graso de polioxitileno, alquilsulfonatos, arilsulfonatos) y/o sustancias tensioactivas y dado el caso aditivos.

Las preparaciones contienen en general entre el 0,1 y el 95 % en peso de las composiciones de acuerdo con la invención como mezcla de 2 o 3 de efecto sinérgico, preferentemente entre el 0,5 y el 90 % en peso, de manera especialmente preferentemente entre el 1 y el 50 % en peso, con respecto a la preparación total.

Para la protección contra ácaros o insectos chupadores de sangre o bien se aplican las preparaciones de acuerdo con la invención sobre la piel humana o animal o bien se tratan con las mismas prendas de vestir u otros objetos. También como aditivo de agente de impregnación para, por ejemplo cintas de material textil, prendas de vestir, materiales de embalaje, así como, como aditivo para agentes de pulido, limpiadores y de limpieza de ventanas son adecuadas las preparaciones de acuerdo con la invención.

Ejemplos

Ensayos de repelente:

Efectividad de repelente de formulaciones para la aplicación contra mosquitos en el brazo humano:

Los insectos se mantuvieron como población que muerde activamente (aproximadamente 1000 mosquitos de ambos sexos) en jaulas (90 cm de largo, 30 cm de ancho, 40 cm de alto, paredes laterales de gasa), que tenían 2 esclusas de tejido ligero en el lado delantero. Los insectos se habían alimentado exclusivamente con agua azucarada (10 % de Dextropur). La edad de los insectos ascendía al menos a 7 días, el número de los insectos se completó dos veces por semana mediante insectos desarrollados de tres días de edad.

Las actividades de mordisco se sometieron a ensayo durante el periodo de tiempo ininterrumpidamente cada hora exponiendo un brazo no tratado a los insectos (se usó un patrón de producto interno adicional por un voluntario seleccionado).

La baja iluminación eléctrica de la jaula estaba activa desde las 6 de la mañana hasta las 6 de la tarde, luz desde las 6 de la tarde hasta las 6 de la mañana. La temperatura ascendía a 25-27 °C, la humedad relativa del aire asciende al 50-70 %.

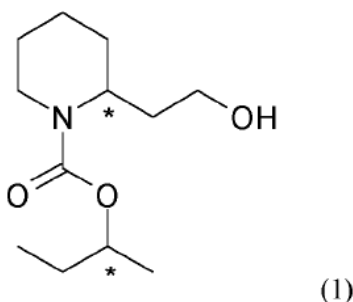
Los antebrazos de las personas de ensayo se lavaron con jabón sin perfume, se enjuagaron con agua, después se enjuagaron con una disolución del 70 % de etanol y el 30 % de agua y se secaron con una toalla.

90 cm² de cada antebrazo de una persona de ensayo se frotaron de manera uniforme con 150 µl (o 150 mg) del producto de ensayo. En cuanto se secó la formulación (después de aproximadamente 5 minutos) se unió un manguito con una abertura de 3,1-8 cm (25 cm²) alrededor del brazo, de modo que la abertura se encontraba completamente sobre la superficie tratada. Las esquinas de la abertura del manguito se habían frotado así mismo con el material de ensayo (200 µl) en una anchura de 1 cm para evitar mordeduras en las esquinas. La superficie por encima del manguito se protegió con un trapo, que los mosquitos no podían atravesar. Las manos se protegieron con guantes de látex.

Ambos brazos se introdujeron en la jaula a través de las esclusas de tejido y se anotó el número de mordeduras (y aterrizajes, si es necesario) por brazo, en un periodo de ensayo de 3 minutos. El ensayo se repitió cada hora hasta 8 veces o se finalizó antes, en caso de que cesara el efecto (tres o más mordeduras en el plazo de 3 minutos o durante 2 secuencias de ensayo sucesivas).

Cada ensayo consistía en 5 personas de ensayo.

Se utilizaron mezclas de 2 o 3 enantiómeros del aminoalcohol de estructura (1) en una formulación de etanol/agua, formulación (1:1). La síntesis y el aislamiento de los enantiómeros individuales de estructura (1) mediante separación de racemato así como la resolución de la configuración absoluta de los aminoalcoholes se describen en el documento EP-A-2086327.



Los resultados están resumidos en la tabla A. Como patrón de comparación se usa la mezcla racémica de los 4 enantiómeros.

Tabla A: Ensayo de repelente contra mosquitos en el antebrazo humano

5

El primer descriptor en cada caso, indica la configuración absoluta en la unidad de sec-butoxicarbonilo, el segundo descriptor indica la configuración absoluta en el anillo de 2-hidroxietilpiperidina.		
Configuración absoluta	Relación en peso	Aumento de duración de efecto
S,S/R,S	1:1	9
S,R/R,S	1:1	8
R,S/R,R	1:1	21
S,S/S,R	1:1	15
S,R/R,R	1:1	18
R,R/R,S/S,R	1:1:1	10
S,S/R,S/S,R	1:1:1	13
S,S/S,R/R,R	1:1:1	28
S,S/R,R/R,S	1:1:1	25
* Patrón: En comparación con la mezcla racémica de los 4 enantiómeros en la relación en peso 1:1:1:1		

REIVINDICACIONES

1. Composiciones repelentes de insectos y repelentes de ácaros, que contienen 2 enantiómeros en la relación en peso de 1:1 o 3 enantiómeros en la relación en peso de 1:1:1, seleccionados del grupo de 1-[(S)-sec-butiloxycarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietyl)-piperidina (en lo sucesivo denominada S,S), 1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietyl)-piperidina (en lo sucesivo denominada R,R), 1-[(S)-sec-butoxycarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietyl)-piperidina (en lo sucesivo denominada S,R), 1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]-2-(S)-(+)-(2-hidroxietyl)-piperidina (en lo sucesivo denominada R,S), excluyéndose de las mismas la mezcla de racemato que contiene los 4 enantiómeros en la relación en peso de 1:1:1:1.
2. Composición repelente de insectos y repelente de ácaros de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** la composición contiene los 2 enantiómeros S,S/R,S; S,R/R,S; R,S/R,R; S,S/S,R o S,R/R,R.
3. Composición repelente de insectos y repelente de ácaros de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** la composición contiene los 3 enantiómeros R,R/R,S/S,R; S,S/R,S/S,R; S,S/S,R/R,R o S,S/R,R/R,S.
4. Procedimiento para la producción de composiciones repelentes de insectos y repelentes de ácaros, **caracterizado por que** se mezclan entre sí 2 enantiómeros en la relación en peso de 1:1 o 3 enantiómeros en la relación en peso de 1:1:1 del grupo de los enantiómeros S,S; R,R; S,R; R,S dado el caso en un disolvente excluyéndose de ello la mezcla de racemato que contiene los 4 enantiómeros en la relación en peso de 1:1:1:1,
5. Uso de composiciones de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la repulsión de insectos y de ácaros.
6. Preparaciones para la repulsión de insectos y de ácaros, que contienen una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 así como dado el caso otros principios activos, materiales de soporte, disolventes y/o agentes de dispersión, sustancias tensioactivas u otros aditivos.
7. Preparaciones de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizadas por que** contienen una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 en una cantidad en el intervalo del 0,1 al 95 % en peso, con respecto a la preparación total.
8. Preparaciones de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, **caracterizadas por que** las preparaciones se encuentran en la forma de administración de una disolución, de una emulsión, de un gel, de una pomada, de una pasta, de una crema, de un polvo, de una barra o de una pulverización.
9. Procedimiento para la producción de una preparación para la repulsión de insectos y de ácaros de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado por que** se mezcla una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 con disolventes y/o agentes de dispersión, materiales de soporte y/o sustancias tensioactivas y dado el caso otros principios activos y/o aditivos.