



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0308639-9 B1**



**(22) Data do Depósito: 20/03/2003**

**(45) Data de Concessão: 27/08/2019**

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES E ARTIGO

**(51) Int.Cl.:** A01N 43/16.

**(30) Prioridade Unionista:** 20/03/2002 US 60/366,147.

**(73) Titular(es):** E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY.

**(72) Inventor(es):** DAVID L. HALLAHAN.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2003008516 de 20/03/2003

**(87) Publicação PCT:** WO 2003/079786 de 02/10/2003

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 15/09/2004

**(57) Resumo:** "COMPOSIÇÕES, ARTIGO, MÉTODO PARA REPELIR QUALQUER UM OU MAIS MEMBROS DO GRUPO DE INSETOS, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE DI-HIDRONEPETALACTONA". Di-hidronepetalactona, um componente natural menor do óleo essencial de gatária (Nepeta spp), tal como Nepeta cataria, foi identificada como eficaz composto repelente de insetos. A síntese de di-hidronepalactona pode ser atingida através da hidrogenação de nepetalactona, o componente principal de óleos essenciais de gatária. Este composto, que também possui propriedades de fragrância, pode ser utilizado comercialmente pelas suas propriedades repelentes de insetos.

## **“COMPOSIÇÕES E ARTIGO”**

[001] O presente pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisório US 60/366.147, depositado em 20 de março de 2002, que é integralmente incorporado ao presente como parte integrante para todos os propósitos.

### **CAMPO DA INVENÇÃO**

[002] A presente invenção refere-se ao campo de repelência de insetos e ao uso de estereoisômeros de diidronepetalactona, geralmente, como materiais repelentes.

### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[003] Substâncias repelentes geralmente fazem com que os insetos sejam afastados ou rejeitem de outra forma habitats ou fontes alimentícias aceitáveis para os insetos. A maior parte dos repelentes conhecidos é apenas levemente tóxica. Alguns dos repelentes conhecidos, de fato, não são venenos ativos mas evitam danos a plantas/animais ou artigos industrializados, tornando as fontes alimentícias de insetos ou condições de vida não-atraentes ou ofensivas. A maior parte dos repelentes de insetos comerciais atuais contém a substância sintética *N,N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET) como seu princípio ativo principal. Repelentes vendidos sob os principais nomes comerciais, tais como Off!®, Deep Woods Off!® e Cutter®, por exemplo, são todos produtos com base em DEET e representam 85% das vendas de repelentes de insetos (*Consumer Reports Buying Guide, 1994 Special Year-End Issue*). Além disso, Relatórios testes de Consumidores indicaram que produtos com a concentração mais alta de DEET duraram mais tempo contra mosquitos. Apesar de ser um repelente eficiente, este composto apresenta certas desvantagens. Especificamente, ele possui um odor desagradável e proporciona sensação oleosa sobre a pele. Embora tenha sido recentemente novamente registrado para uso nos Estados Unidos pelo EPA (Environmental Protection Agency), foram levantadas

preocupações sobre a sua segurança, particularmente, quando aplicado em crianças (Briassoulis, G.; Narlioglou, M.; Hatzis, T. (2001), *Human & Experimental Toxicology* 20 (1), 8-14). Estudos demonstraram que altas concentrações de DEET podem gerar reações tóxicas ou alérgicas em alguns indivíduos. Outras desvantagens associadas ao DEET incluem: 1) é uma substância sintética que possui um espectro limitado de atividade; 2) o DEET é um plastificante poderoso e dissolverá ou danificará muitos plásticos e superfícies pintadas; e 3) o DEET plastifica os ingredientes inertes tipicamente utilizados em formulações tópicas, a fim de estender o período de eficácia. Isso leva a formulações de DEET com baixa aceitabilidade pelos usuários.

[004] Como resultado das limitações acima, produtos livres de DEET com atividade repelente estão sendo preferencialmente procurados pelos consumidores e a demanda por composições que contenham produtos naturais (contra substâncias sintéticas tais como DEET) está aumentando. Estes compostos repelentes livres de DEET exigem uma combinação de excelente repelência, alta atividade residual e relativamente pouca ou nenhuma toxicidade para aos humanos (ou animais de estimação) e ao meio ambiente. Em resposta a estas exigências dos consumidores, existe uma necessidade constante de desenvolvimento de novos compostos repelentes que possam ser obtidos ou sintetizados a partir de materiais vegetais naturais e que sejam de uso agradável.

[005] Muitas espécies vegetais produzem óleos essenciais (óleos aromáticos) que são utilizados como fontes naturais de substâncias repelentes de insetos e de fragrâncias (Hay, R.K.M., Svoboda, K.P., *Botany*, em *Volatile Oil Crops: Their Biology, Chemistry and Production*; Hay, R.K.M., Waterman, P.G. (eds.), Longman Group UK Limited (1993)). O óleo de citronella, conhecido pela sua repelência geral contra os insetos, é obtido a partir das plantas gramíneas *Cymbopogon winterianus* e *C. nardus*. Exemplos de plantas utilizadas como fontes de substâncias de fragrâncias incluem *Melissa officinalis* (Melissa), *Perilla*

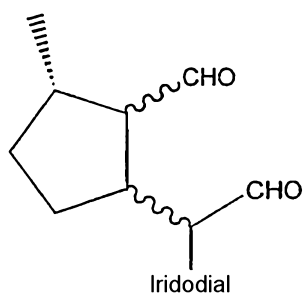
*frutescens* (Perila), *Posostemon cablin* (Patchouli) e várias *Lavandula spp* (Lavanda). Todos estes exemplos de plantas que geram óleo de valor para a indústria de fragrâncias são membros da família Labiatae (Lamiaceae). Plantas do gênero *Nepeta* (gatária) também são membros desta família e produzem um óleo essencial que é um item comercial de menor importância. Este óleo é muito rico em uma classe de compostos monoterpenóides conhecidos como iridóides (Inouye, H. *Iridoids, Methods in Plant Biochemistry* 7: 99-143 (1991)), mais especificamente, as metilciclopentanóide nepetalactonas (Clark, L.J. et al., *The Plant Journal*, 11: 1387-1393 (1997)) e derivados.

[006] Monoterpenóides de iridóide são conhecidos há muito tempo por serem repelentes eficazes contra uma série de espécies de insetos (Eisner, T., *Science* 146: 1318-1320 (1964); Eisner, T., *Science* 148: 966-968 (1965); Peterson, C. e J. Coats, *Pesticide Outlook* 12: 154-158 (2001); e Peterson, C. et al., *Abstracts of Papers American Chemical Society* (2001) 222 (1-2): AGRO 73). A Patente US 4.663.346 descreve repelentes de insetos com composições que contêm iridóide de lactonas bicíclicas (tais como iridomirmecina). Além disso, a Patente US 4.869.896 descreve o uso dessas composições iridóide de lactona bicíclica em misturas repelentes de insetos potencializadas com DEET.

[007] Estudos formais referentes a repelência de diidronepetalactonas, uma classe de monoterpenóides de iridóide derivadas de nepetalactonas (exibidas na Figura 1) foram muito menos conclusivos e deixaram de ensinar ou indicar que estes compostos exercem um efeito repelente sobre os insetos pragas comuns da sociedade humana. Um estudo da composição da secreção de glândulas anais da formiga *Iridomyrmex nitidus*, por exemplo, demonstrou que isodiidronepetalactona estava presente em quantidades apreciáveis, juntamente com isoiridomirmecina (Cavill, G.W.K. e D.V. Clark, *J. Insect Physiol.* 13: 131-135 (1967)). Embora isoiridomirmecina

fosse conhecida no momento como possuindo uma boa atividade inseticida "de choque" (knockdown), não foram fornecidas evidências em apoio a atividade similar para isodiidronepetalactona e não foi realizada qualquer investigação do efeito repelente deste composto (ao contrário da atividade inseticida).

[008] Em uma publicação posterior de Cavill, G.W.K. et al., (*Tetrahedron* 38: 1931-1938 (1982)), foi novamente relatada a presença de diidronepetalactonas na secreção defensiva de uma formiga, mas os autores concluíram que o composto iridodial (e não uma diidronepetalactona) era o componente repelente básico.



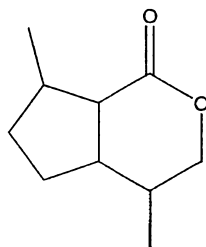
[009] Mais recentemente, Jefson, M. et al., (*J. Chemical Ecology* 9: 159-180 (1983)) descreveu o efeito repelente de diidronepetalactona. A repelência inicial causada pelo composto não diluído foi medida em relação à espécie de formiga *Monomorium destructor* durante a alimentação. Após 25 segundos de exposição à diidronepetalactona pura, cerca de 50 a 60% das formigas pararam de alimentar-se. Entretanto, não foram apresentadas análises adicionais em relação a repelência ao longo de um período de tempo maior, nem análises com outra coisa que o composto não diluído puro. A repelência observada ao longo desses curtos períodos de tempo (segundos) com substâncias concentradas é insuficiente para permitir a previsão da eficácia em aplicações práticas, tais como em repelentes de insetos tópicos.

[010] Existe, conseqüentemente, uma necessidade contínua de um composto com base biológica que apresente propriedades repelentes de insetos aprimoradas (em relação ao DEET) e que seja substancialmente não-

tóxico ou apenas levemente tóxico aos humanos. Os repelentes preferidos apresentarão atividade contra uma ampla variedade de insetos, que incluem insetos mordedores, insetos perfuradores de madeira, insetos nocivos, pragas domésticas e similares. Os depositantes descobriram que as diidronepetalactonas apresentam um bom desempenho como uma nova classe de compostos repelentes de insetos eficazes sem as propriedades desvantajosas características de composições do estado da técnica.

#### **DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO**

[011] Uma realização da presente invenção é uma composição ou artigo repelente de insetos que contém uma diidronepetalactona ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, representada pela fórmula geral:



[012] Outra realização da presente invenção é um processo para a fabricação de uma composição repelente de insetos ou artigo manufaturados repelente de insetos através do fornecimento na forma de composição ou artigo, ou incorporação à composição ou artigo, de uma diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, conforme descrito acima. Uma realização adicional da presente invenção é um método de transmitir, aumentar ou ampliar o efeito repelente de insetos de um artigo através da incorporação ao artigo de uma diidronepetalactona ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, conforme descrito acima.

[013] Ainda outra realização da presente invenção é o uso de uma diidronepetalactona ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona,

conforme descrito acima como um repelente de insetos e, desta forma, em um método para repelir insetos, em que os insetos são expostos a diidronepetalactona ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, conforme descrito acima.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

[014] A Figura 1 exibe as estruturas químicas das nepetalactonas de iridóide (metilciclopentanóide) de ocorrência natural.

[015] A Figura 2 exibe os cromatogramas iônicos totais de análise combinada de cromatografia a gás/espectrometria de massa (GC-MS) de uma fração enriquecida com nepetalactona destilada de óleo de gataria disponível comercialmente (A), juntamente com o do material produzido a partir desta fração por hidrogenação (B).

[016] A Figura 3 exibe os espectros de massa dos principais componentes da fração enriquecida com nepetalactona (A) e o material hdrogenado (B) identificado através de análise de GC-MS.

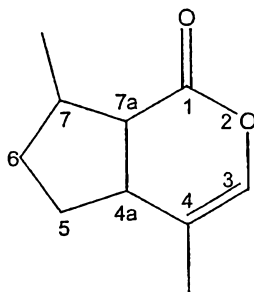
[017] A Figura 4 exibe a análise de NMR  $^{13}\text{C}$  realizada sobre uma fração enriquecida com nepetalactona destilada de óleo de gatária disponível comercialmente.

[018] A Figura 5 exibe o espectro de NMR  $^{13}\text{C}$  obtido através da análise das diidronepetalactonas produzidas através da hidrogenação de uma fração enriquecida com nepetalactona destilada de óleo de gatária disponível comercialmente.

[019] A Figura 6 exibe a distribuição da densidade de pouso de fêmeas de mosquitos *Aedes aegyptii* sobre membranas tratadas com diidronepetalactonas ao longo do tempo em um teste de repelência *in vitro*.

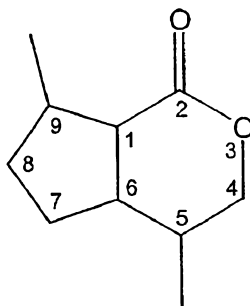
### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[020] Da forma utilizada no presente, o termo “nepetalactona” indica o composto que possui a estrutura geral indicada a seguir:

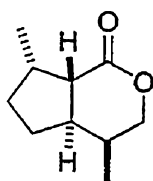


[021] Quatro centros quirais estão presentes na estrutura metilciclopentanóide de nepetalactona nos carbonos 4, 4a, 7 e 7a conforme exibido acima; (7S)-nepetalactonas são produzidas por diversas plantas e insetos. Diidronepetalactonas são definidas pela Fórmula 1 indicada a seguir:

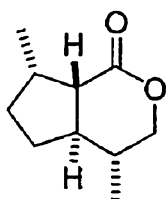
### FÓRMULA 1



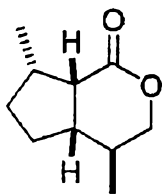
em que 1, 5, 6 e 9 indicam os quatro centros quirais da molécula e a estrutura engloba todos os estereoisômeros possíveis de diidronepetalactona. As estruturas de estereoisômeros de diidronepetalactona que podem ser derivados de (7S)-nepetalactonas são exibidas abaixo:



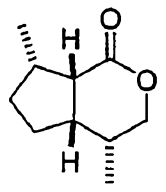
(1S,5S,9S,6R)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona



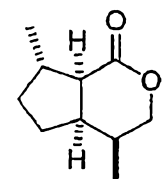
(1S,9S,5R,6R)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona



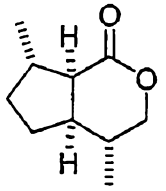
(1S,5S,9S,6S)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona



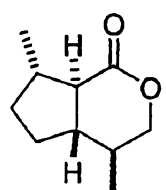
(1S,9S,6S,5R)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona



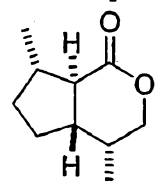
(9S,5S,1R,6R)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona



(9S,1R,5R,6R)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona



(9S,6S,1R,5S)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona



(9S,6S,1R,5R)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona

[022] Da forma utilizada no presente, o termo “diidronepetalactonas” ou “misturas de diidronepetalactona” designa qualquer mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona. A composição molar ou de massa de cada um desses isômeros em relação a toda a composição de diidronepetalactona pode ser variável. Diidronepetalactonas são abreviadas “DHN”.

[023] Da forma utilizada no presente, o termo “inseto” indica qualquer membro de um grande grupo de invertebrados caracterizado, no estado adulto (os estados de insetos não-adultos incluem larva e pupa), pela divisão do corpo em cabeça, tórax e abdômen, três pares de pernas e, freqüentemente (mas não sempre), dois pares de asas membranosas. Esta definição inclui, portanto, uma série de insetos mordedores (tais como formigas, abelhas, moscas pretas (*Simulium spp*), ácaros (*Trombicula alfreddugesi*), pulgas, moscas de cabeça verde (*Tabanus nigrovittatus*), mosquitos, moscas de estábulos (*Stomoxys calcitrans*), carrapatos e vespas), insetos perfuradores da madeira (tais como cupins), insetos nocivos (tais como moscas domésticas, baratas, piolhos, pardelhas (roaches), tatu-bola (wood lice)) e pragas domésticas (tais como besouros dos grãos e das farinhas, ácaros domésticos, traças, traça-dos-livros e gorgulhos).

[024] Da forma utilizada no presente, o termo “hospedeiro” a seguir indica qualquer planta ou animal afetado por insetos. Tipicamente, os hospedeiros são considerados fontes alimentícias aceitáveis para insetos ou habitats aceitáveis por insetos.

[025] Da forma utilizada no presente, a expressão “artigo suscetível a insetos” designará qualquer item comercial criado pelo homem que seja afetado por insetos. Ela poderá incluir construções, mobília e similares. Tipicamente, estes artigos manufaturados são considerados fontes alimentícias aceitáveis por insetos ou habitats aceitáveis por insetos.

[026] Da forma utilizada no presente, a expressão “repelente de insetos”, “composição repelente de insetos” ou “composição repelente” designará um composto ou composição que afaste os insetos dos seus hospedeiros preferidos ou artigos manufaturados apropriados para insetos. A maior parte dos repelentes conhecidos não são venenos ativos, mas evitam danos a plantas/animais ou artigos manufaturados ao tornar as fontes

alimentícias de insetos ou condições de vida não-atrativas ou ofensivas. Tipicamente, os repelentes de insetos são um composto ou composição que pode ser aplicado topicamente ao hospedeiro; ou o composto ou composição é incorporado a um artigo suscetível para insetos, para produzir um artigo repelente de insetos que afaste os insetos do espaço tridimensional próximo no qual existe o hospedeiro ou artigo. Em qualquer caso, o efeito do repelente de insetos é o de afastar os insetos ou rejeitar: 1) o hospedeiro, de forma a minimizar a frequência de “mordidas” de insetos ao hospedeiro; ou 2) o artigo suscetível a insetos, de forma a proteger o artigo contra danos por insetos. Os repelentes podem apresentar-se na forma de gases (olfativos), líquidos ou sólidos (gustativos).

[027] Alguns exemplos de repelentes de insetos bem conhecidos incluem: benzila; benzoato de benzila; 2,3,4,5-bis-(butil-2-eno)-tetraidrofurfural (Repelente MGK 11); butoxipolipropilenoglicol; N-butilacetanilida; 2-carboxilato de normal-butil-6,6-dimetil-5,6-diidro-1,4-pirona (Indalona); adipato de dibutila; ftalato de dibutila; succinato de di-normal-butila (Tabatrex); N,N-dietil-*meta*-toluamida (DEET); carbato de dimetila (biciclo-[2.2.1]-hept-5-eno-2,3-dicarboxilato de (*endo,endo*)-dimetila); ftalato de dimetila; 2-etil-2-butil-1,3-propanodiol; 2-etil-1,3-hexanodiol (Rutgers 612); isocinchomeronato de di-normal-propila (Repelente MGK 326); 2-fenilcicloexanol; *para*-metano-3,8-diol e N,N-dietilsuccinamato de normal-propila. Os repelentes padrões para mosquitos, carrapatos e similares são óleo de citronella (discutido abaixo), ftalato de dimetila, oxalato de óxido normal-butilmesitila e 2-etilexanodiol-1,3 (vide *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, segunda edição, Vol. 11: 724-728; e *The Condensed Chemical Dictionary*, oitava edição, pág. 756).

[028] Além das composições químicas acima, uma série de repelentes de insetos eficazes consiste de óleos essenciais e/ou princípios ativos de óleos essenciais. “Óleos essenciais” são definidos como qualquer classe de

óleos voláteis obtidos a partir de plantas que possuem o odor e outras propriedades características da planta. Exemplos de compostos repelentes que são óleos essenciais incluem: óleo de amêndoa amarga, óleo de anis, óleo de manjerição, óleo de louro, óleo de cominho, óleo de cardamomo, óleo de cedro, óleo de salsão, óleo de camomila, óleo de canela, óleo de citronella, óleo de trevo, óleo de coentro, óleo de cuminho (*cumin*), óleo de aneto, óleo de eucalipto, óleo de erva-doce, óleo de gengibre, óleo de toronja, óleo de limão, óleo de lima, óleo de hortelã, óleo de salsa, óleo de menta, óleo de pimenta, óleo de rosa, óleo de mentol, óleo de laranja doce, óleo de tomilho, óleo de curcumã e óleo de gaultéria. Exemplos de princípios ativos em óleos essenciais são: citronelal, salicilato de metila, salicilato de etila, salicilato de propila, citronelol, safrol e limoneno.

[029] Ao contrário de um “repelente de insetos”, um “inseticida” é um composto ou mistura que é capaz de envenenar um inseto através da sua ingestão oral, por contato com a cutícula do inseto ou por ação fumigante através do ar. Desta forma, um inseticida é um tipo de pesticida designado ao controle da vida dos insetos que são prejudiciais para o homem (ou seja, diretamente prejudicial como vetores de doenças ou indiretamente prejudicial através da destruição de safras, produtos alimentícios ou tecidos têxteis). Vários inseticidas bem conhecidos incluem: compostos inorgânicos (tais como arsênio, chumbo e cobre); compostos orgânicos de ocorrência natural (tais como rotenona, piretrinas, nicotina, naftenato de cobre e derivados de petróleo); e compostos orgânicos sintéticos (tais como DDT, dieldrin, endrin, clordano, lindano, *para*-diclorobenzeno e paration).

[030] Da forma utilizada no presente, a expressão “composição repelente de insetos potencializada” designa uma composição repelente que produz um resultado substancialmente além daquele que poderia ser razoavelmente esperado ou previsto a partir do efeito conhecido dos

componentes isolados ou aditivamente. Na presente invenção, uma composição repelente de insetos potencializada incluirá diidronepetalactonas ou uma de suas misturas, e pelo menos um outro componente repelente de insetos que não é por si próprio diidronepetalactona (às vezes denominado composto repelente de insetos não-diidronepetalactona).

[031] Uma “composição repelente de insetos” pode ser utilizada como componente de um “artigo repelente de insetos”, em que a expressão “artigo repelente de insetos” designa um artigo manufaturado que possui repelência a insetos que é aumentada, alterada ou ampliada pela composição repelente de insetos. Da forma utilizada no presente em relação à repelência a insetos, os termos “alterar” e “modificar” nas suas várias formas designam um meio de fornecimento ou imposição de repelência a insetos a uma composição, ou aumento das características de repelência a insetos existentes quando a repelência natural for deficiente de alguma forma, ou suplementar a repelência a insetos existente para modificar a sua qualidade ou característica. O termo “aumentar” destina-se a indicar a intensificação (sem efetuar mudança de tipo ou qualidade da repelência) de uma ou mais propriedades de repelência em uma composição repelente de insetos ou artigo repelente de insetos.

[032] Em uma realização preferida, a composição repelente de insetos de acordo com a presente invenção também serve de composição de fragrância, pois é capaz de impor um aroma ou uma fragrância agradável à composição repelente de insetos ou a um artigo repelente de insetos. As diidronepetalactonas são úteis em um artigo ou em uma composição repelente de insetos para aumentar, alterar ou ampliar o aroma ou fragrância geral da composição ou artigo. Em relação à fragrância, os termos “alterar” e “modificar” nas suas várias formas indicam um meio de fornecimento ou imposição de uma fragrância ou característica aromática ou essência a substâncias que, de outra forma, são suaves ou amplificação das características de aroma existentes em

que aroma natural é deficiente de alguma forma ou suplementar a impressão aromática existente para modificar a sua qualidade, característica ou aroma. O termo “aumentar” destina-se a indicar a intensificação (sem efetuar uma mudança do tipo ou qualidade do aroma) de uma ou mais matrizes aromáticas e sua impressão organoléptica de uma fragrância, composição de perfume ou um ou mais artigos perfumados.

[033] A expressão “composição de fragrância” é utilizada no presente para indicar uma mistura de compostos orgânicos que inclui, por exemplo, álcoois, aldeídos, cetonas, nitrilas, ésteres, lactonas, óleos essenciais naturais, óleos essenciais sintéticos e mercaptanos, que são misturados de forma que os odores combinados dos componentes individuais produzam uma fragrância agradável ou desejada. Essas composições normalmente contêm: (1) a essência principal, “buquê” ou perfume (*foundation stone*) da composição; (2) modificadores que harmonizam (*round off*) e acompanham a essência principal; (3) fixadores que incluem substâncias odoríferas que fornecem uma essência específica ao perfume através de todos os estágios de evaporação e substâncias que retardam a evaporação; e (4) essências principais que normalmente são materiais de baixa ebulição e aroma fresco.

[034] Em composições de fragrância ou aroma, o componente individual contribuirá com suas características olfativas específicas, mas o efeito geral da composição será a soma de cada um dos efeitos de cada um dos ingredientes. Desta forma, as diidronepetalactonas de acordo com a presente invenção ou suas misturas podem ser utilizadas para alterar as características aromáticas dessas composições, através, por exemplo, do realce ou moderação da reação olfativa contribuída por outro ingrediente na composição.

[035] As diidronepetalactonas são conhecidas na literatura, por exemplo, como componentes menores dos óleos essenciais de várias plantas labiadas do gênero *Nepeta* (Regnier, F.E. et al., *Phytochemistry* 6: 1281-1289

(1967); DePooter, H.L. et al., *Flavour and Fragrance Journal* 3: 155-159 (1988); Handjieva, N.V. e S.S. Popov, J., *Essential Oil Res.* 8: 639-643 (1996)). Além disso, diidronepetalactonas foram identificadas como componentes das secreções defensivas de certos insetos, que incluem besouros dos fios (*Staphylinidae sp*) (Jefson, M., et al., *J. Chem. Ecol.* 9: 159-180 (1983)) e formigas, especificamente de espécies *Iridomyrmex* (Cavill, G.W.K. e D.V. Clark, *J. Insect. Physiol.* 13: 131-135 (1967)). Nas espécies que possuem diidronepetalactonas, foi proposto que sejam biossinteticamente derivadas a partir do iridóide monoterpeneo iridodial.

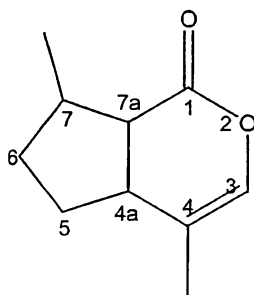
[036] A síntese química de diidronepetalactonas e seus compostos monoterpênóide de iridóide relacionados foi descrita e considerada realizada em uma série de formas. A seguir encontram-se referências úteis relativas à síntese:

1. Abelman, M.M. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 104(14): 4030-2 (1982).
2. Fleming, I. e N.K. Terrett, *Tetrahedron Lett.* 25(44): 5103-5104 (1984); *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*: 2645-2650 (1998).
3. Lee, E. e C.H. Yoon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 4: 479-81 (1994).
4. Nagata, H. e K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* 40(36): 6617-6620 (1999).
5. Nangia, A. et al., *Tetrahedron Lett.* 35(22): 3755-8 (1994).
6. Tanimori, S. e M. Nakayama, *Agric. Biol. Chem.* 55(4): 1181-1184 (1991).
7. Uyehara, T. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2: 113-14 (1989); *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* 32: 441-6 (1990); *J. Org. Chem.* 57 (11): 3139-3415 (1992).
8. Wolinsky, J. e E. J. Eustace, *J. Org. Chem.* 37(21): 3376-8 (1972).

9. Wolinsky, J. e D.L. Nelson, *Tetrahedron* 25(17): 3767-74 (1969).

[037] Um processo conveniente e preferido para a síntese de misturas de diidronepetalactona de acordo com a presente invenção é através da hidrogenação de nepetalactona. Catalisadores tais como óxido de platina e paládio suportado sobre carbonato de estrôncio geram diidronepalactona em rendimentos de 24 a 90% (Regnier, F.E. et al., *Phytochemistry* 6: 1281-1289 (1967)). Nepetalactona é um material conhecido que pode ser convenientemente obtido em forma relativamente pura a partir dos óleos essenciais isolados através de vários meios de plantas do gênero *Nepeta* (gatária). O isolamento desses óleos é bem conhecido no estado da técnica e exemplos de metodologia de extração de óleo incluem (mas sem limitar-se a) destilação a vapor, extração com solvente orgânico, extração com solvente orgânico assistida por microondas, extração com fluidos supercríticos, extração mecânica e enfleurage (extração fria inicial em gorduras seguida por extração com solvente orgânico).

[038] Os óleos essenciais isolados de diferentes espécies de *Nepeta* são bem conhecidos por possuírem diferentes proporções de cada estereoisômero de nepetalactona de ocorrência natural (Regnier, F.E. et al., *Phytochemistry* 6: 1281-1289 (1967); DePooter, H.L. et al., *Flavour and Fragrance Journal* 3: 155-159 (1988); Handjieva, N.V. e S.S. Popov, *J. Essential Oil Res.* 8: 639-643 (1996)). Desta forma, a partir de óleo derivado de qualquer espécie de *Nepeta* que contenha uma mistura de nepetalactonas, será gerada uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona durante a hidrogenação. Quatro centros quirais estão presentes na estrutura principal de metilciclopentanóide da nepetalactona nos carbonos 4, 4a, 7 e 7a conforme indicado a seguir:



[039] Fica claro, portanto, que um total de oito pares de enantiômeros de diidronepetalactona são possíveis após a hidrogenação. Destes, os estereoisômeros de ocorrência natural descritos até aqui são (9*S*)-diidronepetalactonas. Os materiais repelentes preferidos de acordo com a presente invenção incluem uma mistura de quaisquer ou todos os estereoisômeros possíveis de diidronepetalactona. Os materiais repelentes de maior preferência incluem uma mistura de (9*S*)-diidronepetalactonas. São de preferência superior os estereoisômeros de (9*S*)-diidronepetalactona derivados de (7*S*)-nepetalactonas. Estes incluem os compostos comumente conhecidos como *cis,trans*-nepetalactona, *cis,cis*-nepetalactona, *trans,cis*-nepetalactona e *trans,trans*-nepetalactona, conforme ilustrado na Figura 1.

[040] Ao término da reação de hidrogenação, a mistura resultante de produtos isoméricos pode ser separada através de um método convencional (tal como cromatografia líquida preparativa) para gerar cada par altamente purificado de diaestereômeros de diidronepetalactona.

[041] Além da variação do teor de estereoisômero de nepetalactona entre diferentes espécies de *Nepeta*, a existência da variação intra-espécie também é conhecida. Plantas de uma dada espécie podem produzir óleos com composições diferentes, dependendo das suas condições de crescimento ou do estágio de crescimento na colheita. Além disso, dentro de uma única espécie, *Nepeta racemosa*, foi demonstrada a variação da composição de óleo independente de condições de crescimento ou do estágio de crescimento na colheita (Clark, L.J. et al., *The Plant Journal*, 11: 1387-1393

(1997)). Plantas de uma única espécie que exibem diferentes composições de óleo são denominadas quimiotipos e demonstrou-se que, em *Nepeta racemosa*, existem quimiotipos que exibem diferenças notáveis na proporção de diferentes estereoisômeros de nepetalactona (Clark, L.J. et al., acima). Desta forma, o processo preferido para a produção de enantiômeros de diidronepetalactona específicos seria a hidrogenação de um óleo de um quimiotipo de *Nepeta* conhecido por conter estereoisômeros de nepetalactona específicos.

[042] O processo preferido para a produção das diidronepetalactonas representadas pela Fórmula I da presente invenção é, portanto, através da hidrogenação de nepetalactonas a partir de plantas com óleos com teor definido de estereoisômero de nepetalactona, uma abordagem industrialmente vantajosa em termos de custos de produção e sua base biológica. Outros processos são conforme descrito no Pedido de Patente Provisório US 60/369.470, depositado em 3 de abril de 2002.

[043] As diidronepetalactonas de acordo com a presente invenção possuem propriedades exclusivas de repelência a insetos e são particularmente eficazes contra um amplo espectro de insetos pragas comuns, que incluem insetos mordedores, insetos perfuradores da madeira, insetos nocivos e pragas domésticas.

[044] As composições repelentes de insetos de acordo com a presente invenção que contêm diidronepetalactonas ou suas misturas são eficazes contra uma série de insetos que interferem na sociedade humana. Estes insetos incluem uma série de insetos mordedores (tais como formigas, abelhas, moscas pretas (*Simulium spp*), ácaros (*Trombicula alfreddugesi*), pulgas, moscas de cabeça verde (*Tabanus nigrovittatus*), mosquitos, moscas de estábulos (*Stomoxys calcitrans*), carrapato, vespas), insetos perfuradores da madeira (tais como cupins), insetos nocivos (tais como moscas domésticas, baratas domésticas, piolhos, baratas e piolhos da madeira) e pragas domésticas

(tais como besouros da farinha e dos grãos, ácaros domésticos, traças, traçadoss-livros e gorgulhos). No caso dos mosquitos, que transmitem micróbios patogênicos, estas propriedades repelentes são adicionalmente eficazes para evitar a infecção por essas doenças.

[045] Uma ampla variedade de compostos possui atividade repelente de insetos e/ou repelente de mosquitos, conforme evidenciado por: 1) a diversidade de estruturas químicas relatadas pelo USDA (US Department of Agriculture) como possuindo atividade repelente (*Chemicals Evaluated as Insecticides and Repellents at Orlando, Fla.*, compilado por W.V. King, Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, Serviço de Pesquisas Agrícolas, *Agriculture Handbook* nº 69); e 2) pela variedade de materiais ativos repelentes de insetos presentes em formulações repelentes de insetos (vide, por exemplo, Pedidos de Patentes EP 97.812, EP 97.813, US 4.127.672, US 4.756.905, US 5.465.685, US 5.489.433, US 5.565.208, US 5.672.337 e US 5.716.602). De forma geral, é encontrada atividade em álcoois, amidas, ésteres, cetonas, ácidos, lactonas e lactamas; e, até certo grau, a atividade repelente aparentemente depende das propriedades físicas desses compostos.

[046] Uma propriedade que é importante para a repelência geral a insetos é a atividade de superfície, pois a maior parte dos repelentes (se não todos) contém regiões polares e apolares na sua estrutura. Uma segunda propriedade é a volatilidade. Os repelentes de insetos formam uma classe incomum de compostos em que a evaporação do princípio ativo da superfície da pele do hospedeiro ou do artigo repelente de insetos é necessária para eficácia, conforme medido pela proteção do hospedeiro contra mordidas de insetos ou pela proteção do artigo contra danos causados pelos insetos. No caso de um repelente de insetos tópico, é necessária uma certa concentração mínima de repelente no espaço de ar diretamente acima da superfície da pele do hospedeiro para repelir os insetos, e esta concentração é uma medida da

potência do repelente. Entretanto, a velocidade da evaporação também é afetada pela velocidade da absorção pela pele - na maior parte dos casos, a penetração na pele e através dela é um modo indesejável de perda de composto da superfície da pele. Considerações similares devem ser realizadas para artigos repelentes de insetos, em relação à concentração mínima de repelente necessária no espaço de ar tridimensional em volta do próprio artigo.

[047] Uma série de estratégias é disponível para os pesquisadores que tentam equilibrar essas propriedades de evaporação (e, opcionalmente, penetração). Em primeiro lugar, é possível encontrar um único princípio ativo que possua o equilíbrio correto de propriedades físicas. Alternativamente, o princípio ativo poderá ser formulado com polímeros e ingredientes inertes adicionados ao princípio ativo com o propósito de modificar a persistência do princípio ativo sobre a superfície da pele do hospedeiro ou no artigo repelente de insetos. Entretanto, a adição de ingredientes inertes ao princípio ativo limita a quantidade de moléculas de princípio ativo sobre a superfície do artigo ou filme repelente. Como uma molécula deve estar sobre a superfície para evaporar, a velocidade de evaporação é reduzida. Isso acarreta a consequência negativa de diluição da concentração de princípio ativo que pode ser aplicada à superfície da pele do hospedeiro ou que está presente sobre a superfície de um artigo repelente de insetos. Isso, por sua vez, reduz a potência geral de uma formulação que contém ingredientes inertes. Em uma terceira alternativa, o princípio ativo pode estar contido em microcápsulas para controlar as velocidades de perda da superfície da pele do hospedeiro ou do artigo repelente de insetos. Por fim, uma outra técnica de limitação da velocidade de evaporação do princípio ativo é a síntese de uma molécula precursora, que se desintegra lentamente sobre a superfície da pele ou artigo repelente de insetos para liberar o princípio ativo.

[048] A liberação do princípio ativo pode ser realizada, por exemplo, através de encapsulação submicrônica, em que o princípio ativo é encapsulado (envolto) por uma proteína nutritiva da pele da mesma forma que o ar é capturado em um balão. A proteína pode ser utilizada, por exemplo, a uma concentração de 20%. Uma aplicação de repelente contém muitas destas cápsulas de proteína que são suspensas em uma loção com base em água ou água para aplicação por pulverização. Após o contato com a pele, as cápsulas de proteína começam a romper-se, liberando a diidronepetalactona encapsulada. O processo continua à medida que cada cápsula microscópica é depletada e substituída em seguida por uma nova cápsula que fica em contato com a pele e libera o seu princípio ativo. O processo pode levar até 24 horas para uma aplicação. Como a aderência da proteína à pele é muito eficaz, estas fórmulas são muito resistentes à transpiração (suor) e água. Quando aplicadas, elas são secas e confortáveis, sem oleosidade. Este sistema resulta em uma proteção muito eficaz, mas somente é eficaz quando utilizada sobre a pele, pois as roupas não possuem a capacidade de liberar as proteínas. Um sistema alternativo utiliza um polímero para encapsular o repelente, o que reduz a velocidade da evaporação precoce, deixando mais diidronepetalactona disponível para evaporação posterior. Este sistema pode freqüentemente aumentar o período de eficácia do repelente em 25 a 50% em relação a produtos não-encapsulados comparativos, mas freqüentemente apresenta uma sensação graxa devido à presença do polímero. Em uma outra alternativa, é utilizado um sinergista para manter a estimulação da evaporação da diidronepetalactona na composição.

[049] Independentemente da estratégia específica aplicada para controlar a volatilidade de um repelente de insetos, cada repelente deve possuir uma velocidade de evaporação eficaz mínima (MEER) da superfície da pele ou artigo repelente de insetos para manter a concentração mínima necessária de

repelente no espaço de ar diretamente acima do artigo/superfície da pele para uma repelência eficaz contra insetos. Velocidade de evaporação maior que a velocidade de evaporação eficaz mínima (MEER) resulta em um modo de perda significativo e indesejável. A questão é ainda mais complicada, entretanto, pois a MEER mudará em função das condições no campo. Tanto a avidez ou a tendência a morder de um inseto quanto a concentração de insetos no ambiente do hospedeiro devem ser consideradas. À medida que aumenta a avidez dos mosquitos, por exemplo, será necessária uma MEER mais alta. Em um ambiente que possui uma baixa concentração de mosquitos em que esses mosquitos não têm fome, a MEER poderá ser menor de até 2 ou, mais comumente, 5 ou 6. Por outro lado, em um ambiente que possui alta concentração de mosquitos com fome, a MEER poderá atingir 12 a 15. São preferidas na presente invenção as composições de insetos em que a velocidade de evaporação na superfície da pele é pelo menos igual à velocidade de evaporação eficaz mínima ao longo de um período de tempo em que o período de tempo preferido é de cerca de 5 horas.

[050] Na presente invenção, pode-se utilizar uma série de veículos ou diluentes para as diidronepetalactonas descritas acima. O veículo permite que a formulação seja ajustada a uma concentração eficaz de moléculas de repelente. Ao formular um repelente de insetos tópico, preferencialmente, as moléculas de repelente são misturadas em um veículo dermatologicamente aceitável. O veículo pode fornecer adicionalmente repelência à água, evitar a irritação da pele e/ou suavizar e condicionar a pele. Os fatores a considerar ao selecionar um ou mais veículos para qualquer formulação de repelentes de insetos incluem a disponibilidade comercial, custo, repelência, velocidade de evaporação, odor e estabilidade. Alguns veículos podem por si próprios possuir propriedades repelentes.

[051] Para a presente invenção, a seleção específica de um veículo, se houver, a ser utilizado para atingir a mistura íntima desejada com o produto final pode ser qualquer veículo utilizado convencionalmente em formulações repelentes de insetos. Além disso, preferencialmente, o veículo deverá também ser um que não seja prejudicial ao meio ambiente. Conseqüentemente, o veículo pode ser qualquer dentre uma série de veículos ou formulações de veículos disponíveis comercialmente, orgânicos e inorgânicos, líquidos, sólidos ou semi-sólidos, que podem ser utilizados na formulação de produtos repelentes de insetos. O veículo pode incluir, por exemplo, silicone, petrolato, lanolina ou vários dentre muitos outros componentes de veículos bem conhecidos.

[052] Exemplos de veículos líquidos orgânicos incluem hidrocarbonetos alifáticos líquidos (tais como pentano, hexano, heptano, nonano, decano e seus análogos) e hidrocarbonetos aromáticos líquidos. Exemplos de outros hidrocarbonetos líquidos incluem óleos produzidos através da destilação de carvão e da destilação de vários tipos e graus de substâncias petroquímicas, que incluem óleos de querosene que são obtidos através da destilação fracionada de petróleo. Outros óleos de petróleo incluem os geralmente denominados óleos de pulverização agrícola (tais como os chamados óleos de pulverização leves e médios, que consistem de frações intermediárias na destilação de petróleo e que são apenas levemente voláteis). Estes óleos normalmente são altamente refinados e podem conter apenas quantidades mínimas de compostos insaturados. Além disso, estes óleos são geralmente óleos de parafina e, conseqüentemente, podem ser emulsificados com água e um emulsificante, diluídos até concentrações mais baixas e utilizados como pulverizações. Óleos de pinho, obtidos através da digestão com sulfato de polpa de madeira, tais como os óleos de parafina, podem ser utilizados de forma similar. Outros veículos líquidos orgânicos podem incluir

hidrocarbonetos de terpeno líquidos e álcoois de terpeno, tais como alfa-pineno, dipenteno, terpineol e similares.

[053] Outros veículos incluem silicone, petrolato, lanolina, hidrocarbonetos líquidos, óleos de pulverização agrícola, óleo de parafina, óleos de pinhos, hidrocarbonetos de terpeno líquidos e álcoois de terpeno, álcoois alifáticos e aromáticos, ésteres, aldeídos, cetonas, óleo mineral, álcoois superiores e materiais sólidos orgânicos e inorgânicos finamente divididos.

[054] Além dos hidrocarbonetos líquidos mencionados acima, o veículo pode conter agentes emulsificantes convencionais que podem ser utilizados para fazer com que os compostos de diidronepetalactona sejam dispersos e diluídos em água para aplicação final.

[055] Ainda outros veículos líquidos podem incluir solventes orgânicos tais como álcoois alifáticos e aromáticos, ésteres, aldeídos e cetonas. Álcoois monoídricos alifáticos incluem álcoois metílico, etílico, normal-propílico, isopropílico, normal-butílico, sec-butílico e *terc*-butílico. Os álcoois apropriados incluem glicóis (tais como etileno e propilenoglicol) e pinacóis. Os poliídros álcoois apropriados incluem glicerol, arabitól, eritritol, sorbitol e similares. Por fim, os álcoois cíclicos apropriados incluem álcoois ciclopentílico e cicloexílico.

[056] Cetonas, aldeídos e ésteres aromáticos e alifáticos convencionais podem ser utilizados como veículos e, ocasionalmente, são utilizados em combinação com os álcoois mencionados acima. Ainda outros veículos líquidos incluem produtos de petróleo de ebulição relativamente alta, tais como óleo mineral e álcoois superiores (tais como álcool cetílico). Além disso, convencionais ou chamados “estabilizantes” (tais como ditiocarbonato de *terc*-butilsulfínildimetila) podem ser utilizados em conjunto com, ou como componente de, veículo(s) que compreende(m) as composições de acordo com a presente invenção.

[057] Os veículos sólidos que podem ser utilizados nas composições de acordo com a presente invenção incluem materiais sólidos orgânicos e inorgânicos finamente divididos. Os veículos inorgânicos sólidos finamente divididos apropriados incluem minerais siliciosos, tais como argila natural e sintética, bentonita, atapulgita, terra de piseiro, terra diatomácea, caulim, mica, talco, quartzo finamente dividido e similares, bem como materiais siliciosos preparados sinteticamente, tais como aerogéis de sílica e sílicas defumadas e precipitadas. Exemplos de materiais orgânicos sólidos finamente divididos incluem celulose, serragem, polímeros orgânicos sintéticos e similares. Exemplos de veículos coloidais ou semi-sólidos incluem sólidos cerosos, géis (tais como geléia de petróleo), lanolina e similares, bem como misturas de substâncias líquidas e sólidas bem conhecidas que podem fornecer produtos de veículos semi-sólidos para proporcionar uma repelência eficaz dentro do escopo da presente invenção.

[058] As composições repelentes de insetos de acordo com a presente invenção que contêm as diidronepetalactonas podem também conter adjuvantes conhecidos no estado da técnica de formulações de produtos para cuidados pessoais, tais como espessantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, conservantes, fragrâncias, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensoativos, emolientes, agentes colorantes, aloe vera, ceras outros amplificadores de penetração e suas misturas, bem como agentes terapêutica ou cosmeticamente ativos.

[059] Além disso, as composições de acordo com a presente invenção podem também conter outros adjuvantes, tais como um ou mais princípios terapêutica ou cosmeticamente ativos. Exemplos de princípios terapêutica ou cosmeticamente ativos úteis nas composições de acordo com a presente invenção incluem fungicidas, agentes filtros solares, agentes bloqueadores solares, vitaminas, agentes bronzeadores, extratos vegetais,

agentes antiinflamatórios, antioxidantes, agentes extratores de radicais, retinóides, alfa-hidroxiácidos, emolientes, anti-sépticos, antibióticos, agentes antibacterianos ou anti-histamínicos e podem estar presentes em uma quantidade eficaz para atingir o resultado cosmético ou terapêutico desejado.

[060] Diidronepetalactonas podem ser utilizadas na presente invenção individualmente ou combinadas em qualquer proporção. Como é convencional no estado da técnica, a quantidade desejada de uma composição repelente de insetos a ser adicionada a um dado artigo suscetível a insetos com propriedades de repelência a insetos é determinada pela natureza do produto e outros fatores. Estes fatores incluem tanto considerações de custo quanto a natureza dos demais ingredientes na composição repelente de insetos ou artigo repelente, suas quantidades, e do efeito de repelência desejado. De forma geral, a composição do repelente deverá conter quantidades suficientes de material repelente de insetos ativo para que seja eficaz para repelir o inseto do hospedeiro ao longo de um período de tempo prolongado (preferencialmente, por um período de pelo menos várias horas).

[061] A quantidade de cada diidronepetalactona de Fórmula I ou suas misturas em composição repelente de insetos ou artigo repelente de acordo com a presente invenção, geralmente, não excederá cerca de 80% em peso com base no peso do produto final, entretanto, quantidades maiores podem ser utilizadas em certas aplicações e esta quantidade não é limitadora. De maior preferência, uma quantidade apropriada de diidronepetalactona será de pelo menos cerca de 0,001% em peso e, preferencialmente, cerca de 0,01 a cerca de 50% em peso; e, de maior preferência, cerca de 0,01% a cerca de 20% em peso, com base no peso da composição ou artigo. Composições específicas dependerão do uso pretendido.

[062] As composições repelentes de diidronepetalactona de acordo com a presente invenção podem ser formuladas sem um veículo e ser

eficazes. Mais freqüentemente, entretanto, a composição repelente de insetos incluirá um veículo e conterá cerca de 0,001 a 50% em peso dos compostos descritos e esse composto encontra-se normalmente em mistura íntima com o veículo para colocar o material ativo em posição para repelir insetos pragas comuns, tais como insetos mordedores, insetos perfuradores da madeira, insetos nocivos, pragas domésticas e similares.

[063] As composições de acordo com a presente invenção podem ser formuladas e embaladas de forma a fornecer o produto em uma série de formas, que incluem solução, suspensão, creme, ungüento, gel, filme ou spray, dependendo do método de uso preferido. O veículo pode ser uma composição aerossol adaptada para dispersar a diidronepetalactona na atmosfera por meio de gás comprimido.

[064] Em alguns casos, as composições repelentes de diidronepetalactona de acordo com a presente invenção podem ser formuladas com pelo menos um outro repelente de insetos que, por si próprio, não é diidronepetalactona, para criar uma composição repelente de insetos potencializada (vide, por exemplo, a Patente US 4.869.896). Neste caso, o efeito da diidronepetalactona e do pelo menos um outro repelente de insetos produz um resultado de repelência substancialmente maior do que aquele que seria razoavelmente esperado ou previsto a partir do efeito conhecido dos componentes, isolada ou aditivamente. Exemplos de outros compostos repelentes de insetos que podem ser utilizados em uma composição repelente de insetos potencializada com diidronepetalactonas incluem, mas sem limitar-se a: benzila; benzoato de benzila; 2,3,4,5-bis-(butil-2-eno)-tetraidrofurfural (Repelente MGK 11); butoxipolipropilenoglicol; N-butilacetanilida; 2-carboxilato de normal-butil-6,6-dimetil-5,6-diidro-1,4-pirona (Indalona); adipato de dibutila; ftalato de dibutila; succinato de di-normal-butila (Tabatrex); N,N-dietil-*meta*-toluamida (DEET); carbato de dimetila (biciclo-[2.2.1]-hept-5-eno-2,3-

dicarboxilato de (*endo,endo*)-dimetila); ftalato de dimetila; 2-etil-2-butil-1,3-propanodiol; 2-etil-1,3-hexanodiol (Rutgers 612); isocinchomeronato de di-normal-propila (Repelente MGK 326); 2-fenilcicloexanol; N,N-dietilsuccinamato de normal-propila; 2-(2-hidroximetil)-1-metilpropiléster de ácido 1-piperidinocarboxílico (Bayrepel) e *para*-mentano-3,8-diol. É preferida uma composição repelente de insetos potencializada que compreende diidronepetalactonas (ou uma de suas misturas) e DEET, Bayrepel ou *para*-mentano-3,8-diol. É de maior preferência uma composição repelente de insetos potencializada que compreende diidronepetalactonas (ou uma de suas misturas) e outras moléculas repelentes naturais, tais como *para*-mentano-3,8-diol.

[065] As propriedades desejáveis de um artigo repelente de insetos tópico incluem baixa toxicidade, resistência à perda por imersão em água ou suor, baixo ou nenhum odor ou pelo menos odor agradável, facilidade de aplicação e rápida formação de filme de superfície livre de adesão seco sobre a pele do hospedeiro. A fim de obter estas propriedades, a formulação de um artigo repelente de insetos tópico deverá permitir que animais infestados por insetos (tais como cães com pulgas, aves com piolhos, vacas com carrapatos e humanos) sejam tratados com uma composição repelente de insetos de acordo com a presente invenção através do contato da pele, couro ou penas desse animal com uma quantidade eficaz do artigo repelente para repelir o inseto do animal hospedeiro. Desta forma, a dispersão do artigo no ar ou a dispersão da composição na forma de névoa líquida ou pó fino permitirá que a composição repelente caia sobre as superfícies hospedeiras desejadas. De forma similar, o espalhamento direto do artigo repelente líquido/semi-sólido/sólido sobre o hospedeiro é um método eficaz de contato da superfície do hospedeiro com uma quantidade eficaz da composição repelente.

[066] As realizações da presente invenção que podem ser utilizadas como artigos repelentes de insetos tópicos incluem (mas sem limitar-

se a): colônias, loções, sprays, cremes, géis, ungüentos, géis de banho e ducha, produtos espumantes (tais como espumas para barbear), maquilagem, desodorantes, xampus, laquês para o cabelo/ creme rinse e composições de sabonete pessoal (tais como sabonetes de mão e sabonetes de banho/ducha).

[067] A presente invenção também se refere ao uso de misturas de diidronepetalactona como repelentes de insetos em uma série de artigos que são suscetíveis ao ataque por insetos. Estes produtos de consumo externos compreenderão geralmente, mas não necessariamente, uma composição repelente de insetos de acordo com a presente invenção, mas conterão uma quantidade eficaz de diidronepetalactona. Os artigos típicos que podem ser aprimorados pelo uso de diidronepetalactonas e suas misturas incluem, mas sem limitar-se a: aromatizantes de ambiente, velas, outros artigos aromáticos, fibras, folhas, pano (tais como para roupas, redes (redes contra mosquitos) e outros tecidos), papel, tinta, tinta de escrever, argila, madeiras, mobília (tais como para pátios e lajes), tapetes, produtos sanitários, plásticos, polímeros e similares.

[068] As composições de diidronepetalactona de acordo com a presente invenção podem ser combinadas com polímeros, que podem também envolver um sistema de liberação controlada. Os polímeros compatíveis podem ou não ser biodegradáveis. Exemplos de polímeros são polietileno de alta densidade ou polietileno de baixa densidade, poliuretanos termoplásticos biodegradáveis, polímeros de etileno biodegradáveis, homopolímeros de poli-(epsilon-caprolactona) e composições que os contêm, conforme descrito nas Patentes US 4.496.467, US 4.469.613 e US 4.548.764.

[069] As diidronepetalactonas são particularmente vantajosas para uso como materiais repelentes em preparações de acordo com a presente invenção por uma série de razões.

[070] Em primeiro lugar, os compostos são eficazes em relação ao seu custo de produção, consideração importante pelos consumidores ao

escolher um repelente eficaz. Muitos produtos repelentes disponíveis comercialmente somente são eficazes em forma relativamente concentrada, que inclui até 5 a 30% (ou mais) de repelente em um veículo, com base no peso total. A Patente US 4.416.881 de McGovern et al., por exemplo, descreve concentrações de repelente de 6,25 a 25% de repelente em um veículo.

[071] Em segundo lugar, os compostos são compostos naturais conhecidos, de forma a superar preocupações levantadas contra substâncias sintéticas, tais como DEET, como princípio ativo principal em composições repelentes.

[072] Por fim, além das propriedades repelentes naturais das misturas de diidronepetalactona preparadas desta forma, as composições também possuem uma fragrância exclusiva e agradável. As nuances de fragrância dos compostos do presente tornam-nos úteis para impor, alterar, aumentar ou ampliar o componente olfativo geral de um artigo ou composição repelente de insetos, através, por exemplo, da utilização ou moderação da reação olfativa contribuída por um ou mais ingredientes diferentes na composição. Especificamente, as diidronepetalactonas de acordo com a presente invenção ou suas misturas podem ser utilizadas para mascarar ou modificar o odor contribuído por outros ingredientes na formulação do artigo ou composição repelente final e/ou ampliar o apelo ao consumidor de um produto ao impor aroma ou perfume característico. Espera-se que a fragrância agradável de diidronepetalactonas apresente apelo muito maior aos consumidores que outros compostos repelentes de insetos, particularmente DEET.

[073] As diidronepetalactonas e seus usos são também descritos no documento US SN 10/349.865, depositado em 23 de janeiro de 2003, que é integralmente incorporado como parte do presente para todos os propósitos.

### **EXEMPLOS**

[074] A presente invenção é adicionalmente definida nos exemplos a seguir. Deve-se compreender que estes exemplos, embora indiquem realizações preferidas da presente invenção, são unicamente fornecidos como forma de ilustração. A partir da discussão acima e destes exemplos, os técnicos no assunto podem determinar as características essenciais da presente invenção e, sem abandonar o seu espírito e escopo, podem realizar várias mudanças e modificações da presente invenção para adaptá-la a vários usos e condições. A indicação abaixo de p/v designa o peso do princípio ativo em gramas em 100 ml de solução.

[075] O significado das abreviações é conforme segue: “h” indica hora(s), “min” indica minuto(s), “seg” indica segundo(s), “d” indica dia(s), “ml” indica mililitros, “l” indica litros, “m/z” indica razão entre massa (m) e carga (z), “ppm” indica partes por milhão, “% em mol” indica percentual expresso em base molar, “Hz” indica Hertz (1/seg) e “psig” indica pressão em libras por polegada quadrada, sendo o Pascal (Pa) o seu equivalente no Sistema Internacional.

### **EXEMPLO 1**

#### **PREPARAÇÃO DE NEPETALACTONAS ATRAVÉS DE DESTILAÇÃO A VAPOR**

##### **FRACIONADA DE ÓLEO DE *NEPETA CATARIA***

[076] Foi obtida uma amostra de óleo de gatária disponível comercialmente, preparada através de destilação a vapor de material herbáceo da gatária *Nepeta cataria* (Berjé, Bloomfield NJ, Estados Unidos). Cromatografia a gás - espectrometria de massa (GC-MS) combinadas deste óleo indicaram que os componentes principais foram estereoisômeros de nepetalactona (dados não exibidos).

[077] A fração de nepetalactona foi purificada adicionalmente através de destilação fracionada deste óleo. A Figura 2A apresenta o cromatograma iônico total de GC-MS da fração enriquecida com nepetalactona

preparada através de destilação fracionada da amostra comercial de óleo essencial de *Nepeta cataria*. As condições empregadas foram: coluna HP5-MS, 25 m x 0,2 mm; forno a 120°C, 2 min, 15°C/min, 210°C, 5 min; He a 1 ml/min. Os picos com m/z 166 são nepetalactonas. Os picos não marcados correspondem a contaminantes de sesquiterpenóide menores. Na Figura 3A, é exibido o espectro em massa do pico principal (6,03 min, nepetalactona) na Figura 2A. A análise NMR  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  do óleo e do material purificado também foi realizada e são apresentados os dados  $^{13}\text{C}$  (Figura 4). As mudanças químicas  $^{13}\text{C}$  para os 4 estereoisômeros possíveis relatados na literatura foram comparadas com os espectros tomados para a amostra. Três estereoisômeros foram detectados e as quantidades foram quantificadas com base na região carbonila a cerca de 170 ppm. As mudanças químicas, tanto para o óleo original quanto para o material enriquecido, são fornecidas na Tabela 1. Cada átomo de carbono de nepetalactona é identificado, conforme exibido na Figura 4.

**TABELA 1**

**MUDANÇAS QUÍMICAS  $^{13}\text{C}$  E VALORES DE % MOLAR DE ESTEREOISÔMEROS DE NEPETALACTONA PRESENTES EM AMOSTRA COMERCIAL DE ÓLEO ESSENCIAL DE GATÁRIA (*NEPETA CATARIA*) E EM FRAÇÃO PURIFICADA ATRAVÉS DE DESTILAÇÃO A VAPOR**

| ÁTOMO | ÓLEO ESSENCIAL     |                    |                  | FRAÇÃO PURIFICADA  |                    |                  |
|-------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|
|       | <i>cis, trans-</i> | <i>trans, cis-</i> | <i>cis, cis-</i> | <i>cis, trans-</i> | <i>trans, cis-</i> | <i>cis, cis-</i> |
|       | $\delta$ (ppm)     | $\delta$ (ppm)     | $\delta$ (ppm)   | $\delta$ (ppm)     | $\delta$ (ppm)     | $\delta$ (ppm)   |
| a     | 170,9              | 170,1              |                  | 170,8              | 170,1              |                  |
| b     | 133,7              | 135,9              | 134,2            | 133,7              | 135,9              | 134,2            |
| c     | 115,3              | 120,4              |                  | 115,3              | 120,4              |                  |
| d     | 40,8               | 37,3               | 39,6             | 40,8               | 37,4               | 39,5             |
| e     | 49,4               | 49,1               | 46,4             | 49,5               | 49,1               | 46,3             |
| f     | 39,7               | 32,1               | 38,4             | 39,8               | 32,1               | 38,4             |
| g     | 33,0               | 30,0               | 32,7             | 33,1               | 30,0               | 32,7             |

| ÁTOMO     | ÓLEO ESSENCIAL     |                    |                  | FRAÇÃO PURIFICADA  |                    |                  |
|-----------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|
|           | <i>cis, trans-</i> | <i>trans, cis-</i> | <i>cis, cis-</i> | <i>cis, trans-</i> | <i>trans, cis-</i> | <i>cis, cis-</i> |
|           | $\delta$ (ppm)     | $\delta$ (ppm)     | $\delta$ (ppm)   | $\delta$ (ppm)     | $\delta$ (ppm)     | $\delta$ (ppm)   |
| h         | 30,9               | 26,1               | 30,4             | 31,0               | 26,1               | 30,5             |
| j         | 20,2               | 17,5               | 17,1             | 20,3               | 17,6               | 17,2             |
| i         | 15,4               | 14,2               | 14,7             | 15,5               | 14,2               | 14,8             |
| % em mols | 80,20%             | 17,70%             | 2,10%            | 84,50%             | 14,30%             | 1,20%            |

[078] Esta análise indicou que, no óleo, as nepetalactonas estavam presentes nas proporções a seguir: 80,2% em mols de *cis,trans*-nepetalactona, 17,7% em mols de *trans,cis*-nepetalactona e 2,1% em mols de *cis,cis*-nepetalactona. Os dados indicaram que as proporções de nepetalactonas no material purificado foram de 84,5% em mols de *cis,trans*-nepetalactona, 14,3% em mols de *trans,cis*-nepetalactona e 1,2% em mols de *cis,cis*-nepetalactona. A análise GC-MS desta fração purificada indicou que consistia predominantemente destas nepetalactonas ( $m/z$  166), acompanhadas por pequenas quantidades dos sesquiterpenóides cariofileno e humuleno (dados não exibidos).

## **EXEMPLO 2**

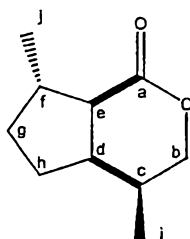
### **PREPARAÇÃO DE DIIDRONEPETALACTONAS**

[079] Dissolveram-se 107 g da fração de nepetalactona destilada do óleo de gatária preparado conforme descrito no Exemplo 1 em etanol (200 ml) e colocados em uma garrafa Fisher-Potter com 12,7 g de Pd/SrCO<sub>3</sub> a 2% (Aldrich 41.461-1). O tubo foi evacuado e preenchido com H<sub>2</sub> duas vezes e preenchido em seguida com H<sub>2</sub> a 206842.7 Pa (30 psig). Após 48 horas de agitação à temperatura ambiente, o tubo foi ventilado e o conteúdo foi filtrado sobre Celite para remover o catalisador. O solvente foi removido a vácuo, gerando um óleo transparente.

[080] A análise de GC-MS (coluna HP5-MS, 25 m x 0,2 mm; forno a 120°C, 2 min, 15°C/min, 210°C, 5 min; He a 1 ml/min) foi realizada sobre este material. O cromatograma iônico total encontra-se apresentado na Figura 2B. Esta análise indicou que o componente principal (65,43% de área; Rt 7,08 min) representou um isômero de diidronepetalactona, com m/z 168; o espectro de massa deste componente encontra-se apresentado na Figura 3B. Este espectro contém um íon com m/z 113, diagnóstico para diidronepetalactonas (Jefson, M. et al., *J. Chemical Ecology* 9: 159-180 (1983)). Cinco picos adicionais, que representam os diaestereômeros de diidronepetalactona restantes que poderão ser derivados das três nepetalactonas presentes no material de partida, também foram representados no cromatograma. Estes ocorreram a Rt 5,41 min, 6,8% de área, m/z 168; Rt 5,93 min, 1,2% de área, m/z 168; Rt 6,52 min, 4,88% de área, massa 168; Rt 6,76 min, 13,8% de área, m/z 168 e Rt 7,13 min, 1,25% de área, m/z 1568. Nenhuma nepetalactona residual foi detectada através de GC-MS.

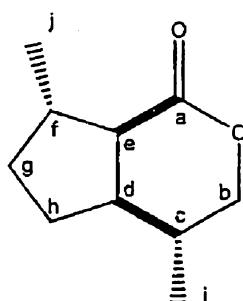
[081]  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e uma série e de análises 2D NMR também foram realizadas. A região carbonila do espectro de NMR  $^{13}\text{C}$  (Figura 5) exibiu pelo menos cinco sistemas de giro, um deles em quantidades maiores que os outros quatro (cerca de 75%). Foi detectada muito pouca nepetalactona residual.

[082] Com base na análise de constantes de acoplamento e nas instensidades dos diferentes picos cruzados de NOE observados, a estereoquímica do componente principal do material foi determinada como sendo a diidronepetalactona de Fórmula 2 (9*S*,5*S*,1*R*,6*R*)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo-[4.3.0]-nonan-2-ona).

**FÓRMULA 2**

[083] A distância entre o grupo metila (i) e o próton (d) é maior que a distância entre o grupo metila (j) e o próton (e), uma observação de acordo com a configuração estereoquímica *cis-trans*.

[084] O estereoisômero isodiidronepetalactona (9*S*,5*R*,1*R*,6*R*)-5,9-dimetil-3-oxabíciclo-[4.3.0]-nonan-2-ona (Fórmula 3) foi identificado de forma similar através de mudanças químicas  $^{13}\text{C}$  e encontra-se presente em 3,6%.

**FÓRMULA 3**

[085] Desta forma, os dados de GC-MS e NMR indicam que a hidrogenação da mistura de estereoisômeros de nepetalactona gerou os diaestereômeros de diidronepetalactona correspondentes, conforme esperado. O par de diaestereômeros (Fórmula 2 e Fórmula 3) derivado de *cis,trans*-nepetalactona (84,5% em mols do material de partida) foram as diidronepetalactonas predominantes a 78,6% da mistura após hidrogenação.

**EXEMPLO 3****TESTE DE REPELÊNCIA DE UMA MISTURA DE DIIDRONEPETALACTONA**

[086] A mistura de diidronepetalactona preparada de acordo com o Exemplo 2 foi avaliada para determinar os seus efeitos repelentes contra

fêmeas de mosquitos *Aedes aegypti*. Estes testes foram realizados sob contrato pela Insect Control & Research, Inc. (Baltimore MD, Estados Unidos).

[087] Cerca de 250 fêmeas de mosquitos *Aedes aegypti* foram introduzidas em uma câmara contendo 5 cavidades, cada qual coberta por uma membrana Baudruche. As cavidades foram preenchidas com sangue bovino contendo citrato de sódio (para evitar coagulação) e ATP (72 mg de sal dissódico de ATP por 26 ml de sangue) e aquecidas a 37°C. Foi aplicado um volume de 25 µl de álcool isopropílico contendo supostas substâncias repelentes (Tabela 2) a cada membrana.

**TABELA 2**

**PROTOCOLO EXPERIMENTAL APLICADO NO TESTES DE REPELÊNCIA**

| Finalidade             | Composto                                    | Concentração |
|------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| Controle não-tratado   | Álcool isopropílico                         | 100%         |
| Controle positivo      | Álcool isopropílico com DEET                | 1,0% (p/v)   |
| Amostras experimentais | Álcool isopropílico com diidronepetalactona | 1,0% (p/v)   |
|                        |                                             | 2,5% (p/v)   |
|                        |                                             | 5,0% (p/v)   |

[088] Após 5 minutos, fêmeas de mosquitos com 4 dias de idade foram adicionadas à câmara. A quantidade de mosquitos que sonda as membranas em cada tratamento foi registrada em intervalos de 2 minutos ao longo de 20 minutos. Todos os dados apresentados representam três experimentos reproduzidos.

[089] A Tabela 3 apresenta o efeito da concentração de diidronepetalactona em relação ao período de tempo decorrido antes que as fêmeas de mosquitos *A. aegypti* primeiro sondassem cada membrana.

**TABELA 3****EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DE DIIDRONEPETALACTONA SOBRE O TEMPO MÉDIO ATÉ****A “PRIMEIRA SONDAGEM”**

| Concentração de repelente                  | Tempo médio (min) |
|--------------------------------------------|-------------------|
| Álcool isopropílico (controle não-tratado) | 4,6               |
| 1% DEET (controle positivo)                | 12                |
| 1% DHN                                     | 8                 |
| 2,5% DHN                                   | 9,3               |
| 5% DHN                                     | 18                |

[090] Os mosquitos começaram a pousar sobre a cavidade controle não-tratada dentro de 4,6 minutos. Descobriu-se que diidronepetalactona em concentração de 5% desencoraja a “primeira sondagem” do mosquito por cerca de 18 minutos, em comparação com 12 minutos para DEET (a 1% p/v). Descobriu-se que concentrações mais baixas de diidronepetalactona (1% e 2,5% p/v) inibem a primeira sondagem pelo período médio de 8 e 9,3 minutos, respectivamente.

[091] A distribuição da densidade de pouso pela fêmea de *A. aegypti* sobre as membranas tratadas com diidronepetalactonas foi analisada ao longo do tempo, conforme exibido graficamente na Figura 6. Concluiu-se que diidronepetalactona em concentração de 5% quase elimina os pousos de mosquitos por 20 minutos, enquanto DEET (1% p/v) permitiu que 2 mosquitos pousassem neste experimento. Novamente, concluiu-se que concentrações mais baixas de diidronepetalactona (1% e 2,5% p/v) exibem repelência (em comparação com o controle não-tratado), mas em níveis mais baixos que o controle positivo (DEET a 1% p/v).

[092] O número total de pousos permitidos sobre cada membrana durante o transcurso dos experimentos foi determinado e os resultados encontram-se resumidos na Tabela 4.

**TABELA 4****NÚMERO DE POUSOS PERMITIDOS DE ACORDO COM A CONCENTRAÇÃO DE  
REPELENTE**

| Concentração de repelente                  | Número médio de pousos |
|--------------------------------------------|------------------------|
| Álcool isopropílico (controle não-tratado) | 58,99                  |
| 1% DEET (controle positivo)                | 4,66                   |
| 1% DHN                                     | 14                     |
| 2,5% DHN                                   | 6,33                   |
| 5% DHN                                     | 0,33                   |

[093] Novamente, os dados demonstram que, em todas as concentrações testadas, a diidronepetalactona foi repelente, embora fosse observada uma repelência significativamente maior em relação a 1% de DEET somente a 5% (p/v).

[094] Cumulativamente, estes dados demonstram que, em todas as três concentrações testadas, o tratamento com diidronepetalactona reduziu significativamente a sondagem das membranas ao longo do experimento (20 min) em comparação com o tratamento com álcool isopropílico. Em concentrações de 2,5% e 5,0%, as diidronepetalactonas apresentaram eficácia como repelente de mosquitos por todo o período de observação. Também houve uma relação direta entre a concentração de diidronepetalactona e o tempo decorrido para que o primeiro mosquito pousasse e começasse a sondar a membrana. De forma geral, os dados indicam que a mistura de diidronepetalactonas empregada nestes experimentos foi um repelente eficaz, embora fosse observada repelência equivalente ao DEET somente com concentrações mais altas.

**EXEMPLO 4****PREPARAÇÃO DE DIIDRONEPETALACTONAS A PARTIR DE *TRANS,CIS*-NEPETALACTONA**

[095] Demonstrou-se que *trans,cis*-nepetalactona (4a*S*,7*S*,7a*S* ou *E,Z*-nepetalactona) é mais eficaz que a *cis,trans*-(*Z, E*)-nepetalactona ou óleo

essencial de gatária não-fracionado para repelir barata alemã (Peterson, C. J. et al., (2002), *Household and Structural Insects*, 95 (2), 377-380). Conseqüentemente, determinou-se a purificação de *trans,cis*-nepetalactona para hidrogenação nas diidronepetalactonas correspondentes e testes de repelência desses derivados. Uma quantidade de plantas foi cultivada a partir da semente da gatária *Nepeta racemosa* (Chiltern Seeds, Cumbria, Grã-Bretanha). Pares de folhas arrancadas de plantas individuais foram imersas em acetato de etila e, após 2 horas, o solvente foi removido e os extratos foram analisados através de cromatografia a gás. As plantas que produzem preponderantemente *trans,cis*-nepetalactona nos seus óleos foram identificadas desta forma (Clark, L.J. et al., (1997), *The Plant Journal*, 11: 1387-1393) e cultivadas até a maturidade. O material de folha destas plantas foi coletado, seco por congelamento, extraído com acetato de etila e os extratos foram concentrados. A nepetalactona foi purificada a partir do extrato concentrado através de cromatografia em sílica gel em hexano/acetato de etila (9:1) seguida por cromatografia de camada fina preparativa sobre sílica, utilizando a mesma mistura de solventes. Após a remoção do solvente e nova dissolução em hexano, a *trans,cis*-nepetalactona foi cristalizada em gelo seco. A análise de GC-MS e NMR ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) confirmou a identidade do material cristalino como *trans,cis*-nepetalactona. As mudanças químicas de  $^{13}\text{C}$ , em comparação com as mudanças químicas da Tabela 1, são exibidas na Tabela 5.

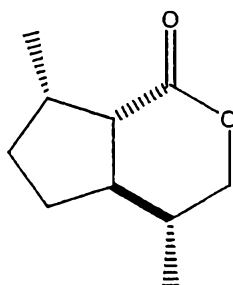
**TABELA 5**

**MUDANÇAS QUÍMICAS  $^{13}\text{C}$  DA AMOSTRA DE NEPETALACTONA PREPARADA NO**  
**EXEMPLO 4, EM COMPARAÇÃO COM AS MUDANÇAS QUÍMICAS DE *TRANS,CIS*-**  
**NEPETALACTONA (DA TABELA 1)**

| Átomo | <i>trans,cis</i> -nepetalactona<br>$\delta$ (ppm) | Amostra<br>$\delta$ (ppm) |
|-------|---------------------------------------------------|---------------------------|
| a     | 170,1                                             | 170,3                     |

| Átomo | <i>trans,cis</i> -nepetalactona<br>$\delta$ (ppm) | Amostra<br>$\delta$ (ppm) |
|-------|---------------------------------------------------|---------------------------|
| b     | 135,9                                             | 136,0                     |
| c     | 120,4                                             | 120,5                     |
| d     | 37,3                                              | 37,5                      |
| e     | 49,1                                              | 49,3                      |
| f     | 32,1                                              | 32,2                      |
| g     | 30,0                                              | 30,1                      |
| h     | 26,1                                              | 26,3                      |
| j     | 17,5                                              | 17,7                      |
| i     | 14,2                                              | 14,4                      |

[096] A hidrogenação da *trans,cis*-nepetalactona preparada desta forma foi realizada em etanol utilizando o catalisador ESCAT n°142 (Englehart) a 50°C por 4 horas. GC-MS e NMR ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) confirmaram que a *trans,cis*-nepetalactona havia sido convertida quantitativamente nos estereoisômeros de diidronepetalactona correspondentes, com um em excesso significativo. A análise NMR do diaestereômero principal: NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 0,97 (d, 3H, J = 6,28 Hz), 0,98 (d, 3H, J = 6,94 Hz) d 1,24 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,12 (dd, 1H, J = 6,86 e 13,2 Hz), 2,51 (m, 1H), 3,78 (tr, 1H, J = 11,1 Hz), 4,33 (dd, 1H, J = 5,73 e 11,32 Hz);  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 15,43, 18,09, 27,95, 30,81, 31,58, 35,70, 42,51, 51,40, 76,18, 172,03. O espectro de NMR  $^{13}\text{C}$  indicou que este diaestereômero principal constituiu cerca de 93,7% da preparação. Com base nos acoplamentos observados do metileno para o oxigênio lactona, o carbono metino estereogênico que contém um grupo metila, o próprio grupo metila e a metina em ponte, conclui-se que o diaestereômero é, mais provavelmente, a (1*S*,9*S*,5*R*,6*R*)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo-[4.3.0]-nonan-2-ona) de Fórmula 4.

**FÓRMULA 4**

[097] A magnitude dos acoplamentos observados é consistente com ângulos diédricos entre os prótons sobre átomos de carbono vizinhos na estrutura acima, de acordo com a equação de Karplus (ref. *Spectrophotometric Identification of Organic Compounds*, 4ª edição, Robert M.

Silverstein, G. Clayton Bassler e Terence C. Morill, 1981, págs. 208-210).

**EXEMPLO 5**

**TESTE DE REPELÊNCIA DE DIIDRONEPETALACTONAS PREPARADAS ATRAVÉS DA  
HIDROGENAÇÃO DE TRANS,CIS-NEPETALACTONA**

[098] A diidronepetalactona preparada de acordo com o Exemplo 4, que consiste predominantemente de 1S,9S,5R,6R-5,9-dimetil-3-oxabicyclo-[4.3.0]-nonan-2-ona; A fórmula 4 foi testada para determinar a repelência contra mosquitos *Aedes aegypti* essencialmente conforme descrito no Exemplo 3. O protocolo experimental encontra-se resumido na Tabela 6 e todos os dados apresentados são de cinco experimentos repetidos.

**TABELA 6**

**PROJETO EXPERIMENTAL APLICADO PARA TESTES DE REPELÊNCIA**

| Finalidade             | Composto                                    | Concentração |
|------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| Controle não-tratado   | Álcool isopropílico                         | 100%         |
| Controle positivo      | Álcool isopropílico com DEET                | 1,0% (p/v)   |
| Amostras experimentais | Álcool isopropílico com diidronepetalactona | 1,0% (p/v)   |
|                        |                                             | 0,5% (p/v)   |
|                        |                                             | 0,2% (p/v)   |

[099] A Tabela 7 apresenta o efeito da concentração de diidronepetalactona em relação ao período de tempo decorrido antes que as fêmeas de mosquitos *A. aegypti* sondassem pela primeira vez cada membrana.

**TABELA 7**

**EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DE DIIDRONEPETALACTONA SOBRE O TEMPO MÉDIO ATÉ**

**A “PRIMEIRA SONDAGEM”**

| Concentração de repelente                  | Tempo médio (min) |
|--------------------------------------------|-------------------|
| Álcool isopropílico (controle não-tratado) | 8,0               |
| 1% DEET (controle positivo)                | 14,8              |
| 1% DHN                                     | 16,0              |
| 0,5% DHN                                   | 10,4              |
| 0,2% DHN                                   | 8,4               |

[0100] Concluiu-se que diidronepetalactona em concentração de 1% desencoraja a “primeira sondagem” do mosquito por cerca de 16 minutos, marginalmente melhor que DEET na mesma concentração (mas estatisticamente não distinguível dele) em que o tempo médio até a primeira sondagem foi de 14,8 minutos. Concluiu-se que concentrações mais baixas de diidronepetalactona (0,5% e 0,2% p/v) inibem a primeira sondagem pelo tempo médio de 10,4 e 8,4 minutos, respectivamente.

[0101] A distribuição da densidade de pouso por fêmeas de *A. aegypti* sobre membranas tratadas com diidronepetalactonas foi analisada ao longo do tempo, conforme exibido graficamente na Figura 7. Concluiu-se que diidronepetalactona em concentração de 1,0% elimina completamente os pousos de mosquitos por 10 minutos, enquanto DEET (1% p/v) permitiu que os mosquitos aterrissassem a partir de 8 minutos. Novamente, concluiu-se que concentrações mais baixas de diidronepetalactona (0,5% e 0,2% p/v) exibem repelência (em comparação com o controle não-tratado), mas em níveis mais baixos que o controle positivo (DEET a 1% (p/v)).

[0102] A quantidade total de pousos permitidos sobre cada membrana durante o decorrer dos experimentos foi determinada e os resultados encontram-se resumidos na Tabela 8.

**TABELA 8**

**NÚMERO DE POUSOS PERMITIDOS DE ACORDO COM REPELENTE E CONCENTRAÇÃO**  
**DURANTE PERÍODOS DE OBSERVAÇÃO DE 2 MINUTOS**

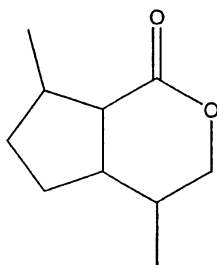
| Concentração de repelente                  | Número médio de pousos |
|--------------------------------------------|------------------------|
| Álcool isopropílico (controle não-tratado) | 18,17                  |
| 1% DEET (controle positivo)                | 4,8                    |
| 1% DHN                                     | 4,0                    |
| 0,5% DHN                                   | 16,2                   |
| 0,2% DHN                                   | 23,2                   |

[0103] Novamente, estes dados indicam que diidronepetalactona a 1% exibiu atividade repelente equivalente a 1% DEET.

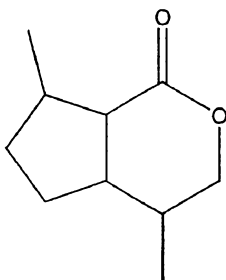
[0104] Cumulativamente, estes dados demonstram que, em todas as três concentrações testadas, o tratamento com diidronepetalactona reduziu significativamente a sondagem das membranas ao longo do experimento (20 minutos) em comparação com o tratamento com álcool isopropílico. Em todas as concentrações testadas, as diidronepetalactonas apresentaram eficácia como repelente de mosquitos por todo o período de observação. Também houve uma relação direta entre a concentração de diidronepetalactona e o tempo decorrido para que o primeiro mosquito pousasse e começasse a sondar a membrana. Por fim, os dados indicam que as diidronepetalactonas derivadas da hidrogenação de *trans,cis*-nepetalactona são repelentes eficazes e equivalentes ao DEET em relação a eficácia nestes testes.

### REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO, caracterizada pelo fato de que compreende (a) um veículo dermatologicamente aceitável, (b) uma quantidade de cerca de 0,001 a cerca de 80% em peso do peso total da composição de diidronepetalactona ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona eficaz para repelir qualquer um ou mais membros do grupo de insetos que consistem de moscas mordedoras, ácaros (*Trombicula alfreddugesi*), pulgas, mosquitos, carrapatos e piolhos, em que a diidronepetalactona ou seu(s) estereoisômero(s) são representados pela fórmula geral:



2. COMPOSIÇÃO, caracterizada pelo fato de que compreende (a) uma quantidade de cerca de 0,001 a cerca de 80% em peso do peso total da composição de uma diidronepetalactona ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona eficaz para repelir qualquer um ou mais membros do grupo de insetos que consistem de moscas mordedoras, ácaros (*Trombicula alfreddugesi*), pulgas, mosquitos, carrapatos e piolhos, em que a diidronepetalactona ou seu(s) isômero(s) são representados pela fórmula geral:



e (b) um veículo selecionado a partir do grupo que consiste de veículos orgânicos e inorgânicos, líquidos, sólidos e semi-sólidos e formulações de veículos.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um ou ambos dentre um adjuvante e um composto repelente de insetos que não é diidronepetalactona.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o adjuvante é selecionado a partir do grupo que consiste de espessantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, conservantes, fragrâncias, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensoativos, emolientes, agentes colorantes, aloe vera, ceras, sinergistas e princípios terapêutica ou cosmeticamente ativos.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o veículo é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrocarbonetos alifáticos líquidos e hidrocarbonetos aromáticos líquidos.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o veículo é selecionado a partir do grupo que consiste de silicone, petrolato, lanolina, hidrocarbonetos líquidos, óleos para pulverização agrícola, óleo de parafina, óleos de pinhos, hidrocarbonetos de terpeno líquidos e álcoois de terpeno, álcoois alifáticos e aromáticos, ésteres, aldeídos, cetonas, óleo mineral, álcoois superiores e materiais sólidos orgânicos e inorgânicos finamente divididos.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o veículo é selecionado a partir do grupo que consiste de argila natural e sintética, bentonita, atapulgita, terra de pisoeiro, terra diatomácea, caulim, mica, talco, quartzo finamente dividido, aerogéis de sílica, sílicas precipitadas, sílicas defumadas, celulose, serragem, polímeros orgânicos sintéticos, sólidos cerosos, géis e lanolina.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o veículo compreende uma composição aerossol adaptada para dispersar a diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, na atmosfera por meio de gás comprimido.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que é aplicada a hospedeiros humanos ou animais.

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, eficaz para repelir moscas mordedoras.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, eficaz para repelir qualquer um ou mais membros do grupo de moscas mordedoras que consiste de moscas pretas (*Simulium spp*), moscas de cabeça verde (*Tabanus nigrovittatus*) e moscas de estábulos (*Stomoxys calcitrans*).

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, eficaz para repelir ácaros (*Trombicula alfreddugesi*).

13. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, eficaz para repelir pulgas.

14. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de

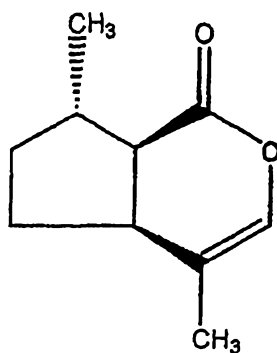
diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, eficaz para repelir mosquitos.

15. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, eficaz para repelir carrapatos.

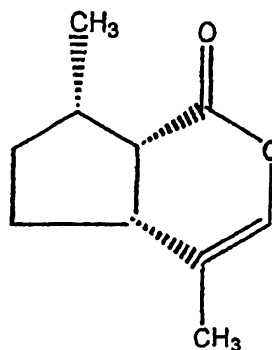
16. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de diidronepetalactona, ou uma mistura de estereoisômeros de diidronepetalactona, eficaz para repelir piolhos.

17. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que se apresenta na forma de um artigo manufaturado.

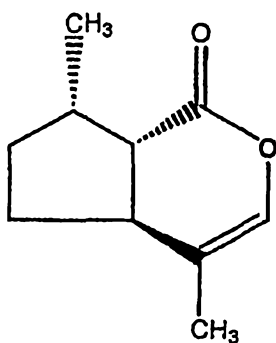
18. ARTIGO, conforme descrito na reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é uma colônia, uma loção, um spray, um creme, um gel, um unguento, uma espuma, maquilagem, um desodorante, um xampu, um laquê para os cabelos, um creme rinse, um sabonete, um aromatizante de ambiente, uma vela, um artigo aromáticos, uma fibra, uma folha, um pano, uma roupa, uma rede, um tecido, papel, tinta, tinta de escrever, argila, madeira, mobília, tapete, produto sanitário, plástico ou um polímero.

**Figura 1**

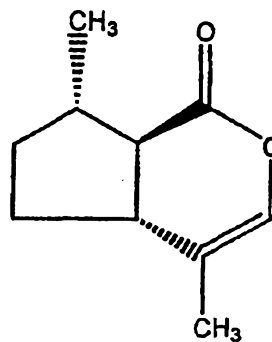
(4aS,7S,7aR) nepetalactona  
(*cis,trans*-nepetalactona)



(4aR,7S,7aS) nepetalactona  
(*cis,cis*-nepetalactona)



(4aS,7S,7aS) nepetalactona  
(*trans,cis*-nepetalactona)



(4aR,7S,7aR) nepetalactona  
(*trans,trans*-nepetalactona)

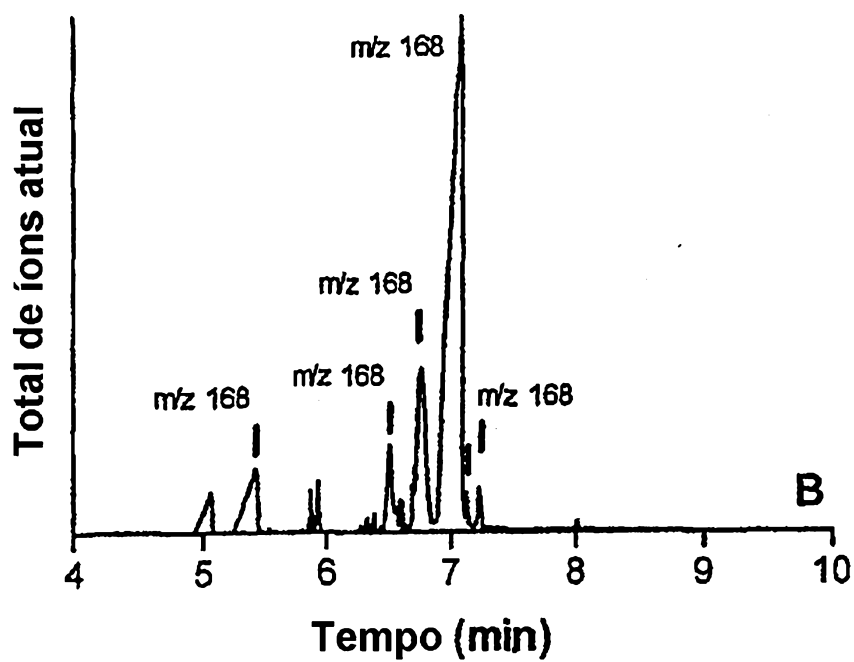
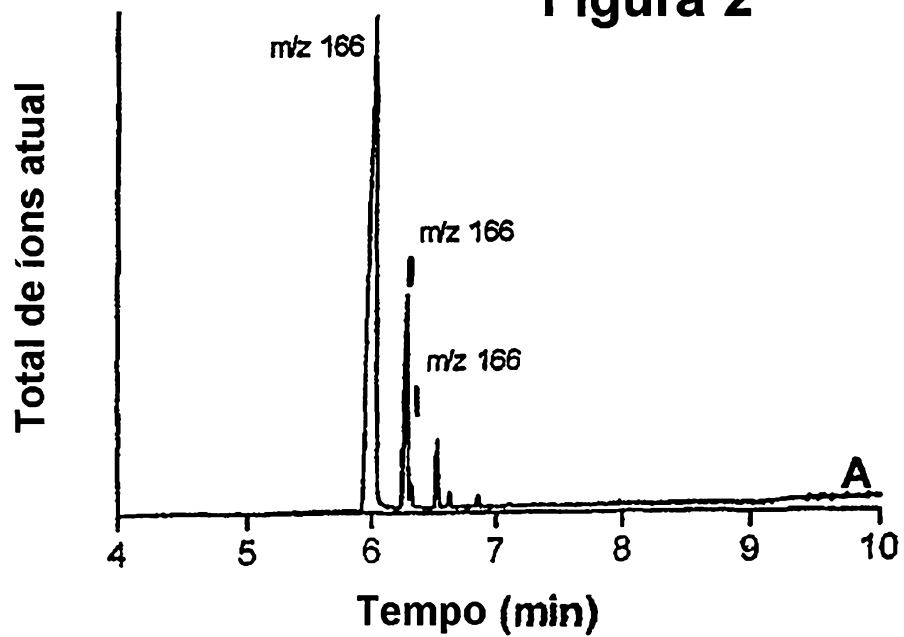
**Figura 2**

Figura 3

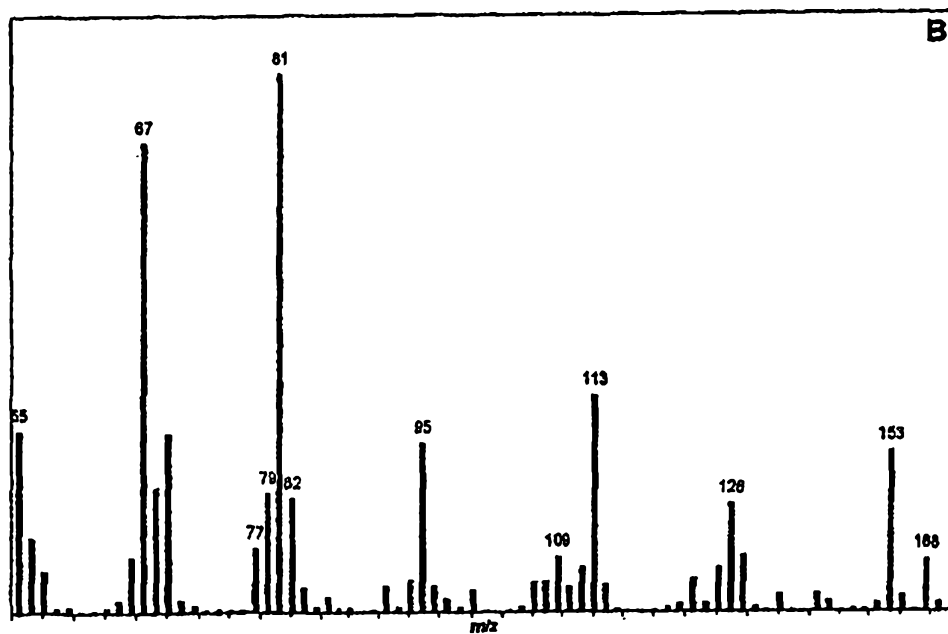
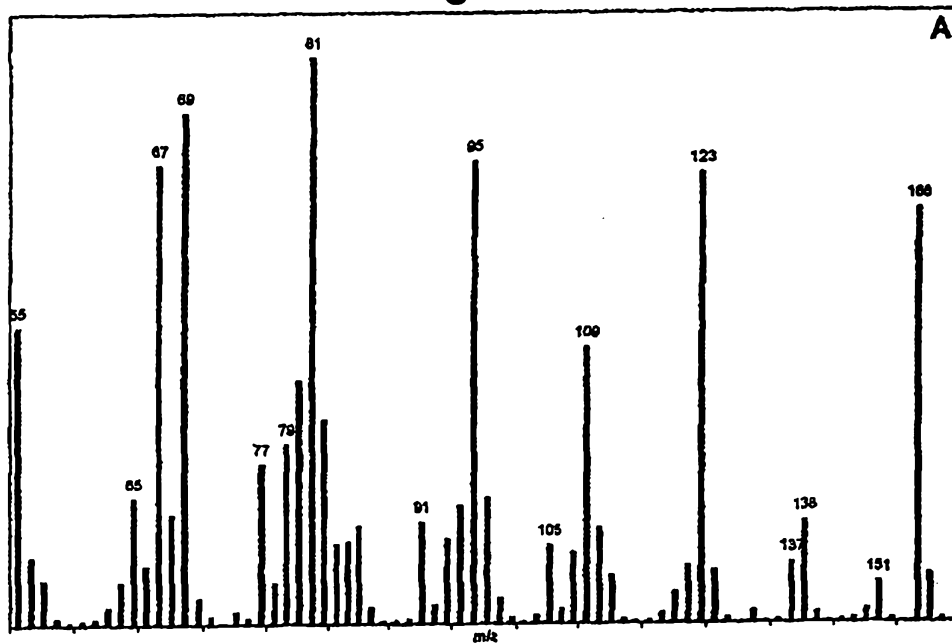


Figura 4

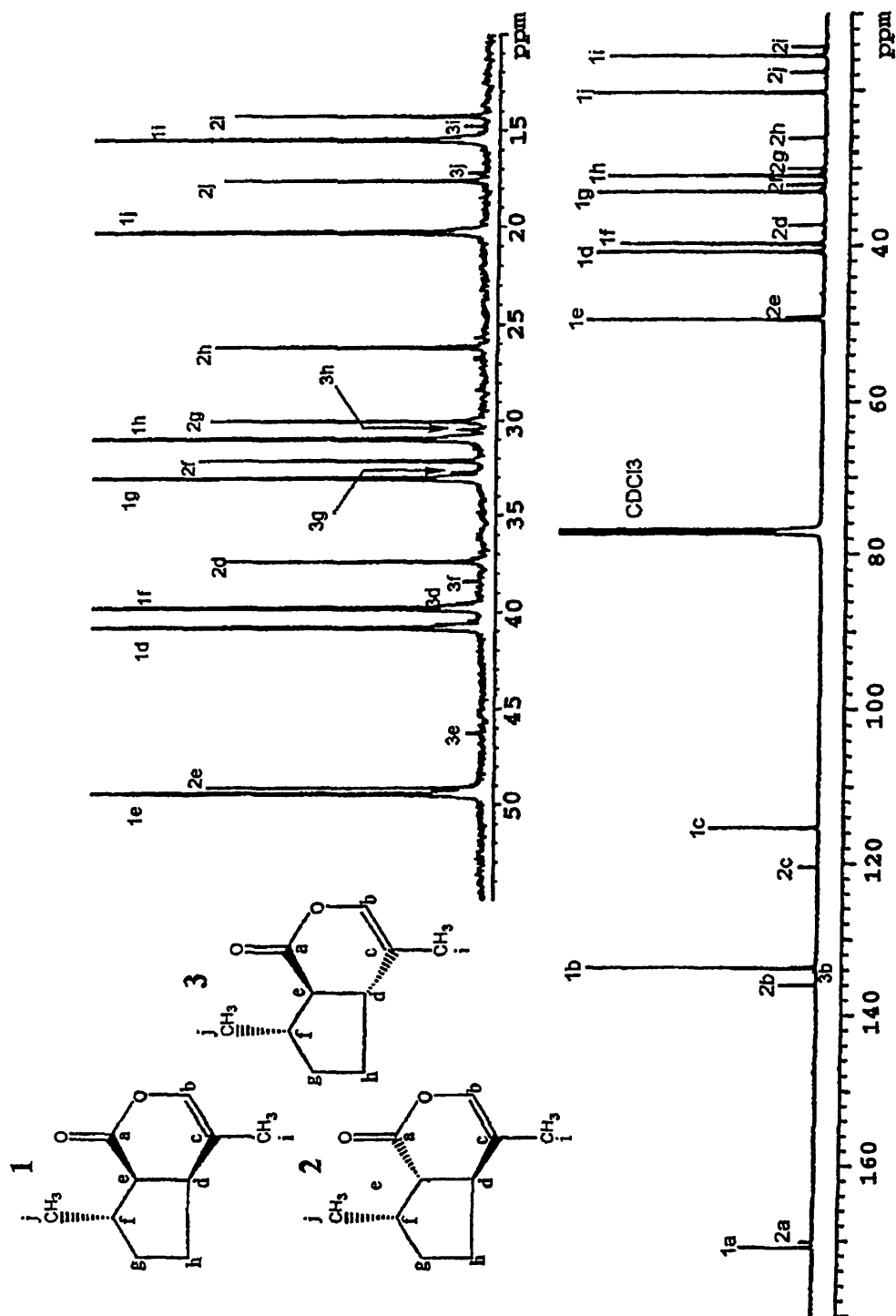


Figura 5

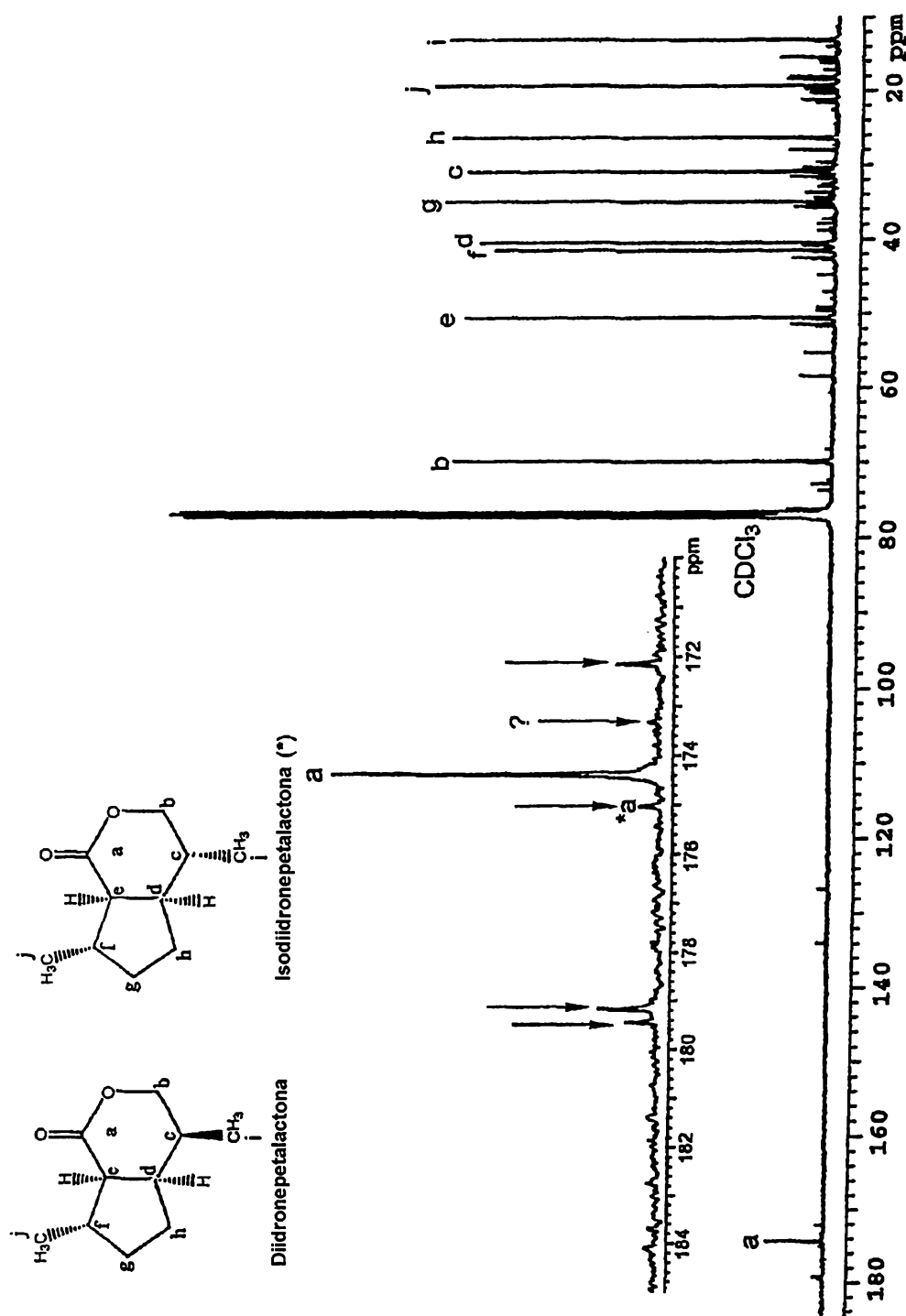


Figura 6

