

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 050**

51 Int. Cl.:
A01N 31/02 (2006.01)
A01N 31/04 (2006.01)
A01N 25/02 (2006.01)
A01N 25/04 (2006.01)
A01N 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06016907 .5**
96 Fecha de presentación: **28.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1731035**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **PLAGUICIDAS BASADOS EN DIOLES VECINALES.**

30 Prioridad:
02.03.2001 GB 0105229

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.01.2012

73 Titular/es:
Ectopharma Limited
c/o McGrigors LLP Princes Exchange 1 Earl Grey
Street
Edinburgh EH3 9AQ, GB

72 Inventor/es:
Campbell, John y
Carver, Andrew

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 373 050 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

Plaguicidas basados en dioles vecinales

5 Esta invención se refiere a un método para controlar las plagas de artrópodos que comprende aplicar una cantidad eficaz de al menos un diol vecinal $R(OH)_2$, en el locus de las plagas o en sus ovas, con lo que las plagas se mueren o quedan moribundas, donde dicho diol vecinal es un 1,2-diol y se selecciona del grupo que consiste en dioles en los que R representa una cadena lineal de hidrocarbilo alifático, con la condición de que el soporte de dicha cadena comprende de 8 a 14 átomos de carbono, donde el método no es para tratamiento de los seres humanos ni de los animales.

Antecedentes de la invención

10 Existe la necesidad de una clase de agentes pesticidas que sea capaz de matar una amplia variedad de plagas de artrópodos comunes de los seres humanos, de sus animales de compañía y su ganado, especialmente los que pertenecen a las clases filéticas *Arachnida* (garrapatas y ácaros) e *Insecta* (cucarachas, pulgas, moscas, lepismas, piojos). Dada la naturaleza íntima de la asociación de estos parásitos con sus hospedantes humanos o animales, tales agentes deben, para cualquier fin práctico, ser relativamente no tóxicos para el hospedante. Existe la
15 necesidad adicional de una clase de agentes pesticidas que sea capaz de matar una amplia variedad de plagas de artrópodos sobre el follaje, en los sectores de la agricultura y jardinería.

Es también ventajoso que el pesticida sea en cualquier caso ecológicamente respetuoso (esto es biodegradable).

20 Se ha desarrollado y comercializado un gran número de compuestos químicos como agentes pesticidas. Sin embargo, pocos cumplen el triple criterio (1) toxicidad generalizada para las plagas de artrópodos; (2) comparativamente baja toxicidad para los hospedantes humanos y animales y (3) buena biodegradabilidad.

Objetivos de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar agentes pesticidas alternativos que evitarán o mitigarán al menos alguno de los inconvenientes de los productos actualmente disponibles comercialmente. En particular es un objetivo proporcionar un método de control de artrópodos, como se describe en la presente reivindicación.

25 Sumario de la invención

30 Se ha descubierto ahora que los dioles vecinales cumplen muy bien los criterios deseados. En particular, la investigación actual ha revelado que ciertos compuestos de la clase de los dioles vecinales que tienen la fórmula química $R(OH)_2$, en la que los grupos hidroxilo ocupan posiciones vecinales y R es una cadena lineal de hidrocarbilo alifático, ofrecen una eficacia extraordinariamente buena como pesticidas de las calidades deseadas. El número límite de carbonos en el grupo R es una cuestión de investigación en curso. Sin embargo, se observan buenos resultados cuando el compuesto tiene al menos una cadena de hidrocarbilo con una longitud de $n+2$ átomos, donde el valor de n es de 6 a 12 carbonos, y los hidroxilos vecinales ocupan una posición terminal, teniendo hidroxilos en las posiciones 1,2 de tal modo que el diol forma un grupo de cabeza con una cola lipófila. Se observan actividades diferentes con los cambios en el valor de n. Esto lleva a preferencias entre ellos y a diferencias en la actividad para los grupos alquilo inferiores en comparación con los grupos alquilo superiores (C_4 y por encima). Los compuestos en los que n tiene un valor de 6 a 12 inclusive, tienen actualmente un interés particular. Tales dioles son quirales por naturaleza, siendo por ejemplo, el segundo carbono un centro quiral en el caso de los dioles 1,2. En la presente invención se emplea útilmente una mezcla racémica, pero también pueden cumplir los fines de la invención los isómeros ópticos individuales (enantiómeros), o las mezclas que contengan una preponderancia de uno o más isómeros ópticos particulares. Por ejemplo, se ha demostrado que ambos enantiómeros del 1,2-decanodiol son eficaces contra los piojos de forma comparable a la mezcla racémica cuyos resultados se tabulan más adelante.

45 Se ha demostrado ya el uso de los 1,2-alquildioles para el control de una infección bacteriana. Kazunori (Solicitud de patente japonesa No. JP 50015925, Publicación No. 51091327) demuestra que los 1,2-alquildioles, especialmente los homólogos de cadena media ($n = 5-9$), son agentes eficaces estáticos para bacterias y hongos con aplicación general. Similarmente, Pugliese (patente de Estados Unidos 4.409.830) presenta la aplicación de los 1,2-alquildioles para la esterilización de las tetas bovinas como un tratamiento profiláctico de la mastitis bacteriana bovina. Similarmente, Greff (patente de Estados Unidos 6.123.953) presenta el uso de 1,2-dioles para la aplicación tópica generalizada en el control de las bacterias que causan trastornos de la piel incluyendo mastitis, acné y caspa. Similarmente, Agostini and Cupferman (Solicitud de patente europea EP 0.935.960 A1) presentan formulaciones cosméticas que contienen un 1,2-alquildiol como un agente antibacteriano.

50
55 Aírs en el documento GB 687.850 ha presentado el uso de ciertos dioles vecinales como repelentes de insectos junto con insecticidas no disolventes conocidos. El potencial para la aplicación de los dioles vecinales como el ingrediente activo en el control de plagas matando a estas o a sus ovas, no ha sido considerado anteriormente. Lover and Singer *et al.* (patente de Estados Unidos 4.368.207) presentan el uso de una variedad de alcoholes monohidroxilados contra los piojos, su ovas, y los ácaros. Similarmente, Lover and Singer *et al.* presentan el uso de

dioles no vecinales, particularmente 1,3-dioles, en la patente del Reino Unido GB 1.604.856. Esta patente propone dichos compuestos para el control de ectoparásitos y sus ovas.

5 Se ha descubierto ahora que los dioles vecinales, como se describe en las reivindicaciones, tienen sorprendentemente mejores propiedades pesticidas en comparación con los monoles o los dioles no vecinales, y pueden ser útiles para matar una amplia variedad de plagas de artrópodos comunes, especialmente arácnidos, tales como garrapatas y ácaros, y de insectos, tales como moscas, cucarachas, lepismas y piojos, y se pueden demostrar sus efectos ovicidas. Además, se ha encontrado que son biodegradables y sumamente adecuados como pesticidas valiosos para una amplia variedad de usos y aplicaciones.

10 Aunque la potencia y eficacia de los dioles vecinales se prueban *per se*, de forma que los propios dioles seleccionados son directamente útiles, en la mayoría de los casos las plagas diana se pueden combatir de forma efectiva con cantidades diluidas de los mismos, y para algunos fines las formas de administración preferidas ofrecerán ventajas técnicas adicionales.

15 Por consiguiente, adicionalmente según la invención se proporcionan formulaciones que son adecuadas para la aplicación por contacto de tales dioles vecinales o sus derivados, que comprenden al menos uno de tales dioles vecinales en un vehículo fisiológicamente tolerable, para el control de trastornos específicos de los seres humanos y animales. Inducidos por plagas, incluyendo la infección por piojos de la cabeza o del cuerpo, infestación por ácaros de las alfombras, infección por ácaros de la sarna de las ovejas y miasis por califóridos (*blowfly strike*).

20 Típicamente, las formulaciones comprenderán composiciones de los dioles vecinales preferidos solos o en combinación junto con auxiliares adecuados cuando sea necesario, con un vehículo adaptado para administrar una cantidad eficaz del diol o dioles vecinales al locus de una infestación por plagas. El vehículo se seleccionará habitualmente con vistas a prolongar el contacto con la plaga diana. Dependiendo de la infestación de que se trate, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido o un líquido, y se puede seleccionar entre polvo, resinas y fluidos acuosos u orgánicos. Por lo tanto, se puede seleccionar una ayuda de formulación adecuada entre vehículos líquidos, soportes sólidos, auxiliares, emulsionantes, dispersantes, resinas, gomas, adherentes, diluyentes y cargas.

25 La composición pesticida se puede preparar adecuadamente para administración en una formulación seleccionada entre una solución, una dispersión, una emulsión, un polvo para espolvorear, una pasta, un aerosol, una crema, una espuma, un sustrato recubierto por ejemplo papel pegajoso, un pélet o bloque por ejemplo como en un cebo para una trampa. Los expertos observarán la necesidad de seleccionar un vehículo fisiológicamente benigno o tolerable cuando se deba combatir la plaga directamente sobre un hospedante vivo, y pueden seleccionar dichos vehículos entre los vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente los destinados a la aplicación tópica, para formar cremas, geles, pastas y pomadas, composiciones gasificadas (espuma/mousse) o polvos para espolvorear, por ejemplo talco.

Breve descripción de los dibujos

35 La invención será descrita ahora con mayor detalle a modo de ejemplo con referencia cuando sea apropiado a los dibujos que la acompañan en los que:

La Figura 1 es un gráfico de los valores LC_{50} encontrados para una variedad de 1,2-dioles contra el piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus*); y

La Figura 2 es un gráfico adicional que ilustra una relación entre la longitud de la cadena del diol y la actividad de poner huevos de los piojos tratados.

40 Los siguientes resultados servirán para ilustrar la utilidad de los dioles vecinales seleccionados contra una variedad de plagas pero no se debe considerar que prescriban límites a su eficacia contra estos u otros organismos. La demostración de la eficacia de los dioles vecinales seleccionados no se pretende que excluya los análogos de los mismos excepto cuando sea indicado específicamente en esta memoria y se debe prestar atención a las reivindicaciones dadas más adelante que definen el alcance de la invención.

45 **Ejemplo 1**

Eficacia contra el *Pediculus humanus*

La eficacia como pesticidas de las composiciones proporcionadas por esta invención se demuestra en primer lugar con respecto al piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus*), utilizando dioles vecinales en ensayos de acuerdo con protocolos industriales aceptados.

50 El valor especial y la naturaleza única de los dioles vecinales se ilustran en las tablas 1 y 2 en las que se tabulan los valores LC_{50} medidos en ensayos contra piojos, para una variedad de dioles y monoles. La Tabla 1 presenta la potencia sorprendente de los dioles vecinales en comparación con los dioles 1,3 y otros dioles no vecinales. Por ejemplo, el 1,2-decanodiol se significativamente superior al 1,3-decanodiol y el beneficio de los compuestos vecinales es evidente en la tabla para todos los ejemplos de la longitud de cadena presentados.

- 5 La Tabla 2 presenta una superioridad similar de los dioles vecinales sobre los monoles y algunos trioles. El mejor monol ensayado tiene solamente el 36 % de la potencia encontrada para el 1,2-decanodiol. La potencia superior de los dioles vecinales proporciona el beneficio de que pueden aportar un control eficaz de una plaga incluso cuando se aplican a los organismos diana en una manera inferior a la ideal. Otro beneficio adicional de estos compuestos es que se ha demostrado que se metabolizan fácilmente por las bacterias comunes del suelo, derivadas de varios lugares diferentes, y por tanto se biodegradarán fácilmente cuando se dispersen en el medio ambiente.

Tabla 1

Compuesto	Tipo diol	Valor LC ₅₀ (mMol)	Índice de Potencia* (%)
1,2-butanodiol	Vecinal	>700	No eficaz
1,3-butanodiol	No vecinal	>2000	No eficaz
1,2-hexanodiol	Vecinal	>200	6
1,5-hexanodiol	No vecinal	No calculable	No eficaz
1,6-hexanodiol	No vecinal	No calculable	No eficaz
2,5-hexanodiol	No vecinal	No calculable	No eficaz
1,2-octanodiol	Vecinal	40	30
1,3-octanodiol	No vecinal	>400	No eficaz
1,2-decanodiol	Vecinal	12	100
1,3-decanodiol	No vecinal	40	30

*El índice de potencia compara el valor LC₅₀ encontrado con el del 1,2-decanodiol (=100 %)

10

Tabla 2

Compuesto	Valor LC ₅₀ (mMol)	No eficaz
1,2,3-hexanotriol	No calculable	No eficaz
1,2,6-hexanotriol	No calculable	No eficaz
2-etil-1-hexanol	300	4
2-etil-1,3-hexanodiol	60	20
1-decanol	35	32
2-decanol	37	34
4-decanol	183	6
9-decen-1-ol	33	36
1,2-decanodiol	12	100
3-etil-1-decanol	62	20
3-octil-1,2-decanodiol	97	12
3-etil-1,2-decanodiol	No calculable	No eficaz

*El índice de potencia compara el valor LC₅₀ encontrado con el del 1,2-decanodiol (=100 %)

El efecto de la longitud de la cadena del diol sobre la actividad se ilustra en la Figura 1, por medio de un gráfico de los valores LC₅₀ encontrados para una variedad de 1,2-dioles contra el piojo del cuerpo humano.

- 15 Estos resultados demuestran que los 1,2-dioles tienen actividad pediculicida, hasta el punto de que los dioles C₄ a C₁₆ son activos, y los de C₈ a C₁₄ son preferidos, siendo los más preferidos el 1,2-octanodiol, 1,2-decanodiol y 1,2-dodecanodiol.

- 20 La Figura 2 demuestra otra propiedad beneficiosa de la materia objeto de la invención, especialmente la inhibición de la puesta de huevos, una importante característica en la que el ciclo de vida del organismo diana se interrumpe cuando se inhibe o se para la puesta de huevos. Esto se observa considerando la ilustración gráfica de la eficacia de una variedad de dioles que demuestra que cuando aumenta la longitud de la cadena del diol la actividad de la

puesta de huevos de los piojos tratados se reduce sustancialmente. El 1,2-octanodiol es especialmente eficaz en la prevención de la puesta de huevos.

Se ha observado actividad ovicida pero la investigación sobre este aspecto de actividad sigue en marcha y los datos no se incluyen en esta solicitud.

5 **Ejemplo 2**

Eficacia contra *Dermatophagoides pteronyssinus*

10 La utilidad de los dioles vecinales se ilustra adicionalmente por los resultados de los experimentos contra los ácaros del polvo de casa, *Dermatophagoides pteronyssinus* de acuerdo con protocolos industriales aceptados. Se sellaron los ácaros en un sobre de algodón y se sumergieron brevemente (5 segundos) en soluciones diluidas (2,5 %) de dioles seleccionados. Se examinaron los ácaros una hora después de la inmersión y se calculó la mortalidad. Los resultados se muestran en la Tabla 3 que sigue, con resultados comparativos con un champú comercial de alfombras, insecticida permetrina y agua (como controles).

Tabla 3

Tratamiento	Mortalidad (%)
1,2-octanodiol	65
1,2-decanodiol	95
Agua	3
Champú de alfombras al 3 %	3
Permetrina al 0,25 %	100

15 **Ejemplo 3**

Eficacia contra *Musca domestica*

Otro ejemplo del uso de los compuestos de la presente invención se demuestra ensayando el decano-1,2-diol contra las moscas domésticas en un protocolo industrial estándar para insecticidas. Se observó más del 80 % de mortalidad después de 24 horas, en contraste con el decano-1,2-diol que no presentó actividad insecticida.

20 **Ejemplo 4**

Formulación y aplicación

25 Los dioles vecinales se formulan fácilmente en sistemas acuosos utilizando co-disolventes no tóxicos tales como alcohol isopropílico o mediante el uso de tensioactivos tales como Tween®. Esto los hace sumamente adecuados para la inclusión en muchos productos pesticidas o de limpieza domésticos o industriales. En particular se pueden incorporar a preparaciones farmacéuticas para uso en humanos o animales. El tratamiento de piojos y cucarachas con formulaciones que contienen 1,2-octanodiol o 1,2-decanodiol está tabulado en la Tabla 4 junto con los resultados del control para los sistemas de disolvente empleados. En un procedimiento que sigue los protocolos industriales estándar, se sumergieron los animales sujetos durante unos segundos en las formulaciones de ensayo y se secaron con papel secante. Se midió la mortalidad después de 24 horas para los piojos y después de 1 hora para las cucarachas.

Tabla 4

Tratamiento	Mortalidad de piojos después de 24 horas (%)	Mortalidad de cucarachas después de 1 hora (%)
1,2-octanodiol en Tween20* al 1,5 %	100	100
1,2-octanodiol en alcohol isopropílico al 50 %	100	100
1,2-decanodiol en Tween20* al 7 %	100	100
1,2-decanodiol en alcohol isopropílico al 50 %	100	100
Permetrina al 0,25 % en agua	100	100

ES 2 373 050 T3

Agua	4	0
Alcohol isopropílico al 50 %	4	0
Tween20* al 1,5 %	0	0
Tween20* al 7 %	13	0

Aplicabilidad industrial

A la vista de las ventajas y propiedades pesticidas mencionadas anteriormente de los compuestos utilizados en las composiciones descritas en esta memoria, la invención se aplicará de forma útil en los tratamientos de las plagas encontradas en la agricultura, horticultura, salud humana, higiene y medicina veterinaria.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de control de plagas de artrópodos, que comprende aplicar una cantidad eficaz de al menos un diol $R(OH)_2$ vecinal al locus de las plagas o a sus ovas, con lo que las plagas se mueren o quedan moribundas, donde dicho diol vecinal es un 1,2-diol y se selecciona del grupo que consiste en dioles en los que R representa una cadena lineal de hidrocarbilo alifático, con la condición de que el soporte de dicha cadena comprende de 8 a 14 átomos de carbono, donde el método no es para tratamiento de los seres humanos ni de los animales por métodos de cirugía o terapia y diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.
- 10 2. Un método según la reivindicación 1, en el que el diol vecinal consiste en una cadena de hidrocarbilo alifático insustituído de $n+2$ átomos en la cadena principal del mismo, donde los hidroxilos del diol vecinal ocupan una posición terminal, con lo que los hidroxilos del diol y los carbonos a los que están unidos forman un grupo de cabeza, y n es un número entero que tiene un valor de al menos 6.
3. Un método según la reivindicación 2, en el que n tiene un valor par.
4. Un método según la reivindicación 1, en el que la cadena de hidrocarbilo está parcialmente insaturada.
- 15 5. Un método según la reivindicación 1, en el que dichos dioles vecinales se seleccionan del grupo que consiste en 1,2-dioles alifáticos lineales con una longitud de cadena entre 8 y 12 átomos de carbono.
6. Un método según la reivindicación 1, en el que dichos dioles vecinales se seleccionan del grupo que consiste en 1,2-octanodiol, 1,2-decanodiol, y 1,2-dodecanodiol.
- 20 7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que las plagas son piojos y al menos un diol vecinal es un 1,2-diol alifático y se aplica al locus de la infestación de piojos en combinación con un auxiliar de formulación seleccionado del grupo que consiste en vehículos líquidos, soportes sólidos, auxiliares, emulsionantes, dispersantes, resinas, gomas, adherentes, diluyentes y cargas.
8. Un método según la reivindicación 7, en el que se proporciona al menos un diol vecinal en una formulación de administración seleccionada del grupo que consiste en una solución, dispersión, emulsión, polvo para espolvorear, gel, pasta, aerosol, crema, espuma, sustrato recubierto, pélet y bloque.
- 25 9. Un método según la reivindicación 7, en el que al menos un diol vecinal incluye una cantidad eficaz de 1,2-decanodiol.
10. Un método según la reivindicación 7, en el que al menos un diol vecinal incluye una cantidad eficaz de una combinación de 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol.
- 30 11. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos un diol vecinal es un 1,2-diol alifático, las plagas son moscas y el método comprende la aplicación de al menos un diol vecinal en combinación con un auxiliar de formulación seleccionado del grupo que consiste en vehículos líquidos, soportes sólidos, auxiliares, emulsionantes, dispersantes, resinas, gomas, adherentes, diluyentes y cargas, al locus de infestación.
- 35 12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos un diol vecinal es un 1,2-diol alifático, las plagas son moscas y el método comprende introducir en el locus de infestación un cebo o trampa tratado con dicho diol vecinal en combinación con un auxiliar de formulación seleccionado del grupo que consiste en vehículos líquidos, soportes sólidos, auxiliares, emulsionantes, dispersantes, resinas, gomas, adherentes, diluyentes y cargas.
- 40 13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos un diol vecinal es un 1,2-diol alifático, las plagas son ácaros y el método comprende la aplicación de dicho diol vecinal en combinación con un auxiliar de formulación seleccionado del grupo que consiste en vehículos líquidos, soportes sólidos, auxiliares, emulsionantes, dispersantes, resinas, gomas, adherentes, diluyentes y cargas, al locus de infestación.
- 45 14. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos un diol vecinal es un 1,2-diol alifático, las plagas son cucarachas y el método comprende la aplicación de dicho diol vecinal en combinación con un auxiliar de formulación seleccionado del grupo que consiste en vehículos líquidos, soportes sólidos, auxiliares, emulsionantes, dispersantes, resinas, gomas, adherentes, diluyentes y cargas, al locus de infestación.

- 5 15. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos un diol vecinal es un 1,2-diol alifático, las plagas son cucarachas y el método comprende introducir en el locus de infestación un cebo o trampa tratado con dicho diol vecinal en combinación con un auxiliar de formulación seleccionado del grupo que consiste en vehículos líquidos, soportes sólidos, auxiliares, emulsionantes, dispersantes, resinas, gomas, adherentes, diluyentes y cargas.
- 10 16. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la plaga se selecciona del grupo que consiste en *Pediculus humanus*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Musca domestica*, las *Blattidae*, *Blattella germanica*, y *Periplaneta americana*, y el método comprende introducir en el locus de una infestación de la plaga, una composición que contiene como ingrediente activo un diol vecinal seleccionado del grupo que consiste en 1,2-octanodiol, 1,2-decanodiol, y 1.2-dodecanodiol y sus combinaciones.
17. Un método según la reivindicación 16, en el que el diol vecinal se introduce en una formulación seleccionada del grupo que consiste en una solución, dispersión, emulsión, polvo para espolvorear, gel, pasta, aerosol, crema, espuma, sustrato recubierto, pélet y bloque.
- 15 18. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos un diol vecinal se administra como una composición que consiste esencialmente en dicho diol vecinal y al menos un auxiliar.
19. Un método según la reivindicación 18, en el que la composición comprende además un vehículo.

Figura 1

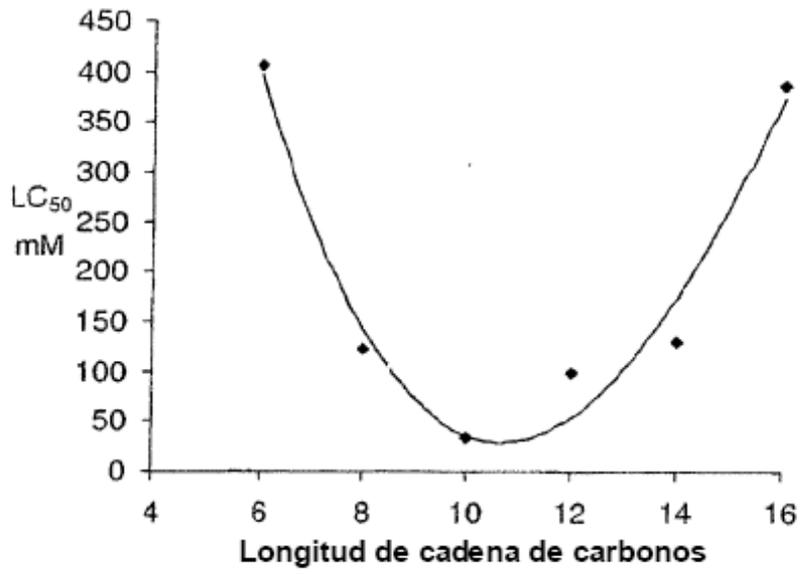


Fig. 1

Figura 2

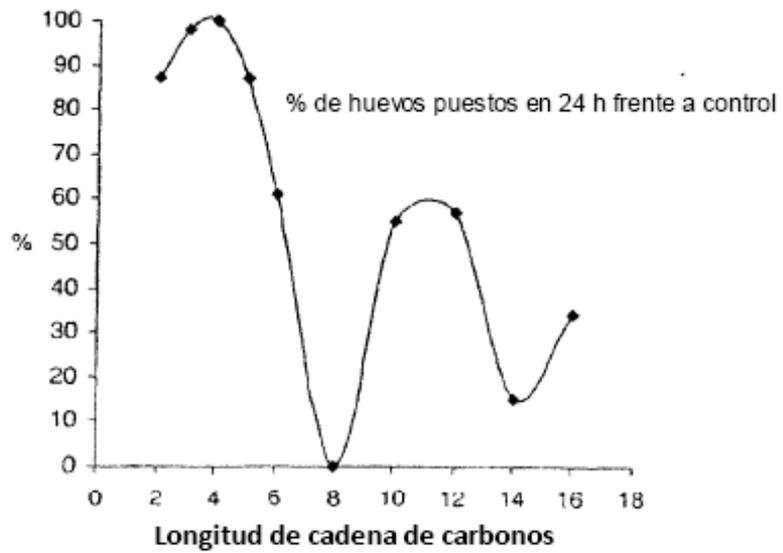


Fig. 2