

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 375**

51 Int. Cl.:

A01N 25/02 (2006.01)

A01N 33/04 (2006.01)

A01N 43/34 (2006.01)

A01N 43/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2007 E 07847248 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **02.09.2009 EP 2094079**

54 Título: **Composición para repeler y ahuyentar plagas**

30 Prioridad:

24.11.2006 EP 06124771

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

31.01.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**DUCRAY, PIERRE;
CAVALIERO, TANIA;
LOHRMANN, MAIKE y
BOUVIER, JACQUES**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 375 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).

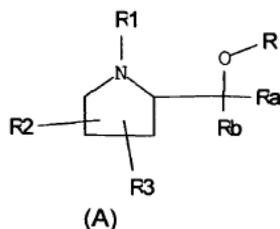
DESCRIPCIÓN

Composición para repeler y ahuyentar plagas.

5 La presente invención se refiere esencialmente a un procedimiento no terapéutico para ahuyentar plagas, que se basa en el uso de los derivados de β -aminoalcohol ampliamente conocidos de fórmula la, lb, lc o le mostrada posteriormente. Por otra parte, se refiere a composiciones repelentes de plagas correspondientes que contienen estas sustancias como el ingrediente activo, a compuestos de fórmula la, lb, lc y le para la preparación de composiciones ahuyentadoras de plagas y al uso de dichos compuestos en la defensa contra plagas.

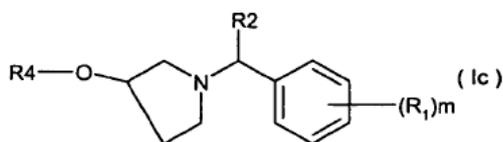
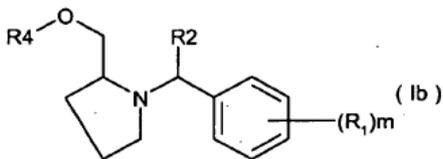
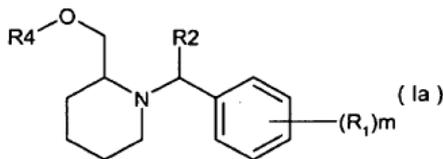
EP1692939 (Bayer CropScience S.A) divulga el uso de piperidinas sustituidas para el control de plagas.

WO99/65308 (Novartis AG) divulga el uso de compuestos de fórmula (A) posteriores para ahuyentar plagas.

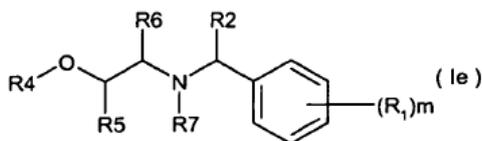


10

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula



o



15 o sus sales de adición de ácido, donde

R1 es hidrógeno, halógeno, NH₂, OH, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;

m es 1, 2 o 3;

R2 es hidrógeno, halógeno, bencilo no sustituido o sustituido, -C(O)-R8, alquilo C₁-C₂₀, halo-alquilo(C₁-C₂₀), alqueniil(C₂-C₂₀)-alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi(C₁-C₂₀)-alquilo, hidroxialquilo(C₁-C₂₀), alcoxi C₁-C₂₀, arilo no sustituido o sustituido;

5 R4 es hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, bencilo, -C(O)-R8;

n es 0 o 1;

R5, R6 y R7 son cada uno independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, bencilo no sustituido o sustituido, -C(O)-R8, alquilo C₁-C₂₀, halo-alquilo(C₁-C₂₀), alqueniil(C₂-C₂₀)-alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi(C₁-C₂₀)-alquilo, hidroxialquilo(C₁-C₂₀), alcoxi C₁-C₂₀, arilo no sustituido o sustituido; y

10 R8 es alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂₀, arilo no sustituido o sustituido, ariloxi no sustituido o sustituido, bencilo, benciloxi, son eminentemente adecuados para ahuyentar plagas. A través de la utilización según la invención de los compuestos anteriores, pueden ahuyentarse las más variadas plagas de seres humanos, animales, objetos o ciertos lugares, con lo que numerosos compuestos dentro del alcance de la fórmula la, lb, lc y le son notables por su duración de eficacia particularmente prolongada.

15 Los compuestos de fórmula la, lb, lc y le que tienen al menos un centro básico pueden formar, p. ej., sales de adición de ácido. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, p. ej. ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, un ácido fosfórico o un ácido halohídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, típicamente ácidos alcano(C₁-C₄)-carboxílicos sustituidos cuando sea apropiado, por ejemplo, con halógeno, p. ej. ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos que están insaturados cuando sea apropiado, p. ej. ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico o ftálico, típicamente ácidos hidroxicarboxílicos, p. ej. ácido ascórbico, láctico, málico, tartárico o cítrico, o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, típicamente ácidos alcano(C₁-C₄)-sulfónicos o arilsulfónicos sustituidos cuando sea apropiado, por ejemplo, con halógeno, p. ej. ácido metanosulfónico o p-toluenosulfónico. De las sales, se da preferencia particular a las formadas con ácidos fuertes, especialmente con ácidos minerales, en particular con los ácidos halohídrico HCl y HBr. Todas las sustituciones múltiples han de interpretarse de modo que puedan presentarse simultáneamente sustituyentes idénticos o diferentes.

Los grupos alquilo presentes en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificados, dependiendo del número de átomos de carbono, y pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, eicosilo, etc., así como sus isómeros ramificados, por ejemplo isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo. Los radicales alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi se derivan de dichos grupos alquilo.

30 Halo o halógeno significa normalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro, especialmente flúor, donde el sustituyente o grupo correspondiente puede contener uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes.

35 Los grupos que contienen carbono sustituidos con halógeno, tales como haloalquilo o haloalcoxi, pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, donde, en el caso de la halogenación múltiple, los sustituyentes halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Ejemplos de haloalquilo - como un grupo de por sí y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como haloalcoxi - son metilo que está de mono- a trisustituido con flúor, cloro y/o bromo, tal como CHF₂ o CF₃; etilo que está de mono- a pentasustituido con flúor, cloro y/o bromo, tal como CH₂CF₃, CF₂CF₃, CF₂CCl₃, CF₂CHCl₂, CF₂CHF₂, CF₂CFCl₂, CF₂CHBr₂, CF₂CHClF, CF₂CHBrF o CClFCHClF; propilo o isopropilo, de mono- a heptasustituido con flúor, cloro y/o bromo, tal como CH₂CHBrCH₂Br, CF₂CHF₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ o CH(CF₃)₂; y butilo o uno de sus isómeros, de mono- a nonasustituidos con flúor, cloro y/o bromo, tales como CF(CF₃)CHFCF₃ o CH₂(CF₂)₂CF₃.

45 El alqueniilo - como un grupo de por sí y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como alqueniilo, halogenoalqueniilo o halogenoalqueniilo - es, en cada caso, teniendo en cuenta debidamente el número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, bien de cadena lineal, por ejemplo vinilo, 1-metilvinilo, alilo, 1-butenilo o 2-hexenilo, o bien ramificado, por ejemplo isopropenilo.

Sustituyentes cicloalquilo apropiados contienen de 3 a 8 átomos de carbono y son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Los sustituyentes cicloalqueniilo correspondientes pueden estar mono- o también repetidamente insaturados, por ejemplo ciclohexadienilo o ciclooctatetraenilo. Se prefieren el ciclohexenilo y el ciclohexilo.

En el contexto de la presente invención, se entiende que el arilo es fenilo o naftilo, especialmente fenilo. Estos

5 grupos arilo bien no están sustituidos o bien están sustituidos una vez o hasta tres, en raros casos cuatro veces, con alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, ciano, hidroxilo, amino o nitro, donde cada sustitución múltiple no está limitada a sustituyentes idénticos; en cambio, pueden presentarse sustituyentes mixtos. Entre los sustituyentes alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, los más preferidos son aquellos con un solo átomo de C.

10 Los grupos alcoxi tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefieren aún más grupos alcoxi que tienen una longitud de cadena de 1 a 3 átomos de carbono. El alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, así como los isómeros pentiloxi y hexiloxi; preferiblemente metoxi y etoxi. Los grupos haloalcoxi tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. El haloalcoxi es, p. ej., fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; preferiblemente difluorometoxi, 2-cloroetoxi y trifluorometoxi.

15 Alcoxialquilo indica un grupo alquilo en el que la cadena de átomos de carbono preferiblemente está interrumpida una vez por un átomo de oxígeno. Un hidroxialquilo es un grupo alquilo que soporta preferiblemente un grupo hidroxilo.

Dentro de los compuestos de la invención, los siguientes subgrupos de compuestos se prefieren especialmente debido a su pronunciada actividad repelente:

20 Un compuesto de la fórmula la anterior. Los más preferidos dentro de la fórmula la son compuestos en los que R1 es hidrógeno; halógeno, especialmente flúor o cloro; m es 1 o 2; R2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, especialmente metilo; o fenilo; R4 es hidrógeno o acetilo. Ejemplos específicos de representantes de la fórmula la se proporcionan en la tabla 1 posteriormente. Los compuestos de la fórmula la están disponibles comercialmente, por ejemplo de Apollo Chemical Company, LLC; Burlington, Carolina del Norte, EE. UU. de A.

25 Un compuesto de la fórmula lb anterior. Los más preferidos dentro de la fórmula lb son compuestos en los que R1 es hidrógeno; halógeno, especialmente flúor o cloro; m es 1 o 2; R2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, especialmente metilo; o fenilo; R4 es hidrógeno o acetilo. Ejemplos específicos de representantes de la fórmula lb se proporcionan en la tabla 2 posteriormente. Los compuestos de la fórmula lb están disponibles comercialmente, por ejemplo de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Alemania, o Fluka Chemie AG, Buchs, Suiza, o Chembridge, San Diego, California, EE. UU. de A., o ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania.

30 Un compuesto de la fórmula lc anterior. Los más preferidos dentro de la fórmula lc son compuestos en los que R1 es hidrógeno; halógeno, especialmente flúor o cloro; m es 1 o 2; R2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, especialmente metilo; o fenilo; R4 es hidrógeno o acetilo. Ejemplos específicos de representantes de la fórmula lc se proporcionan en la tabla 3 posteriormente. Los compuestos de la fórmula lc están disponibles comercialmente, por ejemplo de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Alemania, o Fluka Chemie AG, Buchs, Suiza, o ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania, o Apollo Chemical Company, LLC; Burlington, Carolina del Norte, EE. UU. de A., o Beta Pharma, Inc., New Haven, Connecticut, EE. UU. de A., u Oakwood Products, Inc., West Columbia, Carolina del Sur, EE. UU. de A., o TCI America, Portland, Oregón, EE. UU. de A.

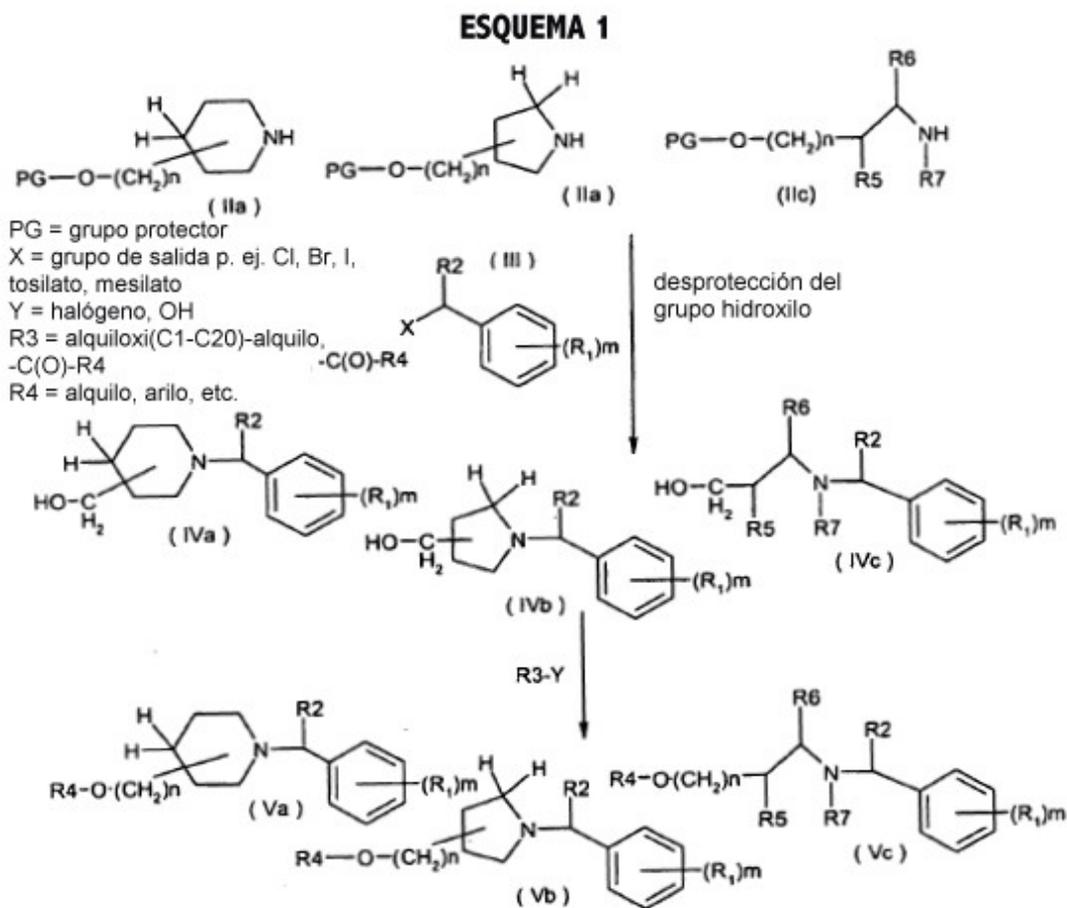
40 Un compuesto de la fórmula le anterior. Los más preferidos dentro de la fórmula le son compuestos en los que R1 es hidrógeno; halógeno, especialmente flúor o cloro; m es 1 o 2; R2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, especialmente metilo; o fenilo; R4 es hidrógeno o acetilo; R5 es hidrógeno, R6 es hidrógeno o fenilo; y R7 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, especialmente metilo; o bencilo. Ejemplos específicos de representantes de la fórmula le se proporcionan en la tabla 5 posteriormente. Los compuestos de la fórmula le están disponibles comercialmente, por ejemplo de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Alemania, o ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania, o Alfa Chemicals Ltd., Binfield, Bracknell, Berkshire, Reino Unido, o TCI America, Portland, Oregón, EE. UU. de A., o BioNEt, Newcastle University, NE2 4HH, Reino Unido.

45 Cualquiera de los compuestos seleccionados del siguiente grupo constituye una realización más preferida de la presente invención: éster 2-dibencilaminoetílico de ácido acético; dibencilaminoetanol; éster 2-dibencilaminoetílico de ácido 2-propilpentanoico; 1-bencilpirrolidin-3-ol; éster 1-bencilpirrolidin-3-ílico de ácido acético; éster 1-bencilpirrolidin-3-ílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico; éster 1-bencilpirrolidin-3-ílico de ácido benzoico; (1-bencilpirrolidin-2-il)-metanol; (1-bencilpiperidin-2-il)-metanol; 2-(bencilmetilamino)-etanol; 2-dibencilaminopropan-1-ol; 2-bencilaminoetanol; y 2-bencilamino-1-feniletanol.

55 La mayoría de los compuestos de la presente invención está disponible comercialmente o se puede producir del mismo modo que los representantes disponibles comercialmente. Los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante una variedad de métodos, por ejemplo, según se muestra en el Esquema 1 posterior. Así, un aminoalcohol con un grupo hidroxilo protegido se puede hacer reaccionar con un carbono bencílico activado mediante un átomo de cloro, bromo, yodo o alternativamente mediante cualesquiera otros grupos de salida tales

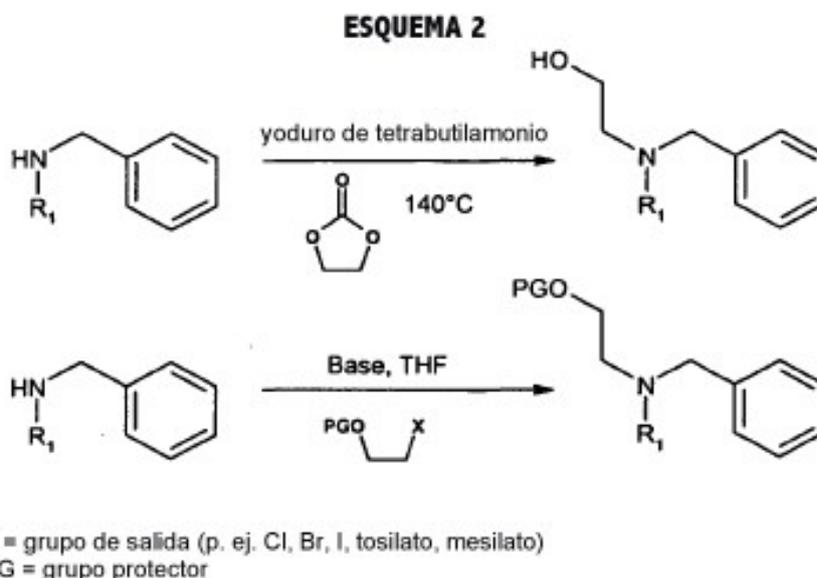
como tosilato, mesilato o triflato. Esta reacción puede requerir o no la presencia de una base (p. ej. aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropilamina), se puede llevar a cabo a una temperatura de entre 0°C y 100°C en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano. El grupo protector se puede retirar usando condiciones muy conocidas (Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene/P.G.M. Wuts, Wiley Interscience).

- 5 Profármacos (éster, derivados alquioximetílicos) de la molécula hidroxilada libre se pueden sintetizar haciendo reaccionar el grupo hidroxilo con cloruro de alquioximetilo para generar acetales o mediante esterificación clásica entre el grupo hidroxilo y un ácido carboxílico o su cloruro de ácido correspondiente.



- 10 Para los compuestos de fórmula Ie se pueden usar otras síntesis como las descritas en el Esquema 2. Permiten un acceso rápido a un β-aminoalcohol no sustituido o sustituido a partir de la amina secundaria correspondiente. Las bencilaminas pueden reaccionar con carbonato de etilo para generar el aminoalcohol no sustituido correspondiente sin el uso de ningún disolvente pero en presencia de yoduro de tetrabutilamonio. Los aminoalcoholes sustituidos se preparan mediante el ataque nucleófilo de un átomo de nitrógeno sobre etanol protegido con hidroxilo sustituido mediante un grupo de salida X. La reacción se realiza clásicamente en THF o un disolvente orgánico similar con una base (p. ej. aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropilamina).
- 15

Según se menciona previamente para el esquema 1, profármacos (éster, derivados alquioximetílicos) de la molécula hidroxilada libre se pueden sintetizar haciendo reaccionar el grupo hidroxilo con cloruro de alquioximetílico para generar acetales o mediante esterificación clásica entre el grupo hidroxilo y un ácido carboxílico o su cloruro de ácido correspondiente.



Los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o le pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o en la forma de una de sus mezclas, por ejemplo, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos y su configuración absoluta y relativa, en la forma de isómeros puros o en la forma de mezclas de isómeros, tales como mezclas de enantiómeros o mezclas de diastereoisómeros. La invención se refiere tanto a los isómeros puros como a todas las posibles mezclas de isómeros y esto ha de entenderse de este modo anteriormente y posteriormente en la presente memoria, aun cuando no se mencionen detalles estereoquímicos en cada caso.

Las mezclas de diastereoisómeros y las mezclas de racematos de compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o le obtenibles según el procedimiento - dependiendo de los materiales de partida y los procedimientos elegidos - o por otros medios se pueden separar en los diastereoisómeros o racematos puros de modo conocido sobre la base de las diferencias fisicoquímicas entre los constituyentes, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía. Las mezclas de enantiómeros o racematos así obtenibles se pueden separar en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante recrystalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida a alta presión (HPLC) sobre acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados mediante segmentación con enzimas inmovilizadas específicas, o a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres corona quirales, en cuyo caso sólo se compleja un enantiómero. Los diastereoisómeros y enantiómeros puros se pueden obtener no solo mediante la separación de las correspondientes mezclas de isómeros sino también, según la invención, mediante métodos generalmente conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo llevando a cabo el procedimiento según la invención con materiales de partida que tienen una estereoquímica apropiada.

En el contexto de la presente invención, se entiende que las plagas son en particular insectos, ácaros y garrapatas. Estos incluyen insectos del orden: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* e *Hymenoptera*. Sin embargo, las plagas que se pueden mencionar en particular son las que causan problemas a los seres humanos o los animales y portan patógenos, por ejemplo moscas tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans*, y mosquitos (*Nematocera*), tales como *Culicidae*, *Simuliidae*, *Psychodidae*, pero también plagas chupadoras de sangre, por ejemplo pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas del gato y el perro), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*, piojos, tales como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas picadoras y moscas del caballo (*Tabanidae*), especies de *Haematopota* tales como *Haematopota pluvialis*, especies de *Tabanidea* tales como *Tabanus nigrovittatus*, especies de *Chrysopsinae* tales como *Chrysops caecutiens*, moscas tsé-tsé, tales como especies de *Glossinia*, insectos picadores, particularmente cucarachas, tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, ácaros, tales como *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y especies de *Psorergates*, y por último pero no menos importante, garrapatas. Las últimas pertenecen al orden *Acarina*. Representantes conocidos de las garrapatas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que infestan preferiblemente animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como vacas, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como pollos, pavos y gansos, animales para piel tales como visones, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales domésticos tales como gatos y perros, pero también seres humanos.

Las garrapatas se pueden dividir en garrapatas duras y blandas, y se caracterizan por infestar uno, dos o tres animales anfitriones. Atacan a un animal anfitrión en tránsito y chupan la sangre o los fluidos corporales. Las garrapatas hembra totalmente engordadas caen desde el animal anfitrión y ponen una gran cantidad de huevos (de 2000 a 3000) en una grieta adecuada del suelo o cualquier otro lugar protegido en el que las larvas eclosionan. Estas a su vez buscan un animal anfitrión, a fin de chupar sangre de él. Las larvas de garrapatas que solo infestan un animal anfitrión mudan dos veces y así se convierten en ninfas y finalmente garrapatas adultas sin abandonar el anfitrión que han seleccionado. Las larvas de garrapatas que infestan dos o tres animales anfitriones abandonan el animal después de alimentarse de la sangre, mudan en el entorno local y buscan un segundo o tercer anfitrión como ninfas o como garrapatas adultas, a fin de chupar su sangre. Las garrapatas son responsables en todo el mundo de la transmisión y la extensión de muchas enfermedades de seres humanos y animales. Debido a su influencia económica, las garrapatas más importantes son *Boophilus*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Hyalomma*, *Amblyomma* y *Dermacentor*. Son portadoras de enfermedades bacterianas, virales, rickettsiales y protozoarias y provocan parálisis por garrapatas y toxicosis por garrapatas. Incluso una sola garrapata puede provocar parálisis cuando su saliva penetra en el animal anfitrión durante la ingestión. Las enfermedades provocadas por garrapatas habitualmente son transmitidas por garrapatas, que infestan varios animales anfitriones. Tales enfermedades, por ejemplo babesiosis, anaplasmosis, theileriosis y hemoglobinuria del ganado, son responsables de la muerte o el deterioro de un gran número de animales domésticos y de granja en todo el mundo. En muchos países de clima templado, los ixódidos transmiten el agente de la enfermedad de Lyme crónicamente dañina desde animales salvajes a seres humanos. Aparte de la transmisión de la enfermedad, las garrapatas son responsables de grandes pérdidas económicas en la producción de ganado. Las pérdidas no se reducen a la muerte de los animales anfitriones, sino que también incluyen daño a los pelajes, pérdida de crecimiento, una reducción en la producción de leche y un valor reducido de la carne. Aunque los efectos dañinos de una infestación por garrapatas se conocen desde hace años y se ha realizado un gran progreso usando programas de control de garrapatas, hasta ahora no se han encontrado métodos completamente satisfactorios para controlar o eliminar estos parásitos, y, además, a menudo las garrapatas han desarrollado resistencia a ingredientes químicos activos.

Asimismo, la infestación de pulgas en animales domésticos y mascotas todavía representa para el propietario un problema que no se ha resuelto satisfactoriamente o sólo puede resolverse a un coste considerable. Como con las garrapatas, las pulgas no solo son incómodas, sino que son portadoras de enfermedad, y transmiten diversas enfermedades fúngicas de animal anfitrión a animal anfitrión y al cuidador del animal, particularmente en zonas climáticas cálidas y húmedas, por ejemplo en el Mediterráneo, en la zona sur de los EE. UU. de A., etc. Las que tienen un riesgo en particular son personas con un sistema inmunitario debilitado o niños cuyo sistema inmunitario no se ha desarrollado totalmente. Debido a su complejo ciclo vital, ninguno de los métodos conocidos para el control de pulgas es completamente satisfactorio, especialmente debido a que los métodos conocidos se dirigen básicamente al control de pulgas adultas en el pelaje, y dejan completamente inalteradas las diferentes fases juveniles de las pulgas, que existen no solo en el pelaje del animal, sino también en el suelo, en alfombras, en la cama del animal, sobre los asientos, en el jardín y todos los otros lugares con los que el animal infestado entra en contacto. El tratamiento de las pulgas habitualmente es costoso y tiene que continuarse durante períodos de tiempo prolongados. El éxito depende habitualmente de tratar no solo el animal infestado, p. ej. el perro o el gato, sino al mismo tiempo todas las demás zonas que frecuenta el animal infestado. Tal procedimiento complicado es innecesario con los presentes compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic y Ie, puesto que una ventaja particular de los compuestos bajo análisis es que son extremadamente eficaces y al mismo tiempo de toxicidad muy baja tanto para los parásitos elegidos como para los animales de sangre caliente. Esto se debe a que su actividad no se basa en la muerte del parásito elegido, sino en su defensa elusiva, antes de que ataque, produzca urticaria, pique o dañe de cualquier otro modo el organismo anfitrión. La presencia de los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic y Ie que se analizan en la presente memoria parece perturbar a los parásitos de tal modo que repentinamente abandonan el ambiente tratado sin picar o producir urticaria, o incluso no infestan en absoluto a un animal anfitrión tratado. Lo sorprendente es que el efecto aparece cuando el parásito entra en contacto con el ingrediente activo durante un tiempo breve. Después del contacto durante un tiempo breve, el parásito evita cualquier contacto adicional con el ingrediente activo. Una ventaja adicional reside en la acción a largo plazo, p. ej. en comparación con la DEET (N,N-dietil-m-toluamida), que, aunque es muy eficaz, se volatiliza bastante rápidamente y por lo tanto tiene que reaplicarse solo después de alrededor de 2 horas, y así no es apropiada para el tratamiento de animales a largo plazo. La utilización de los presentes ingredientes activos también es agradable debido a que son casi inodoros.

Aunque los presentes ingredientes activos se pueden mezclar por supuesto con otras sustancias que tienen la misma esfera de actividad o con parasiticidas o con otras sustancias que mejoran la actividad para alcanzar una acción mejorada adicional o a más largo plazo, y a continuación aplicarse. En contraste con muchos compuestos de la técnica anterior, esto es totalmente innecesario, puesto que ya combinan todas las propiedades ventajosas. Si el parásito no sólo se tiene que mantener alejado, sino también matarse, por supuesto esto puede conseguirse añadiendo insecticidas y/o acaricidas apropiados. Sin embargo, en la práctica, esto es innecesario en la mayoría de los casos.

Puesto que los ingredientes activos se aplican en muchos casos a animales de sangre caliente y por supuesto entran en contacto con la piel, excipientes de formulación adecuados son los excipientes y las formas de administración que se conocen en cosmética. Se pueden administrar en forma de soluciones, emulsiones, pomadas,

cremas, pastas, polvos, aerosoles, etc.

- 5 Para la administración a animales de granja o mascotas, tales como vacas, caballos, asnos, camellos, perros, gatos, aves de corral, ovejas, cabras, etc., son especialmente adecuadas las llamadas formulaciones de 'vertido' o 'goteo'; estas formulaciones líquidas o semilíquidas tienen la ventaja de que solo tienen que aplicarse a una pequeña zona del pelaje o plumaje, y, gracias a la proporción de aceites de extensión u otros aditivos de extensión, se dispersan sobre todo el pelaje o plumaje, sin tener que hacer nada más, y se hacen activas sobre toda la zona.

Por supuesto, los materiales inanimados, por ejemplo ropa o cestas de perros y gatos, establos, alfombras, cortinas, alojamientos, invernáculos, etc. se pueden tratar con dichas formulaciones y así protegerse de la infestación por parásitos.

- 10 Para controlar las cucarachas, su emplazamiento, habitualmente grietas en las paredes, muebles, etc., se puede rociar o pulverizar. Puesto que las cucarachas son extremadamente vigorosas y es casi imposible alejarlas completamente, se recomienda que cuando se usen los presentes ingredientes activos, se usen adicionalmente insecticidas que tengan actividad contra las cucarachas.

- 15 Para la aplicación en seres humanos, se puede añadir una esencia de olor agradable, p. ej. un perfume, para hacer más atractiva la aplicación.

Los siguientes ejemplos de preparación y utilización de los ingredientes activos según la invención sirven para ilustrar la invención sin restringirla.

En particular, las formulaciones preferidas se elaboran como sigue:

Ejemplo de Formulación 1

- 20 Una composición ahuyentadora de plagas en forma de una loción para aplicación a la piel se prepara mezclando 30 partes de uno de los ingredientes activos según la invención seleccionado de los compuestos listados en una de las tablas 1 a 5, 1,5 partes de perfume y 68,5 partes de isopropanol, donde el último se puede reemplazar por etanol.

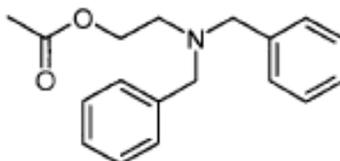
Ejemplo de Formulación 2

- 25 Una composición ahuyentadora de plagas en forma de un aerosol para rociar sobre el pelaje se prepara formulando 50% de solución de ingrediente activo, que consiste en 30 partes de uno de los ingredientes activos según la invención seleccionado de los compuestos listados en una de las tablas 1 a 5, 1,5 partes de perfume y 68,5 partes de isopropanol, con 50% de Frigen 11/12 (un hidrocarburo halogenado) como gas propelente en un bote para aerosol.

Ejemplo de Formulación 3

- 30 Una composición ahuyentadora de plagas en forma de un aerosol para rociar sobre la piel se prepara formulando 40% de solución de ingrediente activo, que consiste en 20 partes de uno de los ingredientes activos según la invención seleccionado de los compuestos listados en una de las tablas 1 a 5, 1 parte de perfume, 79 partes de isopropanol, con 60% de propano/butano (en una relación de 15:85) como gas propelente en un bote para aerosol.

Ejemplo de Preparación: Preparación de éster 2-dibencilaminoetílico de ácido acético

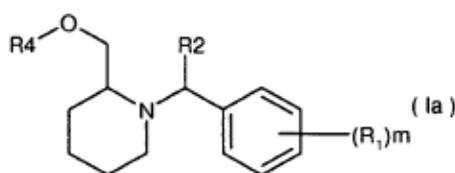


- 35 Etapa 1: 0,5 gramos de dibencilamina (2,5 mmol), 0,446 gramos de carbonato de etileno (5 mmol) y 0,215 gramos de yoduro de tetraetilamonio (0,83 mmol) se mezclaron entre sí a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla sólida se calentó a 140°C y la suspensión resultante se agitó a esta temperatura durante 26 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con 10 ml de solución 0,5 M de hidróxido sódico. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 1/2) para producir 0,5 gramos de N,N-
- 40

dibencil-2-aminoetanol (rendimiento: 83%) como un aceite.

5 Etapa 2: 18,5 gramos (76,6 mmol) de N,N-dibencil-2-aminoetanol se diluyen en diclorometano (350 ml) a temperatura ambiente seguido por la adición de N,N-diisopropiletilamina (16,47 ml, 99,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,937 gramos). La reacción se agita durante 15 minutos a 10°C y 5,2 ml (92 mmol) de cloruro de acetilo se añaden gota a gota a 0°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 30 minutos a 0°C y 20 horas a temperatura ambiente antes de la adición de 200 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se extrae, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 23,48 gramos de un aceite amarillento. El aceite se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 1/9) para proporcionar 18,2 gramos del producto del epígrafe como un aceite incoloro (83% de rendimiento). Las siguientes tablas ejemplifican compuestos que se pueden usar según la enseñanza de la presente invención pero no la limitan a estos ejemplos específicos.

Tabla 1: Ejemplos no limitativos de compuestos de la fórmula Ia



Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
1.001	H	H	H
1.002	2-F	H	H
1.003	3-F	H	H
1.004	4-F	H	H
1.005	2-Cl	H	H
1.006	3-Cl	H	H
1.007	4-Cl	H	H
1.008	2,4-di-F	H	H
1.009	3,4-di-F	H	H
1.010	2,3-di-F	H	H
1.011	2,5-di-F	H	H
1.012	2,6-di-F	H	H
1.013	3,5-di-F	H	H
1.014	H	Me	H
1.015	2-F	Me	H
1.016	3-F	Me	H
1.017	4-F	Me	H

ES 2 394 375 T3

(continuación)

Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
1.018	2-Cl	Me	H
1.019	3-Cl	Me	H
1.020	4-Cl	Me	H
1.021	2,4-di-F	Me	H
1.022	3,4-di-F	Me	H
1.023	2,3-di-F	Me	H
1.024	2,5-di-F	Me	H
1.025	2,6-di-F	Me	H
1.026	3,5-di-F	Me	H
1.027	H	Fenilo	H
1.028	2-F	Fenilo	H
1.029	3-F	Fenilo	H
1.030	4-F	Fenilo	H
1.031	2-Cl	Fenilo	H
1.032	3-Cl	Fenilo	H
1.033	4-Cl	Fenilo	H
1.034	2,4-di-F	Fenilo	H
1.035	3,4-di-F	Fenilo	H
1.036	2,3-di-F	Fenilo	H
1.037	2,5-di-F	Fenilo	H
1.038	2,6-di-F	Fenilo	H
1.039	3,5-di-F	Fenilo	H
1.040	H	H	Me-C(O)-
1.041	2-F	H	Me-C(O)-
1.042	3-F	H	Me-C(O)-
1.043	4-F	H	Me-C(O)-
1.044	2-Cl	H	Me-C(O)-
1.045	3-Cl	H	Me-C(O)-

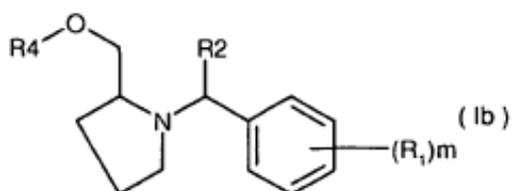
(continuación)

Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
1.046	4-Cl	H	Me-C(O)-
1.047	2,4-di-F	H	Me-C(O)-
1.048	3,4-di-F	H	Me-C(O)-
1.049	2,3-di-F	H	Me-C(O)-
1.050	2,5-di-F	H	Me-C(O)-
1.051	2,6-di-F	H	Me-C(O)-
1.052	3,5-di-F	H	Me-C(O)-
1.053	H	Me	Me-C(O)-
1.054	2-F	Me	Me-C(O)-
1.055	3-F	Me	Me-C(O)-
1.056	4-F	Me	Me-C(O)-
1.057	2-Cl	Me	Me-C(O)-
1.058	3-Cl	Me	Me-C(O)-
1.059	4-Cl	Me	Me-C(O)-
1.060	2,4-di-F	Me	Me-C(O)-
1.061	3,4-di-F	Me	Me-C(O)-
1.062	2,3-di-F	Me	Me-C(O)-
1.063	2,5-di-F	Me	Me-C(O)-
1.064	2,6-di-F	Me	Me-C(O)-
1.065	3,5-di-F	Me	Me-C(O)-
1.066	H	Fenilo	Me-C(O)-
1.067	2-F	Fenilo	Me-C(O)-
1.068	3-F	Fenilo	Me-C(O)-
1.069	4-F	Fenilo	Me-C(O)-
1.070	2-Cl	Fenilo	Me-C(O)-
1.071	3-Cl	Fenilo	Me-C(O)-
1.072	4-Cl	Fenilo	Me-C(O)-
1.073	2,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-

(continuación)

Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
1.074	3,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
1.075	2,3-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
1.076	2,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
1.077	2,6-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
1.078	3,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-

Tabla 2: Ejemplos no limitativos de compuestos de la fórmula Ib



Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
2.001	H	H	H
2.002	2-F	H	H
2.003	3-F	H	H
2.004	4-F	H	H
2.005	2-Cl	H	H
2.006	3-Cl	H	H
2.007	4-Cl	H	H
2.008	2,4-di-F	H	H
2.009	3,4-di-F	H	H
2.010	2,3-di-F	H	H
2.011	2,5-di-F	H	H
2.012	2,6-di-F	H	H
2.013	3,5-di-F	H	H
2.014	H	Me	H
2.015	2-F	Me	H
2.016	3-F	Me	H

ES 2 394 375 T3

(continuación)

Compuesto nº	-(R1)_m	R2	R4
2.017	4-F	Me	H
2.018	2-Cl	Me	H
2.019	3-Cl	Me	H
2.020	4-Cl	Me	H
2.021	2,4-di-F	Me	H
2.022	3,4-di-F	Me	H
2.023	2,3-di-F	Me	H
2.024	2,5-di-F	Me	H
2.025	2,6-di-F	Me	H
2.026	3,5-di-F	Me	H
2.027	H	Fenilo	H
2.028	2-F	Fenilo	H
2.029	3-F	Fenilo	H
2.030	4-F	Fenilo	H
2.031	2-Cl	Fenilo	H
2.032	3-Cl	Fenilo	H
2.033	4-Cl	Fenilo	H
2.034	2,4-di-F	Fenilo	H
2.035	3,4-di-F	Fenilo	H
2.036	2,3-di-F	Fenilo	H
2.037	2,5-di-F	Fenilo	H
2.038	2,6-di-F	Fenilo	H
2.039	3,5-di-F	Fenilo	H
2.040	H	H	Me-C(O)-
2.041	2-F	H	Me-C(O)-
2.042	3-F	H	Me-C(O)-
2.043	4-F	H	Me-C(O)-
2.044	2-Cl	H	Me-C(O)-

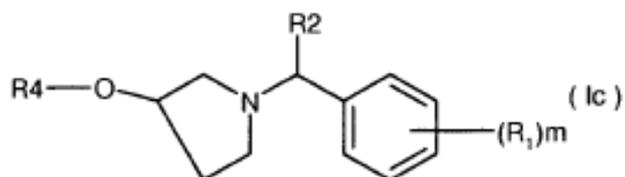
(continuación)

Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
2.045	3-Cl	H	Me-C(O)-
2.046	4-Cl	H	Me-C(O)-
2.047	2,4-di-F	H	Me-C(O)-
2.048	3,4-di-F	H	Me-C(O)-
2.049	2,3-di-F	H	Me-C(O)-
2.050	2,5-di-F	H	Me-C(O)-
2.051	2,6-di-F	H	Me-C(O)-
2.052	3,5-di-F	H	Me-C(O)-
2.053	H	Me	Me-C(O)-
2.054	2-F	Me	Me-C(O)-
2.055	3-F	Me	Me-C(O)-
2.056	4-F	Me	Me-C(O)-
2.057	2-Cl	Me	Me-C(O)-
2.058	3-Cl	Me	Me-C(O)-
2.059	4-Cl	Me	Me-C(O)-
2.060	2,4-di-F	Me	Me-C(O)-
2.061	3,4-di-F	Me	Me-C(O)-
2.062	2,3-di-F	Me	Me-C(O)-
2.063	2,5-di-F	Me	Me-C(O)-
2.064	2,6-di-F	Me	Me-C(O)-
2.065	3,5-di-F	Me	Me-C(O)-
2.066	H	Fenilo	Me-C(O)-
2.067	2-F	Fenilo	Me-C(O)-
2.068	3-F	Fenilo	Me-C(O)-
2.069	4-F	Fenilo	Me-C(O)-
2.070	2-Cl	Fenilo	Me-C(O)-
2.071	3-Cl	Fenilo	Me-C(O)-
2.072	4-Cl	Fenilo	Me-C(O)-

(continuación)

Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
2.073	2,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
2.074	3,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
2.075	2,3-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
2.076	2,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
2.077	2,6-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
2.078	3,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-

Tabla 3: Ejemplos no limitativos de compuestos de la fórmula Ic



Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
3.001	H	H	H
3.002	2-F	H	H
3.003	3-F	H	H
3.004	4-F	H	H
3.005	2-Cl	H	H
3.006	3-Cl	H	H
3.007	4-Cl	H	H
3.008	2,4-di-F	H	H
3.009	3,4-di-F	H	H
3.010	2,3-di-F	H	H
3.011	2,5-di-F	H	H
3.012	2,6-di-F	H	H
3.013	3,5-di-F	H	H
3.014	H	Me	H
3.015	2-F	Me	H
3.016	3-F	Me	H
3.017	4-F	Me	H

(continuación)

Compuesto nº	-(R1)_m	R2	R4
3.018	2-Cl	Me	H
3.019	3-Cl	Me	H
3.020	4-Cl	Me	H
3.021	2,4-di-F	Me	H
3.022	3,4-di-F	Me	H
3.023	2,3-di-F	Me	H
3.024	2,5-di-F	Me	H
3.025	2,6-di-F	Me	H
3.026	3,5-di-F	Me	H
3.027	H	Fenilo	H
3.028	2-F	Fenilo	H
3.029	3-F	Fenilo	H
3.030	4-F	Fenilo	H
3.031	2-Cl	Fenilo	H
3.032	3-Cl	Fenilo	H
3.033	4-Cl	Fenilo	H
3.034	2,4-di-F	Fenilo	H
3.035	3,4-di-F	Fenilo	H
3.036	2,3-di-F	Fenilo	H
3.037	2,5-di-F	Fenilo	H
3.038	2,6-di-F	Fenilo	H
3.039	3,5-di-F	Fenilo	H
3.040	H	H (Aceite)	Me-C(O)-
3.041	2-F	H	Me-C(O)-
3.042	3-F	H	Me-C(O)-
3.043	4-F	H	Me-C(O)-
3.044	2-Cl	H	Me-C(O)-
3.045	3-Cl	H	Me-C(O)-

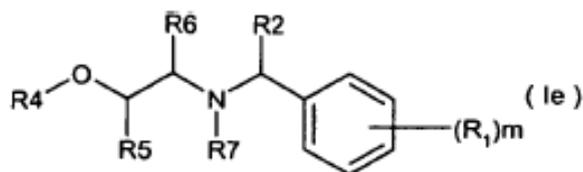
(continuación)

Compuesto nº	-(R1)_m	R2	R4
3.046	4-Cl	H	Me-C(O)-
3.047	2,4-di-F	H	Me-C(O)-
3.048	3,4-di-F	H	Me-C(O)-
3.049	2,3-di-F	H	Me-C(O)-
3.050	2,5-di-F	H	Me-C(O)-
3.051	2,6-di-F	H	Me-C(O)-
3.052	3,5-di-F	H	Me-C(O)-
3.053	H	Me	Me-C(O)-
3.054	2-F	Me	Me-C(O)-
3.055	3-F	Me	Me-C(O)-
3.056	4-F	Me	Me-C(O)-
3.057	2-Cl	Me	Me-C(O)-
3.058	3-Cl	Me	Me-C(O)-
3.059	4-Cl	Me	Me-C(O)-
3.060	2,4-di-F	Me	Me-C(O)-
3.061	3,4-di-F	Me	Me-C(O)-
3.062	2,3-di-F	Me	Me-C(O)-
3.063	2,5-di-F	Me	Me-C(O)-
3.064	2,6-di-F	Me	Me-C(O)-
3.065	3,5-di-F	Me	Me-C(O)-
3.066	H	Fenilo	Me-C(O)-
3.067	2-F	Fenilo	Me-C(O)-
3.068	3-F	Fenilo	Me-C(O)-
3.069	4-F	Fenilo	Me-C(O)-
3.070	2-Cl	Fenilo	Me-C(O)-
3.071	3-Cl	Fenilo	Me-C(O)-
3.072	4-Cl	Fenilo	Me-C(O)-
3.073	2,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-

(continuación)

Compuesto nº	-(R1) _m	R2	R4
3.074	3,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
3.075	2,3-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
3.076	2,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
3.077	2,6-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
3.078	3,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-
3.079	H	H (Aceite)	Phe-C(O)-
3.079	H	H (Aceite)	Phe-C(O)-
3.080	H	H (Aceite)	(CH ₃) ₃ C-C(O)-

Tabla 5: Ejemplos no limitativos de compuestos de la fórmula Ie



Nº	-(R1) _m	R2	R4	R5	R6	R7
5.001	H	H	H	H	H	Bencilo
5.002	2-F	H	H	H	H	Bencilo
5.003	3-F	H	H	H	H	Bencilo
5.004	4-F	H	H	H	H	Bencilo
5.005	2-Cl	H	H	H	H	Bencilo
5.006	3-Cl	H	H	H	H	Bencilo
5.007	4-Cl	H	H	H	H	Bencilo
5.009	3,4-di-F	H	H	H	H	Bencilo
5.010	2,3-di-F	H	H	H	H	Bencilo
5.011	2,5-di-F	H	H	H	H	Bencilo
5.012	2,6-di-F	H	H	H	H	Bencilo
5.013	3,5-di-F	H	H	H	H	Bencilo
5.014	H	Me	H	H	H	Bencilo

ES 2 394 375 T3

(continuación)

Nº	-(R1)m	R2	R4	R5	R6	R7
5.015	2-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.016	3-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.017	4-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.018	2-Cl	Me	H	H	H	Bencilo
5.019	3-Cl	Me	H	H	H	Bencilo
5.020	4-Cl	Me	H	H	H	Bencilo
5.021	2,4-di-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.022	3,4-di-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.023	2,3-di-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.024	2,5-di-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.025	2,6-di-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.026	3,5-di-F	Me	H	H	H	Bencilo
5.027	H	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.028	2-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.029	3-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.030	4-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.031	2-Cl	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.032	3-Cl	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.033	4-Cl	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.034	2,4-di-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.035	3,4-di-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.036	2,3-di-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.037	2,5-di-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.038	2,6-di-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.039	3,5-di-F	Fenilo	H	H	H	Bencilo
5.040	H	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo (Aceite)
5.041	2-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.042	3-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo

ES 2 394 375 T3

(continuación)

Nº	-(R1)m	R2	R4	R5	R6	R7
5.043	4-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.044	2-Cl	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.045	3-Cl	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.046	4-Cl	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.047	2,4-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.048	3,4-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.049	2,3-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.050	2,5-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.051	2,6-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.052	3,5-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.053	H	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.054	2-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.055	3-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.056	4-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.057	2-Cl	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.058	3-Cl	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.059	4-Cl	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.060	2,4-di-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.061	3,4-di-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.062	2,3-di-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.063	2,5-di-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.064	2,6-di-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.065	3,5-di-F	Me	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.066	H	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.067	2-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.068	3-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.069	4-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.070	2-Cl	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo

ES 2 394 375 T3

(continuación)

Nº	-(R1)m	R2	R4	R5	R6	R7
5.071	3-Cl	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.072	4-Cl	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.073	2,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.074	3,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.075	2,3-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.076	2,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.077	2,6-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.078	3,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	H	Bencilo
5.079	H	H	H	H	Fenilo	H
5.080	2-F	H	H	H	Fenilo	H
5.081	3-F	H	H	H	Fenilo	H
5.082	4-F	H	H	H	Fenilo	H
5.083	2-Cl	H	H	H	Fenilo	H
5.084	3-Cl	H	H	H	Fenilo	H
5.085	4-Cl	H	H	H	Fenilo	H
5.086	2,4-di-F	H	H	H	Fenilo	H
5.087	3,4-di-F	H	H	H	Fenilo	H
5.088	2,3-di-F	H	H	H	Fenilo	H
5.089	2,5-di-F	H	H	H	Fenilo	H
5.090	2,6-di-F	H	H	H	Fenilo	H
5.091	3,5-di-F	H	H	H	Fenilo	H
5.092	H	Me	H	H	Fenilo	H
5.093	2-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.094	3-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.095	4-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.096	2-Cl	Me	H	H	Fenilo	H
5.097	3-Cl	Me	H	H	Fenilo	H
5.098	4-Cl	Me	H	H	Fenilo	H

ES 2 394 375 T3

(continuación)

Nº	-(R1)m	R2	R4	R5	R6	R7
5.099	2,4-di-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.100	3,4-di-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.101	2,3-di-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.102	2,5-di-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.103	2,6-di-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.104	3,5-di-F	Me	H	H	Fenilo	H
5.105	H	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.106	2-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.107	3-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.108	4-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.109	2-Cl	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.110	3-Cl	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.111	4-Cl	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.112	2,4-di-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.113	3,4-di-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.114	2,3-di-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.115	2,5-di-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.116	2,6-di-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.117	3,5-di-F	Fenilo	H	H	Fenilo	H
5.118	H	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.119	2-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.120	3-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.121	4-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.122	2-Cl	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.123	3-Cl	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.124	4-Cl	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.125	2,4-di-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.126	3,4-di-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H

ES 2 394 375 T3

(continuación)

Nº	-(R1)m	R2	R4	R5	R6	R7
5.127	2,3-di-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.128	2,5-di-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.129	2,6-di-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.130	3,5-di-F	H	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.131	H	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.132	2-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.133	3-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.134	4-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.135	2-Cl	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.136	3-Cl	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.137	4-Cl	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.138	2,4-di-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.139	3,4-di-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.140	2,3-di-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.141	2,5-di-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.142	2,6-di-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.143	3,5-di-F	Me	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.144	H	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.145	2-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.146	3-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.147	4-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.148	2-Cl	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.149	3-Cl	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.150	4-Cl	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.151	2,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.152	3,4-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.153	2,3-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.154	2,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H

ES 2 394 375 T3

(continuación)

Nº	-(R1)m	R2	R4	R5	R6	R7
5.155	2,6-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.156	3,5-di-F	Fenilo	Me-C(O)-	H	Fenilo	H
5.157	H	H	H	H	H	Me
5.158	2-F	H	H	H	H	Me
5.159	3-F	H	H	H	H	Me
5.160	4-F	H	H	H	H	Me
5.161	2-Cl	H	H	H	H	Me
5.162	3-Cl	H	H	H	H	Me
5.163	4-Cl	H	H	H	H	Me
5.164	2,4-di-F	H	H	H	H	Me
5.165	3,4-di-F	H	H	H	H	Me
5.166	2,3-di-F	H	H	H	H	Me
5.167	2,5-di-F	H	H	H	H	Me
5.168	2,6-di-F	H	H	H	H	Me
5.169	3,5-di-F	H	H	H	H	Me
5.170	H	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.171	2-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.172	3-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.173	4-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.174	2-Cl	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.175	3-Cl	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.176	4-Cl	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.177	2,4-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.178	3,4-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.179	2,3-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.180	2,5-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.181	2,6-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me
5.182	3,5-di-F	H	Me-C(O)-	H	H	Me

(continuación)

Nº	-(R1)m	R2	R4	R5	R6	R7
5.183	H	H	(CH ₃ -CH ₂ -CH ₂) ₂ CH-C(O)-	H	H	Bencilo (Aceite)
5.184	H	H	H	H	Me	Bencilo

Ejemplos Biológicos:Prueba de campo: Método general para probar sustancias ahuyentadoras de plagas

5 Este método se lleva a cabo en placas de valoración que tienen 6 pocillos con una sección transversal de 5 cm cada uno, usando un sistema de video informatizado. Cada pocillo de la placa de valoración está alineado con un papel de filtro circular u otro material portador adecuado. La sustancia de fórmula I que se va a probar se disuelve en metanol, acetonitrilo u otro disolvente adecuado, empleándose tratamiento ultrasónico y calentamiento para las sustancias poco solubles. En una cantidad de 1 a 100 mg/cm², la sustancia de prueba disuelta se pone en el centro del papel de filtro sobre un cuadrante o área circular de alrededor de 2,4 cm² de radio. 4 de los 6 pocillos se llenan con diferentes sustancias de prueba o con la misma sustancia de prueba en diferentes diluciones (p. ej. 1, 3,2, 5, 10 y 20 mg/cm²). El 5º pocillo se trata con DEET (N,N-dietil-m-toluamida) como sustancia estándar. El 6º pocillo se llena con el disolvente puro y sirve como un control. De 60 a 100 larvas o de 25 a 50 ninfas o de 10 a 25 adultos del parásito que va a probarse, p. ej. garrapatas, se añaden a cada papel de filtro, y el sistema se cubre con una hoja de vidrio y se sitúa bajo una videocámara.

A intervalos de 5 segundos, la videocámara toma fotos individuales de los 6 pocillos. Para una evaluación cualitativa, estas imágenes se observan en un espacio de tiempo como una película continua, siguiendo ópticamente los movimientos de los parásitos sobre el papel de filtro y comparándolos con los movimientos en el pocillo de control nº 6 o con el estándar en el 5º pocillo. Se hace así una observación cualitativa en cuanto a si los parásitos de prueba se mueven más uniformemente sobre toda la superficie del papel de filtro e ignoran la sustancia de prueba, o si y durante qué período evitan la zona tratada, y qué influencia tiene la dilución de la sustancia de prueba sobre el comportamiento de los parásitos de prueba. De este modo, se determinan las sustancias neutras y ahuyentadoras. Al mismo tiempo, se determina la duración de la actividad de la sustancia de prueba y se compara con la del estándar. Representando todas las imágenes de cada pocillo individual una sobre otra, se obtienen diferentes áreas de densidad. Esto representa la frecuencia con la que los parásitos visitan ciertas zonas. Esta frecuencia se evalúa estadísticamente y así cuantitativamente mediante el método de Willcoxon en una comparación con el control y con el estándar. Los compuestos de las Tablas 1, 2, 3, 4 y 5 se prueban según este protocolo con diversos parásitos, por ejemplo, los compuestos nº 1.001, 2.001, 3.001, 5.001, 5.184 presentan una excelente actividad.

Prueba de campo in vitro contra *Amblyomma hebraeum* o *variegatum* (ninfas)

30 La prueba se lleva a cabo como se describe anteriormente, añadiéndose alrededor de 25 a 50 por pocillo. 10 mg de sustancia de prueba disuelta se aplican a un área de 2,4 cm² de radio. Una evaluación de las imágenes de video muestra que los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic y le presentan una notable acción ahuyentadora contra ninfas de *Amblyomma*, que dura considerablemente más que la de DEET. Una actividad a largo plazo particularmente notable se muestra, por ejemplo, usando los compuestos nº 1.001, 2.001, 3.001, 5.001, 5.184, incluso hasta una dilución de 3,2 mg/cm².

Prueba de campo in vitro contra *Boophilus microplus* *Biarra* (larvas)

40 La prueba se lleva a cabo como se describe anteriormente, añadiéndose alrededor de 60 a 100 larvas por pocillo. 10 mg de sustancia de prueba disuelta se aplican a un área de 2,4 cm² de radio. Una evaluación de las imágenes de video muestra que los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic y le presentan una notable acción ahuyentadora contra larvas de *Boophilus*, que dura considerablemente más que la de DEET. Una actividad a largo plazo particularmente notable se muestra, por ejemplo, usando los compuestos nº 1.001, 2.001, 3.001, 5.001, 5.184, incluso hasta una dilución de 10 mg/cm².

Prueba de campo in vitro contra *Rhipicephalus sanguineus* (ninfas)

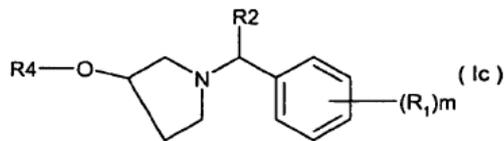
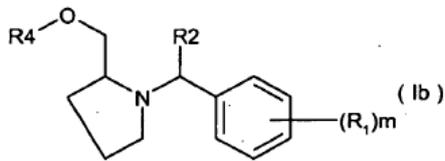
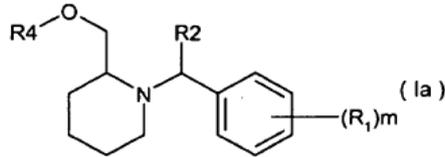
45 Se lleva a cabo una prueba análogamente al ejemplo B usando alrededor de 40 a 50 ninfas. Una evaluación de las imágenes de video muestra que los compuestos según la invención presentan buena acción ahuyentadora. En

particular, los compuestos son notables por su acción ahuyentadora casi completa, que dura considerablemente más que la de DEET. Una actividad a largo plazo particularmente notable es mostrada, por ejemplo, por los compuestos nº 1.001, 2.001, 3.001, 5.001, 5.184, incluso hasta una dilución de 10 mg/cm².

5 Pruebas análogas indican una actividad a largo plazo para diversas especies de mosca, tales como *Musca domestica*.

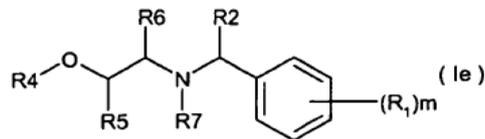
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento no terapéutico para ahuyentar plagas de animales de sangre caliente, en el que un compuesto de fórmula



5

o



o una de sus sales de adición de ácido, donde

R1 es hidrógeno, halógeno, NH₂, OH, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;

10 m es 1, 2 o 3;

R2 es hidrógeno, halógeno, bencilo no sustituido o sustituido, -C(O)-R8, alquilo C₁-C₂₀, halo-alquilo(C₁-C₂₀), alquenil(C₂-C₂₀)-alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi(C₁-C₂₀)-alquilo, hidroxi-alquilo(C₁-C₂₀), alcoxi C₁-C₂₀, arilo no sustituido o sustituido;

R4 es hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, bencilo, -C(O)-R8;

15 n es 0 o 1;

R5, R6 y R7 son cada uno independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, bencilo no sustituido o sustituido, -C(O)-R8, alquilo C₁-C₂₀, halo-alquilo(C₁-C₂₀), alquenil(C₂-C₂₀)-alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi(C₁-C₂₀)-alquilo, hidroxi-alquilo(C₁-C₂₀), alcoxi C₁-C₂₀, arilo no sustituido o sustituido; y

20 R8 es alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂₀, arilo no sustituido o sustituido, ariloxi no sustituido o sustituido, bencilo, benciloxi; se aplica tópicamente, junto con un aditivo de extensión, a la piel, el pelaje o el plumaje del animal de sangre caliente.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo empleado es un compuesto de fórmula la o una de sus sales de adición de ácido.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que en el compuesto de fórmula la R1 es hidrógeno o halógeno; m es 1 o 2, R2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o fenilo; y R4 es hidrógeno o acetilo.
- 5 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo empleado es un compuesto de la fórmula lb o una de sus sales de adición de ácido.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que en el compuesto de fórmula lb R1 es hidrógeno o halógeno; m es 1 o 2, R2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o fenilo; y R4 es hidrógeno o acetilo.
- 10 6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo empleado es un compuesto de la fórmula lc o una de sus sales de adición de ácido.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que en el compuesto de fórmula lc R1 es hidrógeno o halógeno; m es 1 o 2, R2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o fenilo; y R4 es hidrógeno o acetilo.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo empleado es un compuesto de la fórmula le o una de sus sales de adición de ácido.
- 15 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que en el compuesto de fórmula le, R1 es hidrógeno o halógeno; m es 1 o 2; R2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o fenilo; y R4 es hidrógeno o acetilo; R5 es hidrógeno; R6 es hidrógeno o fenilo; y R7 es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o bencilo.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo empleado es éster 2-dibencilaminoetílico de ácido acético o una de sus sales de adición de ácido.
- 20 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de fórmula la, lb, lc o le se aplica en la forma de una formulación de vertido o goteo.
12. Procedimiento para ahuyentar plagas de lugares o materiales en los que no se desean, en el que una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula la, lb, lc o le según una de las reivindicaciones 1 a 10 se aplica al lugar o al material en el que se desearía ahuyentar plagas de insectos, garrapatas o ácaros.
- 25 13. Composición para repeler plagas, que comprende un compuesto de fórmula la, lb, lc o le según una de las reivindicaciones 1 a 10 y un aditivo de extensión.
14. Procedimiento para la preparación de una composición para repeler plagas, en el que un compuesto de fórmula la, lb, lc o le según una de las reivindicaciones 1 a 10 se mezcla con un aditivo de extensión.
- 30 15. Un compuesto de la fórmula la, lb, lc o le según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de una composición ahuyentadora de plagas adecuada para el uso sobre animales o materiales.
16. Uso de un compuesto de la fórmula la, lb, lc o le según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la defensa contra plagas.