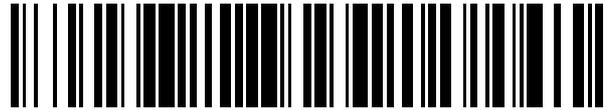


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 512**

51 Int. Cl.:

A01N 43/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2003 E 03711652 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 1484967**

54 Título: **Dihidronepetalactona como repelente de insectos**

30 Prioridad:

20.03.2002 US 366147 P

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

07.03.2013

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
1007 MARKET STREET
WILMINGTON, DELAWARE 19898, US**

72 Inventor/es:

HALLAHAN, DAVID, L.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 512 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

Dihidronepetalactona como repelente de insectos.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la repelencia de insectos, y al uso de estereoisómeros de dihidronepetalactona de forma general como materias repelentes.

Antecedentes de la invención

10 Las sustancias repelentes generalmente hacen que los insectos se alejen, o sean rechazados, de hábitats o fuentes de alimentos que por lo demás son aceptables para insectos. La mayoría de los repelentes son solo moderadamente tóxicos. De hecho, unos pocos repelentes no son venenos activos en absoluto, si no que más bien previenen el daño a plantas/animales o artículos de fabricación haciendo que las fuentes de alimento o las condiciones de vida de los insectos sean ofensivas o poco atractivas. La mayoría de los actuales repelentes de insectos comerciales contienen el producto químico sintético *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) como principal ingrediente activo. Por ejemplo, repelentes vendidos con las principales marcas comerciales, tales como Off!®, Deep Woods Off!® y Cutter® son todos productos basados en la DEET y abarcan el 85% de las ventas de repelentes de insectos ("Consumer Reports Buying Guide", 1994, "Special Year-End Issue"). Además, los ensayos de "Consumer Reports" indicaron que los productos con la mayor concentración de DEET tenían la mayor duración contra mosquitos. A pesar de ser un repelente efectivo, este compuesto presenta determinados inconvenientes. Específicamente, posee un olor desagradable y confiere un tacto grasiento a la piel. Aunque recientemente se ha vuelto a registrar para uso en los EE.UU. por la EPA, han surgido preocupaciones respecto a su seguridad, particularmente cuando se aplica en niños (Briassoulis, G.; Narlioglou, M.; Hatzis, T. (2001) *Human & Experimental Toxicology* 20 (1), 8-14). Hay estudios que demuestran que concentraciones elevadas de DEET pueden originar reacciones alérgicas o tóxicas en algunos individuos. Otros inconvenientes asociados a la DEET incluyen: 1) es un producto químico sintético que tiene un espectro de actividad limitado; 2) la DEET es un potente plastificante que disuelve o estropea muchas superficies plásticas o pintadas; y 3) la DEET plastifica los ingredientes inertes usados habitualmente en formulaciones tópicas con el fin de alargar el tiempo de eficacia. Esto conduce a formulaciones de DEET con una menor aceptabilidad por parte del usuario.

15 Como resultado de las anteriores limitaciones, los productos sin DEET que presentan actividad repelente están encontrando el favor de los consumidores, y está aumentando la demanda de composiciones que contengan productos naturales (frente a productos químicos tales como la DEET). Estos compuestos sin DEET requieren una combinación de repelencia excelente, elevada actividad residual y relativamente poca, o ninguna, toxicidad para humanos (o mascotas) y el medio ambiente. Como respuesta a esta demanda de los consumidores, existe una continua necesidad por desarrollar nuevos compuestos repelentes que pueden obtenerse, o sintetizarse, a partir de materias vegetales naturales y que sean agradables al uso.

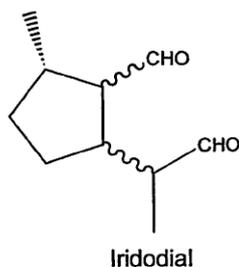
20 Muchas plantas vegetales producen aceites esenciales (aceites aromáticos) que son usados como fuentes naturales de productos químicos repelentes de insectos o de fragancias [Hay, R.K.M., Svoboda, K.P., *Botany*, en "Volatile Oil Crops: their biology, chemistry and production" Hay, R.K.M., Waterman, P.G. (editores), Longman Group UK Limited (1993)]. El aceite de citronela, conocido por su repelencia general hacia insectos, se obtiene de las plantas gramíneas *Cymbopogon winterianus* y *C. nardus*. Los ejemplos de plantas usadas como fuentes de productos químicos de fragancias incluyen *Melissa officinalis* (Melisa), *Perilla frutescens* (Perilla), *Posostemon cablin* (Pachuli) y varias *Lavandula* spp. (Lavanda). Todos estos ejemplos de plantas que producen aceites valiosos para la industria de las fragancias son miembros de la familia Labiatae (*Lamiaceae*). Las plantas del género *Nepeta* (hierbas gateras) también son miembros de dicha familia, y producen un aceite esencial que es un producto comercial menor. Este aceite es muy rico en una clase de compuestos monoterpénoides conocidos como iridoides [Inouye, H. *Iridoids. Methods in Plant Biochemistry* 7: 99-143 (1991)], más específicamente las nepetalactonas metilciclopentanoideas [Clark, L.J. y col., *The Plant Journal*, 11: 1387-1393 (1997)] y derivados.

25 Desde hace tiempo se sabe que los monoterpénoides iridoides son repelentes eficaces frente a una variedad de especies de insecto (Eisner, T. *Science* 146: 1318-1320 (1964); Eisner, T. *Science* 148: 966-968 (1965); Peterson, C. y J. Coats, *Pesticide Outlook* 12: 154-158 (2001); y Peterson, C. y col. *Abstracts of Papers American Chemical Society*, (2001) 222 (1-2): AGRO73). La patente de EE.UU. nº 4.663.346 describe repelentes de insectos con composiciones que contienen lactonas iridoides bicíclicas (por ejemplo, iridomirmecina). Además, la patente de EE.UU. nº 4.869.896 describe el uso de estas composiciones de lactona iridoide bicíclica en mezclas repelentes de insectos potenciadas con DEET.

30 Estudios formales relativos a la repelencia de las dihidronepetalactonas, una clase de monoterpénoides iridoides derivados de nepetalactonas (mostrados en la Figura 1), han sido mucho menos concluyentes y no han conseguido demostrar o dilucidar si estos compuestos ejercen un efecto repelente sobre las plagas de insectos comunes de la sociedad humana. Por ejemplo, un estudio de la composición de la secreción de las glándulas anales de la hormiga *Iridomyrmex nitidus* demostró que había cantidades apreciables de isodihidronepetalactona, junto con isoiridomirmecina (Cavill, G.W.K., y D.V. Clark. *J. Insect Physiol.* 13: 131-135 (1967)). Aunque en su momento ya se

sabía que la isoiridomirmecina tenía una buena actividad insecticida, no se proporcionó ninguna evidencia que soportase una actividad similar para la isodihidronepetalactona, y no se realizó ninguna investigación sobre el efecto repelente de este compuesto (diferente de la actividad insecticida).

- 5 En una publicación posterior de Cavill, G.W.K. y col. (*Tetrahedron* 38: 1931-1938 (1982)), se presentó de nuevo la presencia de dihidronepetalactona en la secreción defensiva de una hormiga, pero los autores concluyeron que el constituyente repelente básico era el compuesto iridodial (y no una dihidronepetalactona).



- 10 Más recientemente, Jefson, M. y col. (*J. Chemical Ecology* 9: 159-180 (1983)) describió el efecto repelente de la dihidronepetalactona. La repelencia inicial provocada por el compuesto no diluido fue medida con respecto a la especie de hormiga *Monomorium destructor* durante su alimentación. Tras 25 segundos de exposición a dihidronepetalactona pura, aproximadamente el 50-60% de las hormigas dejaron de alimentarse. Sin embargo, no se realizaron análisis adicionales de la repelencia durante un periodo de tiempo superior, ni análisis con otra cosa que no fuera el compuesto puro sin diluir. La repelencia observada durante dichos periodos de tiempo cortos (segundos) con productos químicos concentrados es insuficiente para permitir una predicción de la eficacia en aplicaciones prácticas, tales como repelentes de insectos tópicos.

- 15 Por consiguiente, existe una necesidad continuada de un compuesto de base biológica que tenga propiedades repelentes de insecto mejoradas (con respecto a la DEET) y que sea sustancialmente no tóxico o solo ligeramente tóxico para humanos. Los repelentes preferidos presentarán actividad contra una amplia variedad de insectos, que incluye insectos que pican, insectos de la madera, insectos nocivos, plagas domésticas, y otros similares. Los solicitantes han descubierto que las dihidronepetalactonas tienen buenas cualidades como nueva clase de compuestos repelentes de insectos efectivos sin las propiedades negativas características de las composiciones de la técnica anterior.

Resumen de la invención

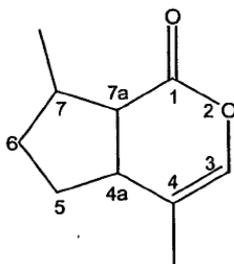
- 20 Esta invención proporciona una composición repelente de insectos que comprende el estereoisómero de dihidronepetalactona 1S,9S,5R,6R-5,9-dimetil-3-oxabicyclo-[4.3.0]nonan-2-ona, junto con uno o más adyuvantes, un vehículo y un compuesto repelente de insectos que no es una dihidronepetalactona.

Breve descripción de las figuras

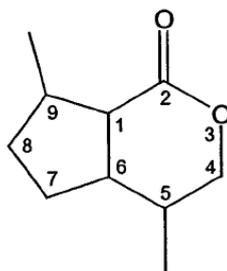
- Figura 1: muestra las estructuras químicas de las nepetalactonas iridoides (metilciclopentanoides) naturales.
- 30 Figura 2: muestra los cromatogramas de ion total de análisis combinados de cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC-MS) de una fracción destilada enriquecida en nepetalactona procedente de aceite de hierba gatera disponible comercialmente (A), junto al de material producido a partir de dicha fracción por hidrogenación (B).
- Figura 3: muestra los espectros de masas de los constituyentes principales de la fracción enriquecida en nepetalactona (A) y el material hidrogenado (B) identificado mediante análisis de GC-MS.
- 35 Figura 4: muestra el análisis de RMN de ^{13}C realizado a una fracción destilada enriquecida en nepetalactona de aceite de planta gatera disponible comercialmente.
- Figura 5: muestra el espectro de RMN de ^{13}C obtenido en el análisis de las dihidronepetalactonas producidas por hidrogenación de una fracción destilada enriquecida en nepetalactona de aceite de hierba gatera disponible comercialmente.
- 40 Figura 6: muestra la distribución de la densidad de aterrizaje de mosquitos hembra *Aedes aegyptii* sobre membranas tratadas con dihidronepetalactonas con el tiempo en un ensayo de repelencia *in vitro*.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en la presente memoria, el término "nepetalactona" se refiere al compuesto que tiene la estructura general:



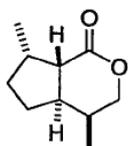
En la cadena principal de la nepetalactona hay cuatro centros quirales presentes en los carbonos 4, 4a, 7 y 7a mostrados en la representación anterior; las (7S)-nepetalactonas son producidas por varias plantas e insectos. Las dihidronepetalactonas se definen mediante la Fórmula 1:



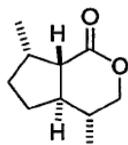
5

Fórmula 1

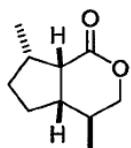
en donde 1, 5, 6 y 9 indican los cuatro centros quirales de la molécula y la estructura abarca todos los posibles estereoisómeros de dihidronepetalactona. Las estructuras de los estereoisómeros de dihidronepetalactona que pueden derivarse de las (7S)-nepetalactonas se muestran a continuación:



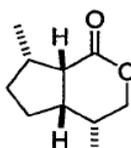
(1S,5S,9S,6R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona



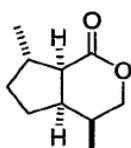
(1S,9S,5R,6R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona



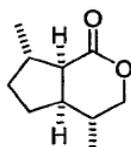
(1S,5S,9S,6S)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona



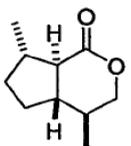
(1S,9S,6S,5R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona



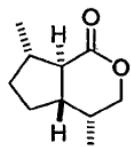
(9S,5S,1R,6R)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona



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



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



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

Tal como se usa en la presente memoria, el término “dihidronepetalactonas” o “mezclas de dihidronepetalactonas” se refiere a cualquier mezcla de estereoisómeros de dihidronepetalactonas. La composición molar o másica de cada uno de estos isómeros respecto al total de la composición de dihidronepetalactonas puede ser variable. Dihidronepetalactona se abrevia como “DHN”.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, el término “insecto” se refiere a cualquier miembro de un grupo grande de animales invertebrados que se caracterizan, en el estado adulto (los estados no adultos de los insectos incluyen larva y pupa) por la división del cuerpo en cabeza, tórax y abdomen, tres pares de patas y, a menudo (aunque no siempre) dos pares de alas membranosas. Por lo tanto, esta definición incluye una variedad de insectos que pican (por ejemplo, hormigas, abejas, moscas negras, garrapatas, pulgas, moscas de cabeza verde, mosquitos, moscas estables, avispas), insectos de la madera (por ejemplo, termitas), insectos nocivos (por ejemplo, moscas domésticas, cucarachas, piojos, piojos de la madera) y plagas domésticas (por ejemplo, escarabajos de la harina y de la judía, ácaros del polvo, polillas, lepismas, gorgojos).

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término “hospedante” se refiere a partir de aquí a cualquier planta o animal que se ve afectado por insectos. Típicamente, los hospedantes se consideran fuentes alimentarias aceptables para los insectos o hábitats aceptables para los insectos.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “artículo susceptible de insectos” se referirá a cualquier objeto de comercio creado por el hombre, que se vea afectado por insectos. Esto puede incluir edificios, mobiliario y similares. Típicamente, estos artículos de fabricación se consideran fuentes alimentarias aceptables para insectos o hábitats aceptables para insectos.

- 20 Tal como se usan en la presente memoria, las expresiones “repelente de insectos” o “composición repelente de insectos” o “composición repelente” se referirá a un compuesto o composición que disuade a los insectos de sus hospedantes o artículos de fabricación adecuados para insectos preferidos. Los repelentes más conocidos no son en absoluto venenos activos, sino que más bien previenen el daño a plantas/animales o artículos de fabricación haciendo que las fuentes de alimento o las condiciones vitales de los insectos sean ofensivas o dejen de ser atractivas. Típicamente, los repelentes de insectos son un compuesto o composición que puede aplicarse tópicamente al hospedante; o el compuesto o composición se incorpora a un artículo susceptible para los insectos para producir un artículo repelente de insectos que persuade a los insectos del entorno tridimensional en el que se encuentre el hospedante o artículo. En cualquier caso, el efecto del repelente de insectos es alejar los insectos de:
- 30 1.) el hospedante, minimizando de este modo la frecuencia con la que el insecto “pica” al hospedante; o 2.) el artículo susceptible para insectos, protegiendo con ello al artículo del daño del insecto. Los repelentes pueden encontrarse en la forma de gases (olfativos), líquidos o sólidos (gustativos).

Algunos ejemplos de repelentes de insectos bien conocidos: bencilo; benzoato de bencilo; 2,3,4,5-bis(butil-2-eno) tetrahidrofurfural (MGK Repelente 11); butoxipolipropileno glicol; N-butilacetanilida; normal-butil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-1,4-pirona-2-carboxilato (Indalona); adipato de dibutilo; ftalato de dibutilo; succinato de di-normal-butilo (Tabatrex); N,N-dietil-meta-toluamida (DEET); dimetil carbato (*endo,endo*)-dimetil-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboxilato); ftalato de dimetilo; 2-etil-2-butil-1,3-propanodiol; 2-etil-1,3-hexanodiol (Rutgers 612); di-normal-propil isocincomeronato (MGK Repelente 326); 2-fenilciclohexanol; p-mentano-3,8-diol y normal-propil N,N-dietilsuccinamato. Los repelentes estándar para mosquitos, garrapatas y similares son el aceite de citronela (discutido más adelante), el ftalato de dimetilo, el normal-butilmesitilo óxido oxalato y el 2-etilhexanodiol-1,3 (Véase, “Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology”, 2ª Ed., Vol. 11: 724-728; y “The Condensed Chemical Dictionary”, 8ª Ed., pág. 756).

Además de las composiciones químicas anteriores, una variedad de repelentes de insectos efectivos consiste en

aceites esenciales y/o ingredientes de aceites esenciales. Los “aceites esenciales” se definen como cualquier clase de aceites volátiles obtenidos de plantas que poseen el aroma y otras propiedades características de la planta. Los ejemplos de compuestos repelentes que son aceites esenciales incluyen: aceite amargo de almendra, aceite de anís, aceite de albahaca, aceite de laurel, aceite de alcaravea, aceite de cardamomo, aceite de cedro, aceite de apio, aceite de camomila, aceite de canela, aceite de citronela, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de comino, aceite de eneldo, aceite de eucalipto, aceite de hinojo, aceite de jengibre, aceite de pomelo, aceite de limón, aceite de lima, aceite de menta, aceite de perejil, aceite de menta, aceite de pimienta, aceite de rosa, aceite de menta verde (mentol), aceite de naranja dulce, aceite de tomillo, aceite de cúrcuma y aceite de gaulteria. Los ejemplos de ingredientes activos en los aceites esenciales son: citronelal, salicilato de metilo, salicilato de etilo, salicilato de propilo, citronelol, safrol y limoneno.

Al contrario que un “repelente de insectos”, un “insecticida” es un compuesto o mezcla que es capaz de envenenar un insecto a través de ingestión oral, por contacto con la cutícula del insecto o por acción fumigante en el aire. Por tanto, un insecticida es un tipo de pesticida diseñado para controlar la vida de insectos que son dañinos para el hombre (es decir, directamente dañinos como vectores de enfermedad, o dañinos indirectamente a través de la destrucción de cultivos, productos alimenticios o tejidos textiles). Varios insecticidas bien conocidos incluyen: compuestos inorgánicos (tales como arsénico, plomo y cobre); compuestos orgánicos naturales (tales como rotenona, piretrinas, nicotina, naftenato de cobre y derivados del petróleo); y compuestos orgánicos sintéticos (tales como DDT, dieldrín, endrín, clordano, lindano, para-diclorobenceno y paratión).

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “composición repelente de insectos potenciada” se refiere a una composición repelente que produce un resultado sustancialmente en exceso respecto a lo que sería razonable esperar o predecir a partir del efecto conocido de los componentes, tanto solos como sumados. En la presente invención, una composición repelente de insectos potenciada incluirá dihidronepetalactonas o una mezcla de las mismas, y al menos otro compuesto repelente de insectos que no sea una dihidronepetalactona (algunas veces referido como compuesto repelente de insectos no dihidronepetalactona).

Una “composición repelente de insectos” se puede usar como componente de un “artículo repelente de insectos”, en donde la expresión “artículo repelente de insectos” se refiere a un artículo de fabricación que posee una repelencia de insectos que está potenciada, alterada o aumentada por acción de la composición repelente de insectos. Tal como se usa en la presente memoria con respecto a la repelencia de insectos, los términos “altera” y “modifica” en sus diversas formas se refieren a los medios para suministrar o conferir repelencia de insectos a una composición, o para aumentar las características de repelencia de insectos existentes en donde la repelencia natural es deficiente en algún aspecto, o para suplementar la repelencia de insectos existente para modificar su calidad o su carácter. El término “potenciar” pretende significar la intensificación (sin producir un cambio en el tipo o calidad de la repelencia) de una o más propiedades de repelencia en una composición repelente de insectos o en un artículo repelente de insectos.

En una realización preferida, la composición repelente de insectos de esta invención también funciona como una composición de fragancia, ya que es capaz de proporcionar una fragancia o aroma agradable a la composición repelente de insectos o a un artículo repelente de insectos. Las dihidronepetalactonas son útiles en una composición o artículo repelente de insectos para potenciar, alterar o aumentar el aroma o fragancia global de la composición o artículo. Con respecto a la fragancia, los términos “alterar” y “modificar” en sus diversas formas se refieren a los medios para suministrar o conferir un carácter o nota de fragancia o aroma a sustancias que por lo demás son sosas, o para aumentar las características de aroma existentes cuando el aroma natural es deficiente en algún aspecto o para suplementar la impresión de aroma existente para modificar su calidad, carácter o aroma. El término “potenciar” pretende indicar la intensificación (sin producir un cambio en el tipo o calidad del aroma) de uno o más matices aromáticos y su impresión organoléptica de una fragancia, composición de perfume o uno o más artículos perfumados.

El término “composición de fragancia” se usa en la presente memoria para indicar una mezcla de compuestos orgánicos que incluyen, por ejemplo, alcoholes, aldehídos, cetonas, nitrilos, ésteres, lactonas, aceites esenciales naturales, aceites esenciales sintéticos y mercaptanos, que se mezclan de tal modo que los olores combinados de los componentes individuales producen una fragancia agradable o deseada. Dichas composiciones normalmente contienen: (1) la nota principal o el “buqué” o piedra angular de la composición; (2) modificadores que completan y acompañan a la nota principal; (3) fijadores que incluyen sustancias olorosas que confieren una nota particular al perfume a través de todas las etapas de evaporación y sustancias que retardan la evaporación; y (4) notas superiores que normalmente son sustancias de bajo punto de ebullición de olor fresco.

En composiciones de fragancias o aromas, el componente individual contribuirá con sus características olfativas particulares, pero el efecto global de la composición será la suma de cada uno de los efectos de cada ingrediente. Por tanto, las dihidronepetalactonas de esta invención o sus mezclas se pueden usar para alterar las características aromáticas de dichas composiciones, por ejemplo resaltando o moderando la reacción olfativa producida por otro ingrediente de la composición.

Las dihidronepetalactonas son conocidas en la bibliografía, por ejemplo como constituyentes menores de aceites esenciales de diversas plantas labiales del género *Nepeta* (Regnier, F.E. y col. *Phytochemistry* 6: 1281-1289 (1967);

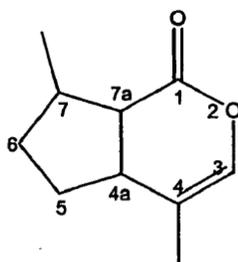
DePooter, H.L. y col. *Flavour and Fragrance Journal* 3: 155-159 (1988); Handjieva, N.V. y S.S. Popov J. *Essential Oil Res.* 8: 639-643 (1996)). Adicionalmente, se han identificado dihidronepetalactonas como constituyentes de las secreciones ofensivas de determinados insectos, que incluyen los escarabajos errantes (Jefson, M., y col. *J. Chem. Ecol.* 9: 159-180 (1983)) y las hormigas, específicamente la especie *Iridomyrmex* (Cavill, G.W.K. y D.V. Clark. *J. Insect Physiol.* 13: 131-135 (1967)). En las especies que poseen dihidronepetalactonas se ha propuesto que derivan biosintéticamente del monoterpeno iridoide *iridodial*.

La síntesis química de dihidronepetalactonas y sus compuestos monoterpenoides iridoideos relacionados ha sido descrita y se puede llevar a cabo de diferentes formas. Las siguientes referencias son útiles en relación con la síntesis:

- 1) Abelman, M.M. y col. *J. Am. Chem. Soc.* 104 (14): 4030-2 (1982).
- 2) Fleming, I. y N.K. Terrett. *Tetrahedron Lett.* 25 (44): 5103-5104 (1984); *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*: 2645-2650 (1998).
- 3) Lee, E. y C.H. Yoon. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 4: 479-81 (1994).
- 4) Nagata, H. y K. Ogasawara. *Tetrahedron Lett.* 40 (36): 6617-6620 (1999).
- 5) Nangia, A. y col. *Tetrahedron Lett.* 35 (22): 3755-8 (1994).
- 6) Tanimori, S. y M. Nakayama. *Agric. Biol. Chem.* 55 (4): 1181-1184 (1991).
- 7) Uyehara, T. y col. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2: 113-14 (1989); *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* 32: 441-6 (1990); *J. Org. Chem.* 57 (11): 3139-3145 (1992).
- 8) Wolinsky, J. y E.J. Eustace. *J. Org. Chem.* 37 (21): 3376-8 (1972).
- 9) Wolinsky, J. y D.L. Nelson. *Tetrahedron* 25 (17): 3767-74 (1969).

Un método preferido y conveniente para la síntesis de las mezclas de dihidronepetalactonas es mediante hidrogenación de nepetalactona. Catalizadores tales como óxido de platino y paladio soportado sobre carbonato de estroncio producen dihidronepetalactona con rendimientos del 24-90% (Regnier, F.E. y col. *Phytochemistry* 6: 1281-1289 (1967)). La nepetalactona es una sustancia conocida que puede obtenerse se forma conveniente en forma relativamente pura a partir de aceites esenciales aislados por diferentes medios de plantas del género *Nepeta* (hierbas gateras). El aislamiento de dichos aceites es bien conocido en la técnica, y los ejemplos de metodologías de extracción de aceites incluyen (aunque sin limitación) destilación con vapor, extracción con disolventes orgánicos, extracción con disolventes orgánicos asistida por microondas, extracción con fluidos supercríticos, extracción mecánica y enfleurage (extracción inicial fría con grasas seguida de una extracción con disolvente orgánico).

Es bien conocido que los aceites esenciales aislados de las diferentes especies *Nepeta* poseen diferentes proporciones de cada estereoisómero natural de nepetalactona (Regnier, F.E. y col. *Phytochemistry* 6: 1281-1289 (1967); DePooter, H.L., y col. *Flavour and Fragrance Journal* 3: 155-159 (1988); Handjieva, N. V. y S. S. Popov. *J. Essential Oil Res.* 8: 639-643 (1996)). Por tanto, a partir de aceite derivado de cualquier especie *Nepeta* que contenga una mezcla de nepetalactonas, se generará una mezcla de estereoisómeros de dihidronepetalactona mediante hidrogenación. Dentro de la cadena principal metilciclopentanoide de la nepetalactona hay cuatro centros quirales en los carbonos 4, 4a, 7 y 7a, tal como se muestra a continuación:



Por tanto, es evidente que tras hidrogenación son posibles un total de ocho pares de enantiómeros de dihidronepetalactona. De éstos, los estereoisómeros naturales descritos hasta el momento son las (9S)-dihidronepetalactonas. La sustancia repelente de acuerdo con la presente invención es el estereoisómero 1S-9S-5R-6R-dihidronepetalactona que puede derivarse de (7S)-nepetalactonas. Los compuestos conocidos comúnmente como *cis,trans*-nepetalactona, *cis,cis*-nepetalactona, *trans,cis*-nepetalactona y *trans,trans*-nepetalactona se ilustran en la Figura 1.

Tras completar la reacción de hidrogenación, la mezcla resultante de productos isómeros puede separarse mediante

un método convencional (por ejemplo, cromatografía líquida preparativa) para producir cada par de diastereómeros de dihidronepetalactona altamente purificado.

Además de la variación en el contenido de estereoisómeros de nepetalactona entre las diferentes especies *Nepeta*, también se sabe que existe una variación intraespecie. Las plantas de una especie dada pueden producir aceites con diferentes composiciones dependiendo de las condiciones de su crecimiento o de la etapa de crecimiento en la recolección. Adicionalmente, dentro de una especie individual, la *Nepeta racemosa*, se ha demostrado una variación en la composición del aceite independiente de las condiciones de cultivo o de la etapa de crecimiento en la recolección (Clark, L.J. y col. *The Plant Journal*, 11: 1387-1393 (1997)). Las plantas de una única especie que presentan diferentes composiciones de aceite se denominan quimiotipos, y se ha demostrado que en la *Nepeta racemosa* existen quimiotipos que presentan diferencias marcadas en la proporción de diferentes estereoisómeros de nepetalactona (Clark, L.J., y col., ver anterior). Por lo tanto, el proceso preferido para producir enantiómeros de dihidronepetalactona específicos sería la hidrogenación a partir de un aceite procedente de un quimiotipo de *Nepeta* que se sepa que contiene estereoisómeros de nepetalactona específicos.

El proceso preferido para producir la dihidronepetalactona usada en la presente invención, por tanto, es la hidrogenación de nepetalactonas procedentes de plantas con aceites de contenido de estereoisómeros de nepetalactonas definido, una estrategia industrialmente ventajosa en términos de costes de producción y su base biológica. Otros procesos se describen en la Solicitud de Publicación de Patente de EE.UU. N° 2003/0225290 A1.

La dihidronepetalactona usada en la presente invención posee propiedades únicas de repelencia de insectos y es particularmente efectiva contra un amplio espectro de plagas de insectos comunes, que incluyen insectos que pican, insectos nocivos y plagas domésticas.

Las composiciones repelentes de insectos de esta invención son eficaces contra una variedad de insectos que interfieren con la sociedad humana. Estos insectos incluyen una variedad de insectos que pican (por ejemplo, hormigas, abejas, moscas negras, garrapatas, pulgas, moscas de cabeza verde, mosquitos, moscas estables, avispas), insectos de la madera (por ejemplo, termitas), insectos nocivos (por ejemplo, moscas domésticas, cucarachas, piojos, piojos de la madera), y plagas domésticas (por ejemplo, escarabajos de la harina y la judía, ácaros del polvo, polillas, lepismas, gorgojos). En el caso de los mosquitos, que portan microbios patógenos, estas propiedades repelentes son efectivas adicionalmente para prevenir la infección con dichas enfermedades.

Una amplia variedad de compuestos poseen actividad repelente de insectos y/o actividad repelente de mosquitos, como se evidencia por: 1.) la diversidad de estructuras químicas documentadas por la USDA que contienen actividad repelente ("Chemicals Evaluated as Insecticides and Repellents at Orlando, Fla.", recopilado por W. V. King, Departamento de Agricultura de los EE.UU., Servicio de Investigación Agrícola, Agriculture Handbook N° 69); y 2.) la variedad de sustancias activas como repelentes de insectos presentes en formaciones repelentes de insectos (véase, por ejemplo, las Solicitudes de Patente Europeas 97.812 y 97.813, y los documentos U.S. 4.127.672, U.S. 4.756.905, U.S. 5.465.685, U.S. 5.489.433, U.S. 5.565.208, U.S. 5.672.337 y U.S. 5.716.602). En general, la actividad se da en alcoholes, amidas, ésteres, cetonas, ácidos, lactonas y lactamas; y en cierto modo, la actividad de repelencia parece depender de las propiedades físicas de dichos compuestos.

Una propiedad que es importante para la repelencia de insectos global es la actividad superficial, ya que la mayoría (si no todos) los repelentes contienen regiones polares y no polares en su estructura. Una segunda propiedad es la volatilidad. Los repelentes de insectos forman una clase poco usual de compuestos en los que la evaporación del ingrediente activo desde la superficie cutánea del hospedante o desde el artículo repelente de insectos es necesaria para su eficacia, determinada a través de la protección del hospedante frente a las picaduras de insecto o de la protección del artículo frente al daño de insectos. En el caso de un repelente de insectos tóxico, se necesita una concentración mínima dada de repelente en el espacio aéreo directamente por encima de la superficie cutánea del hospedante con el objetivo de repeler los insectos, y dicha concentración es una medida de la potencia del repelente. Sin embargo, la tasa de evaporación también se ve afectada por la tasa de absorción cutánea —en la mayoría de los casos, la penetración en el interior y a través de la piel es un modo no deseado de pérdida de compuesto de la superficie de la piel. Deben realizarse consideraciones similares para los artículos repelentes de insectos, relativas a la concentración mínima de repelente requerida en el espacio aéreo tridimensional que rodea al propio artículo.

Los investigadores que buscan equilibrar dichas propiedades de evaporación (y opcionalmente penetración) disponen de una serie de estrategias. En primer lugar, es posible encontrar un único ingrediente activo que tenga el equilibrio correcto de propiedades físicas. Alternativamente, el ingrediente activo podría formularse con polímeros e ingredientes inertes añadidos al ingrediente activo para el propósito de modificar la persistencia del ingrediente activo sobre la superficie de la piel del hospedante o dentro del artículo repelente de insectos. Sin embargo, la adición de ingredientes inertes al ingrediente activo limita el número de moléculas de ingrediente activo sobre la superficie de la película o artículo repelente. Puesto para que una molécula se evapore debe estar sobre la superficie, la velocidad de evaporación se ve frenada. Esto conlleva la consecuencia negativa de diluir la concentración de ingrediente activo que puede aplicarse a la superficie cutánea del hospedante o que está presente sobre la superficie de un artículo repelente de insectos. Esto, a su vez, reduce la potencia global de una formulación que contenga ingredientes inertes. En una tercera alternativa, el ingrediente activo puede estar contenido en

microcápsulas para controlar la velocidad de pérdida desde la superficie cutánea del hospedante o desde el artículo repelente de insectos. Finalmente, otra técnica para limitar la velocidad de evaporación de ingrediente activo es sintetizar una molécula precursora, que se desintegra lentamente sobre la superficie de la piel o del artículo repelente de insectos para liberar el ingrediente activo.

5 Por ejemplo, la liberación del ingrediente activo puede ser, por ejemplo, mediante encapsulación sub-micrónica, en donde el ingrediente activo se encapsula (se rodea) dentro de una proteína de nutrición de la piel del mismo modo que el aire es capturado dentro de un globo. La proteína se puede usar, por ejemplo, a una concentración del 20%. Una aplicación de repelente contiene muchas de estas cápsulas de proteína que son suspendidas en una loción de base acuosa, o en agua para aplicación por pulverización. Tras entrar en contacto con la piel, las cápsulas de proteína comienzan a desmoronarse liberando la dihidronepetalactona encapsulada. El proceso continúa según cada cápsula microscópica se va agotando y es reemplazada en sucesión por una nueva cápsula que entra en contacto con la piel y libera su ingrediente activo. El proceso puede durar hasta 24 horas para una aplicación. Debido a que la adherencia de la proteína con la piel es tan efectiva, estas fórmulas son muy resistentes a transpiración (sudoración) y al agua. Cuando se aplican, son secas y confortables sin apariencia grasienta. Este sistema da como resultado una protección muy eficaz, pero solo es efectivo cuando se usa sobre la piel ya que la ropa no tiene la capacidad de liberar las proteínas. Un sistema alternativo usa un polímero para retener al repelente, lo que frena la evaporación prematura dejando más dihidronepetalactona disponible para una evaporación posterior. Este sistema a menudo puede incrementar el alcance de eficacia de un repelente en un 25% a 50% sobre comparables productos no encapsulados, pero a menudo da sensación de grasa debido a la presencia del polímero. En otra alternativa, se usa una sinergia para mantener la estimulación de la evaporación de la dihidronepetalactona en la composición.

Independientemente de la estrategia particular aplicada al control de la volatilidad de un repelente de insectos, cada repelente debe tener una velocidad de evaporación efectiva mínima (MEER, del inglés "minimum effective evaporation rate") desde la superficie de la piel o del artículo repelente de insectos para mantener la concentración mínima necesaria de repelente en el espacio de aire directamente por encima de la superficie de piel/artículo para obtener una repelencia de insectos efectiva. Una velocidad de evaporación superior a la velocidad de evaporación efectiva mínima (MEER) da como resultado un patrón de pérdida significativo y no deseable. El asunto se complica aún más, sin embargo, ya que la MEER cambiará en función de las condiciones de campo. Tanto la avidez o la tendencia a picar de un insecto como la concentración de insectos en el entorno del hospedante deben ser consideradas. Por ejemplo, al aumentar la avidez de los mosquitos se requerirá una mayor MEER. En un entorno que tenga una baja concentración de mosquitos en donde dichos mosquitos no estén hambrientos, la MEER podría bajar hasta 2, o más comúnmente 5 ó 6. Por el contrario, en un entorno que tenga una elevada concentración de mosquitos hambrientos, la MEER podría subir hasta 12-15. En la presente invención se prefieren composiciones de insectos en las que la velocidad de evaporación desde la superficie cutánea es al menos igual a una velocidad de evaporación efectiva mínima en un periodo de tiempo, en donde un periodo de tiempo preferido es de aproximadamente 5 horas.

En la presente invención se puede usar una variedad de vehículos o diluyentes para la dihidronepetalactona descrita anteriormente. El vehículo permite ajustar la formulación a una concentración efectiva de moléculas de repelente. Cuando se formula un repelente de insectos tópico, preferiblemente, las moléculas de repelente se mezclan en un vehículo dermatológicamente aceptable. El vehículo puede proporcionar además repelencia al agua, prevenir la irritación de la piel y/o hidratar y acondicionar la piel. Los factores a considerar cuando se selecciona un(os) vehículo(s) para cualquier formulación de repelente de insectos incluyen la disponibilidad comercial, el coste, la repelencia, la velocidad de evaporación, el olor y la estabilidad. Algunos vehículos pueden presentar por sí mismos propiedades repelentes.

45 Para la presente invención, la selección específica de vehículo, si lo hay, que se va a utilizar para lograr la mezcla íntima deseada con el producto final puede ser cualquier vehículo usado convencionalmente en formulaciones de repelentes de insectos. Además, el vehículo debería ser preferiblemente uno que no sea dañino para el medioambiente. Por consiguiente, el vehículo puede ser cualquiera de una variedad de vehículos o formulaciones de vehículos líquidos, sólidos o semi-sólidos, orgánicos o inorgánicos, disponibles comercialmente, que se pueden usar para formular productos repelentes de insectos. Por ejemplo, el vehículo puede incluir silicona, vaselina, lanolina o muchos otros componentes de vehículos bien conocidos.

Los ejemplos de vehículos líquidos orgánicos incluyen hidrocarburos alifáticos líquidos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, nonano, decano y sus análogos) e hidrocarburos aromáticos líquidos. Los ejemplos de otros hidrocarburos líquidos incluyen aceites producidos mediante la destilación de carbón y la destilación de varios tipos y grados de reservas petroquímicas, que incluyen aceites de queroseno que se obtienen mediante destilación fraccionada de petróleo. Otros aceites de petróleo incluyen los denominadas generalmente aceites de pulverización agrícola (por ejemplo, los llamados aceites de pulverización ligeros y medios, que consisten en fracciones medias de la destilación de petróleo y que son solamente ligeramente volátiles). Dichos aceites normalmente son altamente refinados y pueden contener sólo cantidades mínimas de compuestos insaturados. Además, dichos aceites generalmente son aceites parafínicos y por consiguiente puede ser emulsionados con agua y un emulgente, diluidos a concentraciones menores y usados como spray. De forma similar se pueden usar aceites de resina, obtenidos de la digestión con sulfatos de la pulpa de madera, como los aceites parafínicos. Otros vehículos líquidos orgánicos

pueden incluir hidrocarburos terpénicos y alcoholes terpénicos líquidos tales como el alfa-pineno, el dipenteno, el terpineol, y otros similares.

5 Otros vehículos incluyen silicona, vaselina, lanolina, hidrocarburos líquidos, aceites de pulverización agrícolas, aceites parafínicos, aceites de resina, hidrocarburos terpénicos y alcoholes terpénicos líquidos, alcoholes alifáticos y aromáticos, ésteres, aldehídos, cetonas, aceite mineral, alcoholes superiores, materiales sólidos orgánicos e inorgánicos finamente divididos.

Además de los hidrocarburos líquidos mencionados anteriormente, el vehículo puede contener agentes emulsionantes convencionales que pueden usarse para hacer que el compuesto de dihidronepetalactona se disperse, y se diluya, en agua para una aplicación de uso final.

10 Otros vehículos líquidos adicionales pueden incluir disolventes orgánicos tales como alcoholes, ésteres, aldehídos y cetonas alifáticos y aromáticos. Los alcoholes monohídricos alifáticos incluyen alcoholes metílico, etílico, normal-propílico, isopropílico, normal-butílico, sec-butílico y terc-butílico. Los alcoholes adecuados incluyen glicoles (tales como el etilenglicol y el propilenglicol) y pinacoles. Los alcoholes polihidroxílicos adecuados incluyen el glicerol, el arabitol, el eritritol, el sorbitol y otros similares. Finalmente, los alcoholes cíclicos adecuados incluyen alcoholes de ciclohexilo y ciclopentilo.

15 Los ésteres, aldehídos y cetonas aromáticos y alifáticos convencionales pueden usarse como vehículos, y ocasionalmente se usan en combinación con los alcoholes mencionados anteriormente. Otros vehículos líquidos adicionales incluyen productos petrolíferos de punto de ebullición relativamente alto tales como aceite mineral y alcoholes superiores (tal como alcohol cetílico). Adicionalmente, los denominados "estabilizantes" convencionales (por ejemplo, terc-butil sulfinil dimetil ditiocarbonato) pueden usarse en conjunción, o como componentes del

20 Los vehículos sólidos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen materiales sólidos orgánicos e inorgánicos finamente divididos. Los vehículos inorgánicos sólidos divididos finamente adecuados incluyen minerales silíceos tales como arcillas sintéticas y naturales, bentonita, atapulgita, tierra fuller, tierra de diatomeas, caolín, mica, talco, cuarzo finamente dividido, y otros similares, así como materiales silíceos preparados sintéticamente, tales como aerogeles de sílice y sílices precipitadas y fumantes. Los ejemplos de materiales orgánicos sólidos finamente divididos incluyen celulosa, serrín, polímeros orgánicos sintéticos, y otros similares. Los

25 ejemplos de vehículos semi-sólidos o coloidales incluyen sólidos céreos, geles (tales como vaselina), lanolina, y otros similares, y mezclas de sustancias líquidas y sólidas bien conocidas que pueden proporcionar productos vehículo semi-sólidos, para proporcionar una repelencia efectiva dentro del alcance de la presente invención.

30 Las composiciones repelentes de insectos de la presente invención que contienen la dihidronepetalactona también pueden contener adyuvantes conocidos en la técnica de las formulaciones de productos para el cuidado personal, tal como espesantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, conservantes, fragancias, antioxidantes, agentes

35 gelificantes, estabilizantes, tensioactivos, emolientes, agentes colorantes, aloe vera, ceras, otros potenciadores de la penetración y mezclas de los mismos, y agentes terapéutica y cosméticamente activos.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención también pueden contener otros adyuvantes tales como uno o más ingredientes terapéutica o cosméticamente activos. Los ejemplos de ingredientes terapéutica o cosméticamente activos útiles en las composiciones de la invención incluyen fungicidas, agentes de protección solar, agentes de bloqueo de la radiación solar, vitaminas, agentes bronceadores, extractos de plantas, agentes anti-inflamatorios, anti-oxidantes, agentes de captura de radicales, retinoides, ácidos alfa-hidroxi, emolientes, antisépticos, antibióticos, agentes antibacterianos o antihistaminas, y pueden estar presentes en una cantidad eficaz para lograr el resultado terapéutico o cosmético deseado.

40 Como es habitual en la técnica, la cantidad deseada de una composición repelente de insectos, que se va a añadir a un artículo dado susceptible a insectos que tiene propiedades de repelencia de insectos, se determina a través de la naturaleza del producto y otros factores. Dichos factores incluyendo tanto consideraciones económicas como de la naturaleza de otros ingredientes de la composición repelente de insectos, o del artículo repelente, sus cantidades y el efecto de repelencia deseado. En general, la composición de repelente debería contener cantidades suficientes de sustancia activa de repelente de insectos para que sea eficaz para repeler el insecto del hospedante durante un periodo de tiempo prolongado (preferiblemente, durante un periodo de tiempo de al menos varias horas).

45 La cantidad de dihidronepetalactona en una composición repelente de insectos de acuerdo con la presente invención generalmente no excederá de aproximadamente el 80% en peso en base al peso del producto final; sin embargo, se pueden utilizar cantidades superiores en determinadas aplicaciones y esta cantidad no es limitante. Más preferiblemente, una cantidad adecuada de la dihidronepetalactona será de al menos aproximadamente 0,001% en peso y preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% en peso; y más

50 preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20 % en peso, en base al peso de la composición o artículo. Las composiciones específicas dependerán del uso pretendido.

Las composiciones de repelente de dihidronepetalactona de la presente invención se pueden formular sin un vehículo y ser efectivas. Más habitualmente, sin embargo, la composición repelente de insectos incluirá un vehículo

y contendrá aproximadamente 0,001%-50% en peso de los compuestos descritos, y dicho compuesto se encuentra normalmente mezclado íntimamente con el vehículo para conducir la sustancia activa a la posición en la que repela plagas de insectos comunes, tales como insectos que pican, insectos de la madera, insectos nocivos, plagas domésticas, y similares.

- 5 Las composiciones de la invención pueden formularse y empaquetarse de tal modo que suministren el producto en una variedad de formas que incluyen como una disolución, suspensión, crema, ungüento, gel, película o espray, dependiendo del método de uso preferido. El vehículo puede ser una composición de aerosol adaptada para dispersar la dihidronepetalactona en la atmósfera por medio de un gas comprimido.

10 En algunos casos, las composiciones repelentes de dihidronepetalactonas de la presente invención se pueden formular con al menos otro repelente de insectos que no sea una dihidronepetalactona para crear una composición repelente de insectos potenciada (véase, por ejemplo, el documento U.S. 4.869.896). En este caso, el efecto de la dihidronepetalactona y el al menos un repelente de insectos adicional produce un resultado sustancialmente en exceso sobre lo que podría esperarse o predecirse de manera razonable a partir del efecto conocido de los componentes tanto individualmente como sumados. Los ejemplos de otros compuestos repelentes de insectos que pueden usarse en una composición repelente de insectos potenciada con dihidronepetalactonas incluyen, aunque sin limitación: bencilo; benzoato de bencilo; 2,3,4,5-bis(butil-2-eno) tetrahidrofurfural (MGK Repelente 11); butoxipolipropilén glicol; N-butilacetanilida; normal-butil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-1,4-pirona-2-carboxilato (Indalona); adipato de dibutilo; ftalato de dibutilo; succinato de di-normal-butilo (Tabatrex); N,N-dietil-meta-toluamida (DEET); dimetil carbato (*endo,endo*)-dimetil-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboxilato; ftalato de dimetilo; 2-etil-2-butil-1,3-propanodiol; 2-etil-1,3-hexanodiol (Rutgers 612); di-normal-propil isocincomeronato (MGK Repelente 326); 2-fenilciclohexanol; normal-propil N,N-dietilsuccinamato; 2-(2-hidroximetil)-1-metilpropil-éster de ácido 1-piperidincarboxílico (Bayrepel) y p-mentano-3,8-diol. Lo preferido es una composición repelente de insectos potenciada que comprende dihidronepetalactonas (o una mezcla de las mismas) y DEET, Bayrepel o p-mentano-3,8-diol. Lo más preferido es una composición repelente de insectos potenciada que comprende dihidronepetalactonas (o una mezcla de las mismas) y otras moléculas repelentes naturales como el p-mentano-3,8-diol.

15 Las propiedades deseables de un artículo repelente de insectos tóxico incluyen una baja toxicidad, resistencia a pérdida por inmersión en agua o sudoración, un bajo o nulo olor, o al menos un olor agradable, facilidad de aplicación y formación rápida de una película superficial seca no grasienta sobre la piel de hospedante. Con el objetivo de obtener estas propiedades, la formulación para un artículo repelente de insectos tóxico debería permitir que los animales infestados con insectos (por ejemplo, perros con pulgas, aves de corral con piojos, vacas con garrapatas, y humanos) sean tratados con una composición repelente de insectos de la presente invención poniendo en contacto la piel, pelo o plumas de dicho animal con una cantidad efectiva del artículo repelente para repeler el insecto del animal hospedante. Por tanto, la dispersión del artículo en el aire o la dispersión de la composición como una neblina líquida o un polvo fino permitirá que la composición repelente caiga sobre las superficies del hospedante deseadas. Asimismo, esparcir directamente el artículo repelente líquido/semi-sólido/sólido sobre el hospedante es un método efectivo para poner en contacto la superficie del hospedante con una cantidad efectiva de la composición repelente.

20 Las composiciones de la presente invención pueden incorporarse en, por ejemplo, colonias, lociones, esprays, cremas, geles, ungüentos, geles de baño y ducha, productos de espuma (por ejemplo, espumas de afeitar), maquillaje, desodorantes, champú, lacas de pelo/acondicionadores de pelo, y composiciones jabonosas personales (por ejemplo, jabones de mano y jabones de baño/ducha).

25 Las composiciones de la invención también pueden usarse en una variedad de artículos que son susceptibles de atacar a insectos. Los artículos típicos que pueden mejorarse mediante el uso de composiciones de la invención incluyen, aunque sin limitación: ambientadores de aire, velas, otros artículos con olor, fibras, sábanas, trapos [por ejemplo, para ropas, redes (mosquiteras), y otros tejidos], papel, pintura, tinta, arcilla, madera, muebles (por ejemplo, para patios y porches), alfombras, bienes sanitarios, plásticos, polímeros, y otros similares.

30 Las composiciones de dihidronepetalactona de esta invención pueden mezclarse con polímeros, que también pueden implicar un sistema de liberación controlada. Los polímeros compatibles pueden ser biodegradables o no. Los ejemplos de polímeros son el polietileno de alta densidad o el polietileno de baja densidad, los poliuretanos termoplásticos biodegradables, los polímeros de etileno biodegradables y los poli-homopolímeros (épsilon caprolactama) y composiciones que contienen lo mismo que se describe en los documentos U.S. 4.496.467, U.S. 4.469.613 y U.S. 4.548.764.

La dihidronepetalactona es particularmente ventajosa para uso como material repelente en preparaciones de la presente invención por una variedad de razones.

- 55 En primer lugar, el compuesto es económico de producir, una importante consideración de consumidor cuando se selecciona un repelente efectivo. Muchos productos repelentes disponibles comercialmente solo son efectivos en forma relativamente concentrada, que incluye hasta un 5-30% (o más) de repelente en un vehículo, en base al peso total. La patente U.S. 4.416.881 a nombre de McGovern y col., por ejemplo, describe concentraciones de repelente de 6,25-25% de repelente en un vehículo.

En segundo lugar, el compuesto es un compuesto natural conocido, con lo que se evitan las preocupaciones que surgen frente a productos químicos sintéticos tales como la DEET como ingrediente activo primario en composiciones repelentes.

5 Finalmente, además de sus propiedades repelentes naturales, las composiciones también poseen una fragancia única y agradable. Las notas de la fragancia de compuesto sujeto lo hacen útil para conferir, alterar, aumentar o potenciar el componente olfativo general de una composición o artículo repelente, por ejemplo, utilizando o moderando la contribución a la reacción olfativa de uno o más ingredientes adicionales de la composición. Específicamente, la dihidronepetalactona puede utilizarse para enmascarar o para modificar la contribución de olor de otros ingredientes de la formulación de la composición o artículo repelente final, y/o para potenciar el atractivo para el consumidor de un producto confiriéndole un perfume o aroma característico. Es de esperar que la fragancia agradable de la dihidronepetalactona posea un atractivo muy superior para los consumidores que otros compuestos repelentes de insectos, particularmente que la DEET.

Las dihidronepetalactonas y sus usos también se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2003/0191047 A1.

15 Ejemplos

Debe entenderse que los siguientes ejemplos se proporcionan solo a modo de ilustración. La notación usada a continuación de p/v se refiere al peso del ingrediente activo en gramos en 100 mL de disolución.

20 El significado de las abreviaturas es el siguiente: "h" significa hora(s), "min" significa minuto(s), "sec" significa segundo(s), "d" significa día(s), "mL" significa mililitros, "L" significa litros, "m/z" significa relación de masa (m) a carga (z), "ppm" significa partes por millón, "mol%" significa porcentaje expresado en base molar, "Hz" significa Hertzios (1/sec), y "psig" significa libras por pulgada cuadrada.

Ejemplo 1

Preparación de nepetalactonas mediante destilación fraccionada con vapor de aceite de *Nepeta cataria*

25 Se obtuvo una muestra de aceite de hierba gatera disponible comercialmente, preparado mediante destilación con vapor de un material herbáceo de la hierba gatera *Nepeta cataria* (Berjé, Bloomfield, NJ, EE.UU.). La cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas (GC-MS) de este aceite indicó que los constituyentes principales eran estereoisómeros de nepetalactona (datos no mostrados).

30 La fracción de nepetalactonas se purificó adicionalmente mediante destilación fraccionada de dicho aceite. La Figura 2A presenta el cromatograma de ion total de GC-MS de la fracción enriquecida en nepetalactona preparada mediante destilación fraccional de la muestra comercial de aceite esencial de *Nepeta cataria*. Las condiciones empleadas fueron: columna HP5-MS, 25m x 0,2mm; horno 120°C, 2 min, 15°C/min, 210°C, 5 min; He a 1 mL/min. Los picos con m/z 166 son nepetalactonas). Los picos sin etiqueta corresponden a contaminantes sesquiterpenoides menores. En la Figura 3A se muestra el espectro de masas del pico principal (6,03 min, nepetalactona) de la Figura 2A. También se llevaron a cabo análisis de RMN de ¹H y ¹³C del aceite y del material purificado, y se presentan los datos de ¹³C (Figura 4). Se compararon los desplazamientos químicos de ¹³C correspondientes a los cuatro posibles estereoisómeros documentados en bibliografía con los espectros obtenidos para la muestra. Se detectaron tres estereoisómeros y se cuantificaron las cantidades en base a la región de carbonilo alrededor de 170 ppm. Los desplazamientos químicos, tanto para el aceite original como para el material enriquecido, se proporcionan en la Tabla 1. Se identifica cada átomo de carbono de la nepetalactona, tal como se muestra en la Figura 4.

40

Tabla 1

Desplazamientos químicos de ^{13}C y valores de % molar de estereoisómeros de nepetalactona presentes en la muestra comercial de aceite esencial de planta gatera (<i>Nepeta cataria</i>) y en la fracción purificada mediante destilación con vapor.						
ÁTOMO	ACEITE ESENCIAL			FRACCIÓN 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>
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (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
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
Mol %	80,20 %	17,70 %	2,10 %	84,50 %	14,30 %	1,20 %

- Este análisis indicó que en el aceite habían presentes nepetalactonas en las siguientes proporciones: 80,2 mol% *cis,trans*-nepetalactona, 17,7 mol% *trans,cis*-nepetalactona y 2,1 mol% *cis,cis*-nepetalactona. Los datos indicaron que las proporciones de nepetalactonas en el material purificado fueron del 84,5 mol% de *cis,trans*-nepetalactona, 14,3 mol% *trans,cis*-nepetalactona y 1,2 mol% *cis,cis*-nepetalactona. El análisis de GC-MS de dicha fracción purificada indicó que consistía predominantemente en dichas nepetalactonas (*m/z* 166), acompañadas de cantidades traza de los sesquiterpenoides cariofileno y humuleno (datos no mostrados).

Ejemplo de Referencia A

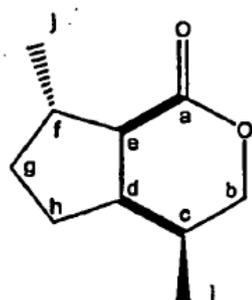
Preparación de dihidronepetalactonas

- 10 Se disolvieron 107 g de la fracción de nepetalactona destilada de aceite de hierba gatera preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 en etanol (200 mL) y se llevó a una botella Fisher-Porter con 12,7 g de 2%Pd/SrCO₃ (Aldrich 41.461-1). El tubo se evacuó y se rellenó con H₂ dos veces, a continuación se cargó con H₂ a 30 psig (308 kPa). Tras 48 h de agitación a temperatura ambiente, el tubo se venteó y el contenido se filtró sobre Celite para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a vacío, dando lugar a un aceite transparente.
- 15 Se realizó un análisis de GC-MS (columna HP5-MS, 25 m x 0,2 mm; Horno 120°C, 2 min, 15°C/min, 210°C, 5 min; He a 1 mL/min) sobre este material. El cromatograma de ion total se presenta en la Figura 2B. Este análisis indicó que el principal componente (65,43% del área; tiempo de retención 7,08 min) representó un isómero de dihidronepetalactona, con *m/z* 168; el espectro de masas de este componente se presenta en la Figura 3B. Este espectro contiene un ion con *m/z* 113, diagnóstico de dihidronepetalactonas (Jefson, M. y col., *J. Chemical Ecology* 9: 159-180 (1983)). También se observaron en el cromatograma cinco picos adicionales, que representan el resto de diastereómeros de dihidronepetalactona que podrían derivarse de las tres nepetalactonas presentes en el material de partida. Estos aparecen a un tiempo de retención de 5,41 min, 6,8 % de área, *m/z* 168; tiempo de retención de 5,93 min, área 1,2 %, *m/z* 168; tiempo de retención 6,52 min, 4,88 %, masa 168; tiempo de retención 6,76 min, 13,8 % de área, *m/z* 168 y tiempo de retención 7,13 min, 1,25 % de área, *m/z* 168. No se detectaron nepetalactonas

residuales mediante GC-MS.

También se llevaron a cabo análisis de RMN de ^1H , ^{13}C y una serie de análisis bidimensionales. La región del carbonilo del espectro de RMN de ^{13}C (Figura %) mostró al menos cinco sistemas de espín, uno de ellos en cantidades mayores que los otros cuatro (aprox. 75%). Se detectó muy poca nepetalactona residual.

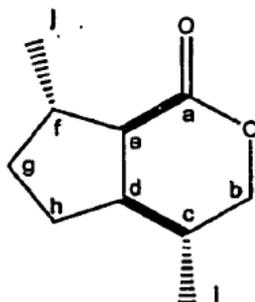
- 5 En base al análisis de las constantes de acoplamiento y de las intensidades de los diferentes picos cruzados NOE observados, se determinó que la esteoquímica del componente principal del material era la de la dihidronepetalactona de Fórmula 2, (9*S*,5*S*,1*R*,6*R*)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona).



Fórmula 2

- 10 La distancia entre el grupo metilo (i) y el protón (d) es mayor que la distancia entre el grupo metilo (j) y el protón (e), una observación consistente con la configuración esteoquímica *cis-trans*.

El estereoisómero isodihidronepetalactona (9*S*,5*R*,1*R*,6*R*)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona (Fórmula 3) fue identificado de forma similar mediante desplazamientos químicos de ^{13}C y está presente en un 3,6%.



Fórmula 3

- 15 Por tanto, los datos de GC-MS y RMN indican que la hidrogenación de la mezcla de estereoisómeros de nepetalactona dieron lugar a los correspondientes diastereómeros de dihidronepetalactona, como era de esperar. El par de diastereómeros (Fórmula 2 y Fórmula 3) derivados de *cis,trans*-nepetalactona (84,5 mol% del material de partida) fueron las dihidronepetalactonas predominantes, al 78,6% de la mezcla después de hidrogenación.

- 20 Ejemplo de Referencia b

Ensayo de repelencia de una mezcla de dihidronepetalactonas

La mezcla de dihidronepetalactonas preparada de acuerdo con el Ejemplo de Referencia A fue evaluada para determinar sus efectos repelentes contra mosquitos hembra *Aedes aegypti*. Estos ensayos se llevaron a cabo bajo contrato con Insect Control & Research, Inc. (Baltimore, MD).

- 25 Se introdujeron aproximadamente 250 mosquitos hembra *Aedes aegypti* en una cámara que contenía 5 pocillos, cubiertos con una membrana Baudruche. Los pocillos fueron rellenados con sangre bovina, que contenía citrato sódico (para prevenir la coagulación) y ATP (72 mg de sal disódica de ATP por 26 mL de sangre), y se calentó a 37°C. Se aplicó a cada membrana un volumen de 25 μL de alcohol isopropílico, que contenía productos químicos repelentes putativos (Tabla 2).

- 30 Tabla 2

Diseño experimental aplicado a la evaluación de la repelencia

Propósito	Compuesto	Concentración
Control no tratado	Alcohol isopropílico	100%
Control positivo	Alcohol isopropílico con DEET	1,0% (p/v)
Muestras experimentales	Alcohol isopropílico con dihidronepetalactona	1,0% (p/v)
		2,5% (p/v)
		5,0% (p/v)

Después de 5 minutos, se añadieron mosquitos hembra de 4 días de edad a la cámara. Se registró el número de mosquitos que probaban las membranas para cada tratamiento a intervalos de 2 minutos a lo largo de 20 minutos. Todos los datos presentados son de tres réplicas de experimentos.

- 5 La Tabla 3 presenta el efecto de la concentración de dihidronepetalactona con respecto a la cantidad de tiempo transcurrido antes de que los mosquitos hembra *A. aegypti* entraran en contacto por primera vez con cada membrana.

Tabla 3

Efecto de la concentración de dihidronepetalactona sobre el tiempo medio para el “primer contacto”

Concentración de repelente	Tiempo medio (min)
Alcohol isopropílico (control no tratado)	4,6
1% DEET (control positivo)	12
1% DHN	8
2,5% DHN	9,3
5% DHN	18

- 10 Los mosquitos comenzaron a aterrizar sobre el pocillo de control no tratado a los 4,6 minutos. Se observó que la dihidronepetalactona a una concentración del 5% previno el “primer contacto” de los mosquitos durante aproximadamente 18 minutos, comparado con los 12 minutos para la DEET (a 1% p/v). Se observó que concentraciones menores de dihidronepetalactona (1% y 2,5% p/v) inhibían el primer contacto durante un promedio de 8 y 9,3 minutos, respectivamente.

- 15 Se analizó con el tiempo la distribución de la densidad de aterrizajes de *A. aegypti* hembras sobre las membranas tratadas con dihidronepetalactonas, tal como se muestra gráficamente en la Figura 6. Se observó que la dihidronepetalactona a un 5% de concentración casi eliminaba los aterrizajes de mosquitos durante 20 minutos, mientras que la DEET (1% p/v) permitió que 2 mosquitos aterrizaran en este experimento. De nuevo, se observó que concentraciones menores de dihidronepetalactona (1% y 2,5% p/v) exhibían repelencia (en comparación con el control no tratado), pero a menores niveles que el control positivo (DEET a 1% p/v).

- 20 Se determinó el número total de aterrizajes permitido sobre cada membrana durante el curso de los experimentos, y los resultados se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4

Número de aterrizajes permitidos según la concentración de repelente

Concentración de repelente	Número medio de aterrizajes
Alcohol isopropílico (control no tratado)	58,99
1% DEET (control positivo)	4,66
1% DHN	14

2,5% DHN	6,33
5% DHN	0,33

Nuevamente, los datos muestran que a todas las concentraciones evaluadas la dihidronepetalactona fue repelente, aunque se observó una repelencia significativamente incrementada con respecto a 1% de DEET sólo a 5% (p/v).

5 Acumulados, estos datos demuestran que a las tres concentraciones evaluadas el tratamiento con la dihidronepetalactona redujo significativamente el contacto con las membranas en el curso del experimento (20 min) en comparación con el tratamiento de alcohol isopropílico. A concentraciones de 2,5% y 5,0%, las dihidronepetalactonas presentaron eficacia como repelente de mosquitos para todo el periodo de observación. También se dio una relación directa entre la concentración de dihidronepetalactona y el tiempo transcurrido para que el primer mosquito aterrizara y comenzara a entrar en contacto con la membrana. En general los datos indican que la mezcla de dihidronepetalactonas empleadas en estos experimentos fue un repelente efectivo, aunque se observó
10 una repelencia equivalente a la DEET sólo para las concentraciones más altas.

Ejemplo 2

Preparación de dihidronepetalactonas a partir de *trans,cis*-nepetalactona

Se ha demostrado que la *trans,cis*-nepetalactona (4aS, 7S, 7aS- ó *E,Z*-nepetalactona), es más efectiva que la *cis,trans*-(*Z,E*)-nepetalactona o el aceite de esencia de hierba gatera sin fraccionar para repeler a la cucaracha alemana (Peterson, C.J. y col. (2002) *Household and Structural Insects*, 95 (2), 377-380). Por consiguiente, determinamos purificar *trans,cis*-nepetalactona para hidrogenación a las correspondientes dihidronepetalactonas y evaluación de repelencia de dichos derivados. Se cultivaron una serie de plantas a partir de semillas de la planta gatera *Nepeta racemosa* (Chiltern Seeds, Cumbria, R.U.). Se sumergieron pares de hojas extraídas de plantas individuales en acetato de etilo y después de 2h se eliminó el disolvente y los extractos se analizaron mediante
20 cromatografía de gases. De este modo las plantas que producen preponderantemente *trans,cis*-nepetalactona en sus aceites fueron identificadas (Clark, L.J. y col. (1997) *The Plant Journal*, 11: 1387-1393), y cultivadas hasta madurez. El material de las hojas de estas plantas fue recolectado, secado por congelación, extraído en acetato de etilo, y los extractos se concentraron. Se purificó la nepetalactona a partir del extracto concentrado mediante cromatografía de gel de sílice en hexano/acetato de etilo (9:1) seguido de cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice usando la misma mezcla de disolventes. Tras eliminar el disolvente y re-disolver en hexano, se cristalizó la *trans,cis*-nepetalactona sobre hielo seco. El análisis de GC-MS y RMN (^1H y ^{13}C) confirmó la identidad del material cristalino como *trans,cis*-nepetalactona. Los desplazamientos químicos de ^{13}C , comparados con los desplazamientos químicos de la Tabla 1, se muestran en la Tabla 5.
25

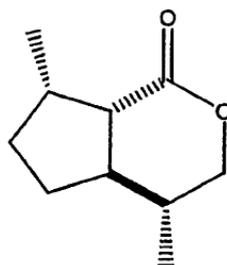
Tabla 5

30 Desplazamientos químicos de ^{13}C de la muestra de nepetalactona preparada en el Ejemplo 2, comparados con los desplazamientos químicos de *trans,cis*-nepetalactona (de la Tabla 1)

Átomo	<i>trans,cis</i> -nepetalactona	Muestra
	δ (ppm)	δ (ppm)
a	170,1	170,3
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

La hidrogenación de la *trans,cis*-nepetalactona así preparada se llevó a cabo en etanol usando el catalizador

ESCAT#142 (Englehart) a 50°C durante 4h. Los análisis de GC-MS y RMN (^1H y ^{13}C) confirmaron que la *trans,cis*-nepetalactona se había convertido cuantitativamente en los correspondientes estereoisómeros de dihidronepetalactona, con uno de ellos en un exceso significativo. Análisis de RMN del diastereómero principal: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (d, 3H, $J = 6,28$ Hz), 0,98 (d, 3H, $J = 6,94$ Hz), 1,24 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,12 (dd, 1H, $J = 6,86$ y $13,2$ Hz), 2,51 (m, 1H), 3,78 (tr, 1 H, $J = 11,1$ Hz), 4,33 (dd, 1 H, $J = 5,73$ y $11,32$ Hz); RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3): δ 15,43; 18,09; 27,95; 30,81; 31,58; 35,70; 42,51; 51,40; 76,18; 172,03. El espectro de RMN de ^{13}C indicó que este diastereómero principal constituyó aprox. El 93,7% de la preparación. En base al acoplamiento observado entre el metileno y el oxígeno de la lactona, el grupo metilo que porta el carbono metino estereogénico, el propio grupo metilo y el metino de enlace, se concluye que el diastereómero es muy probablemente la (1*S*,9*S*,5*R*,6*R*)-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona de fórmula 4.



Fórmula 4

Las magnitudes de los acoplamientos observados son consistentes con los ángulos dihedrales entre los protones de átomos de carbono vecinales en la estructura anterior, según la ecuación de Karplus (ref. Spectrophotometric Identification of Organic Compounds, 4ª edición, Robert M. Silverstein, G. Clayton Bassler y Terence C. Morill, 1981, páginas 208-210).

Ejemplo 3

Ensayo de repelencia de dihidronepetalactonas preparadas por hidrogenación de *trans,cis*-nepetalactona

La dihidronepetalactona preparada según el Ejemplo 2, que consiste predominantemente en 1*S*,9*S*,5*R*,6*R*-5,9-dimetil-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ona (Fórmula 4), fue evaluada para determinar su repelencia frente a mosquitos *Aedes aegypti* básicamente como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia B. El diseño experimental se resume en la Tabla 6, y todos los datos presentados proceden de cinco réplicas de experimentos.

Tabla 6

Diseño experimental aplicado para la evaluación de la repelencia

Propósito	Compuesto	Concentración
Control no tratado	Alcohol isopropílico	100%
Control positivo	Alcohol isopropílico con DEET	1,0% (p/v)
Muestras experimentales	Alcohol isopropílico con dihidronepetalactona	1,0% (p/v)
		0,5% (p/v)
		0,2% (p/v)

La Tabla 7 presenta el efecto de la concentración de dihidronepetalactona con respecto a la cantidad de tiempo necesario antes de que los mosquitos *A. aegyptii* hembra entraran en contacto por primera vez con cada membrana.

Tabla 7

Efecto de la concentración de dihidronepetalactona sobre el tiempo medio para el "primer contacto"

Concentración de repelente	Tiempo medio (min)
Alcohol isopropílico (control no tratado)	8,0

1% DEET (control positivo)	14,8
1% DHN	16,0
0,5% DHN	10,4
0,2% DHN	8,4

5 Se observó que la dihidronepetalactona a una concentración del 1% previno el “primer contacto” de los mosquitos durante aproximadamente 16 minutos, marginalmente mejor (aunque estadísticamente indistinguible) la DEET a la misma concentración, con la que el tiempo medio para el primer contacto fue de 14,8 min. Se observó que concentraciones menores de dihidronepetalactona (0,5% y 0,2% p/v) inhibían el primer contacto durante un promedio de 10,4 y 8,4 minutos, respectivamente.

10 Se analizó la distribución de la densidad de aterrizajes de *A. aegypti* hembras con el tiempo sobre las membranas tratadas con dihidronepetalactona. Se observó que la dihidronepetalactona a un 1% de concentración eliminaba completamente los aterrizajes de mosquitos durante 10 minutos, mientras que la DEET (1% p/v) permitió que los mosquitos aterrizaran a los 8 minutos. De nuevo, se observó que concentraciones menores de dihidronepetalactona (0,5% y 0,2% p/v) exhibían repelencia (en comparación con el control no tratado), pero a menores niveles que el control positivo (DEET a 1% p/v).

Se determinó el número total de aterrizajes permitido sobre cada membrana durante el curso de los experimentos, y los resultados se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8

15 Número de aterrizajes permitidos según el repelente y la concentración de repelente durante periodos de observación de 2 minutos

Concentración de repelente	Número medio de aterrizajes
Alcohol isopropílico (control no tratado)	18,17
1% DEET (control positivo)	4,8
1% DHN	4,0
0,5% DHN	16,2
0,2% DHN	23,2

Nuevamente, estos datos indican que la dihidronepetalactona al 1% exhibe una actividad de repelencia equivalente a la DEET al 1%.

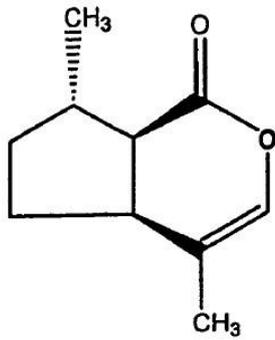
20 Acumulados, estos datos muestran que a las tres concentraciones evaluadas el tratamiento con la dihidronepetalactona reduce significativamente el contacto de mosquitos con la membrana en el transcurso del experimento (20 min) en comparación con el tratamiento con alcohol isopropílico. A todas las concentraciones evaluadas, la dihidronepetalactona presentó una eficacia como repelente de mosquitos para todo el periodo de observación. También se observó una relación entre la concentración de dihidronepetalactona y el tiempo transcurrido para que el primer mosquito aterrizara y comenzara a “sondear” la membrana. En general, los datos
25 indican que la dihidronepetalactona derivada de la hidrogenación de *trans,cis*-nepetalactona es un repelente efectivo, y equivalente a la DEET en eficacia en estos ensayos.

REIVINDICACIONES

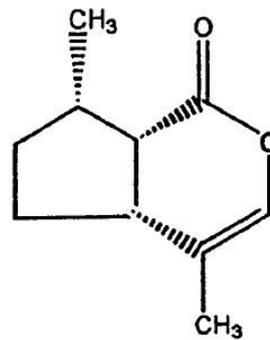
- 1.-** Una composición repelente de insectos que comprende el estereoisómero de dihidronepetalactona 1S,9S,5R,6R-5,9-dimetil-3-oxabicyclo-[4.3.0]-nonan-2-ona, junto con uno o más adyuvantes, un vehículo y un compuesto repelente de insectos que no sea una dihidronepetalactona.
- 5 **2.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el vehículo comprende una composición de aerosol adaptada para dispersar el estereoisómero de dihidronepetalactona en la atmósfera por medio de un gas comprimido.
- 3.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el estereoisómero de dihidronepetalactona está encapsulado dentro de una proteína hidratante de la piel o está atrapada con un polímero.
- 10 **4.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el estereoisómero de dihidronepetalactona está presente en una cantidad entre 0,001% y 80% en peso del peso total de la composición.
- 5.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 4, en la que el estereoisómero de dihidronepetalactona está presente en una cantidad entre 0,01% y 20% en peso del peso total de la composición.
- 15 **6.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende un vehículo seleccionado entre silicona, vaselina, lanolina, hidrocarburos líquidos, aceites de espray agrícolas, aceite de parafina, aceites de resina, hidrocarburos terpénicos líquidos y alcoholes terpénicos, alcoholes alifáticos y aromáticos, ésteres, aldehídos, cetonas, aceite mineral, alcoholes superiores, materiales sólidos orgánicos e inorgánicos finamente divididos.
- 7.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que se mezcla con un sistema polimérico de liberación controlada.
- 20 **8.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el adyuvante se selecciona entre espesantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, conservantes, fragancias, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensioactivos, emolientes, agentes colorantes, aloe vera, ceras e ingredientes terapéutica o cosméticamente activos.
- 9.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el vehículo es dermatológicamente aceptable.
- 25 **10.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 8, en la que los ingredientes terapéutica o cosméticamente activos se seleccionan entre fungicidas, agentes protectores solares, agentes bloqueantes de los rayos solares, vitaminas, agentes bronceadores, extractos de plantas, agentes anti-inflamatorios, anti-oxidantes, agentes de captura de radicales, retinoides, alfa-hidroxiácidos, antisépticos, antibióticos, agentes antibacterianos y antihistaminas.
- 30 **11.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que se encuentra en la forma de una colonia, una loción, un espray, una crema, un gel, un ungüento, un gel de baño o de ducha, un producto en espuma, maquillaje, un desodorante, champú, una laca o un acondicionador para el pelo o un jabón personal.
- 12.-** Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que se encuentra en la forma de una disolución, suspensión, crema, ungüento, gel o espray.

35

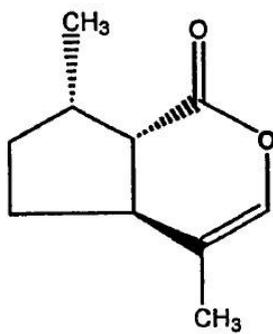
Figura 1



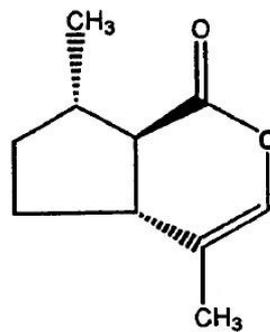
(4a*S*,7*S*,7a*R*) nepetalactona
(*cis,trans*-nepetalactona)



(4a*R*,7*S*,7a*S*) nepetalactona
(*cis,cis*-nepetalactona)



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



(4a*R*,7*S*,7a*R*) nepetalactona
(*trans,trans*-nepetalactona)

Figura 2

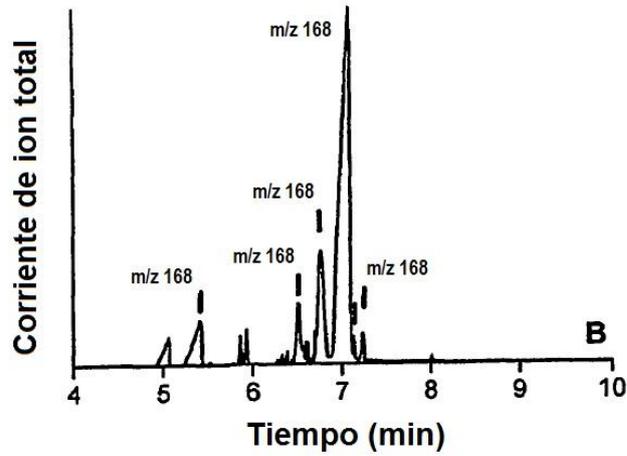
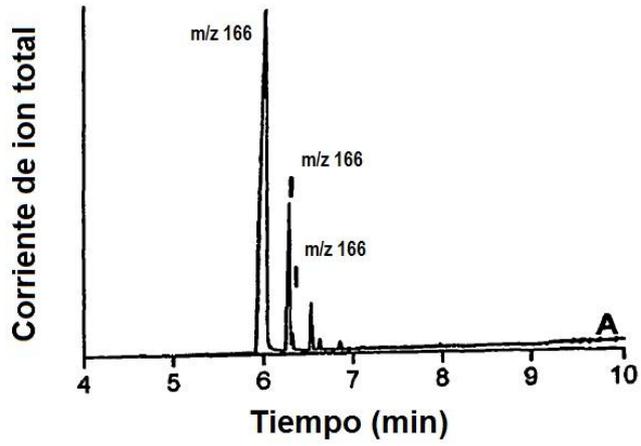
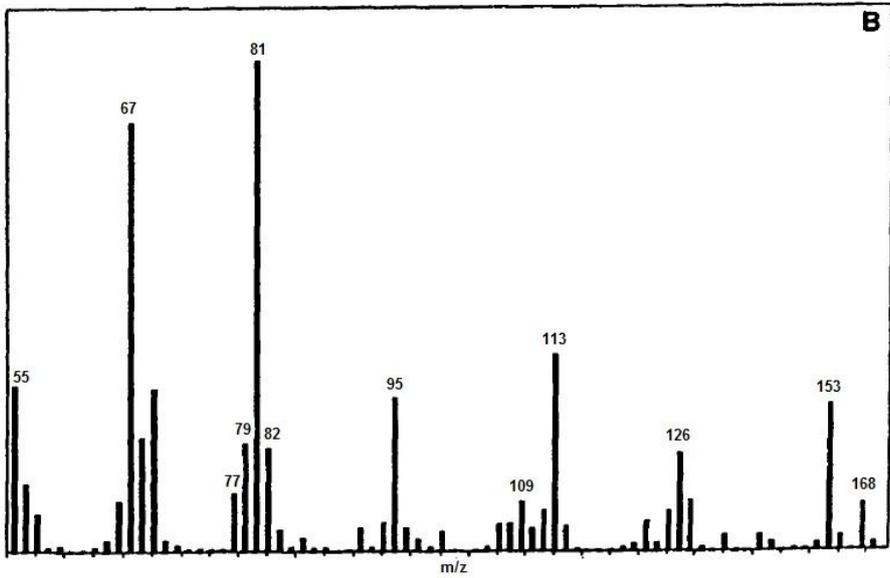
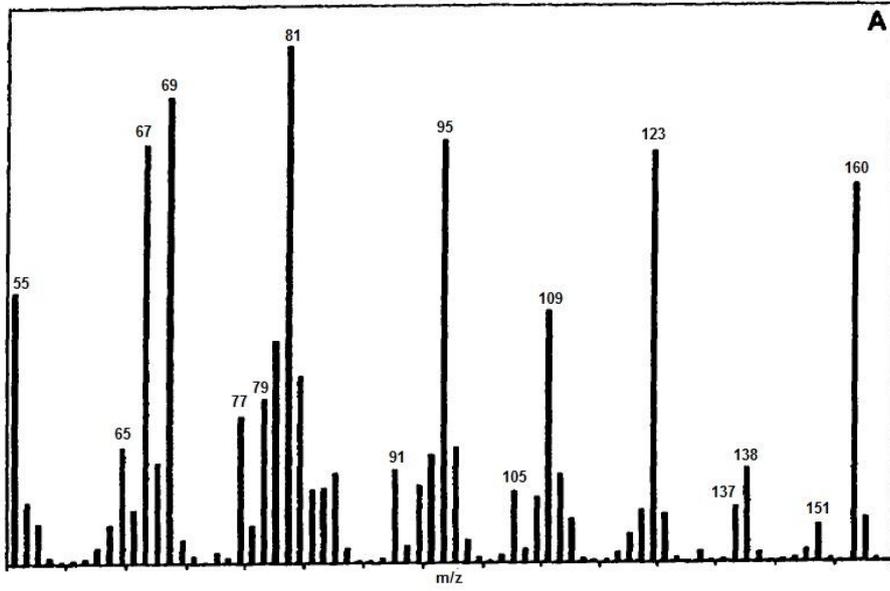


Figura 3



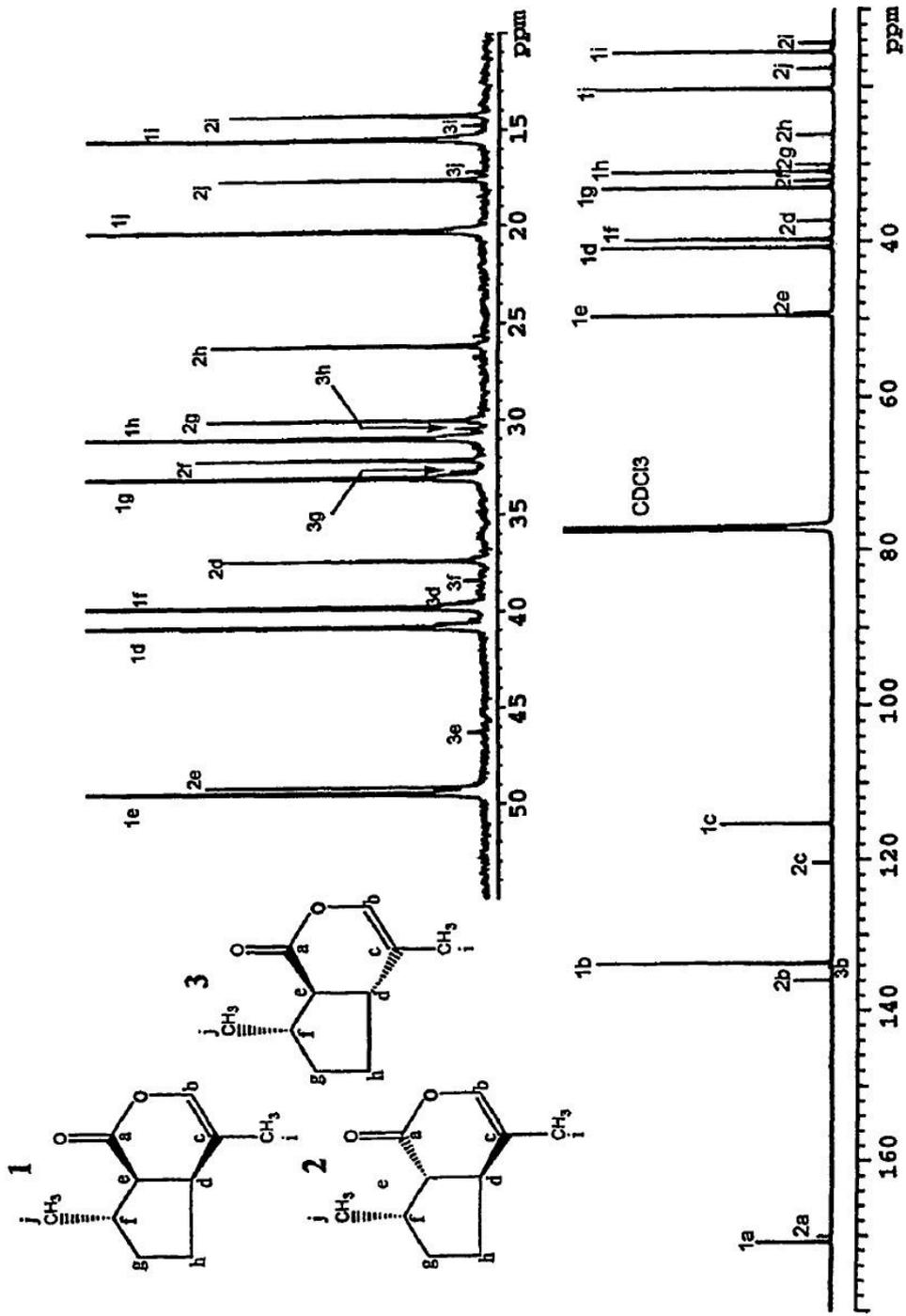


Figura 4

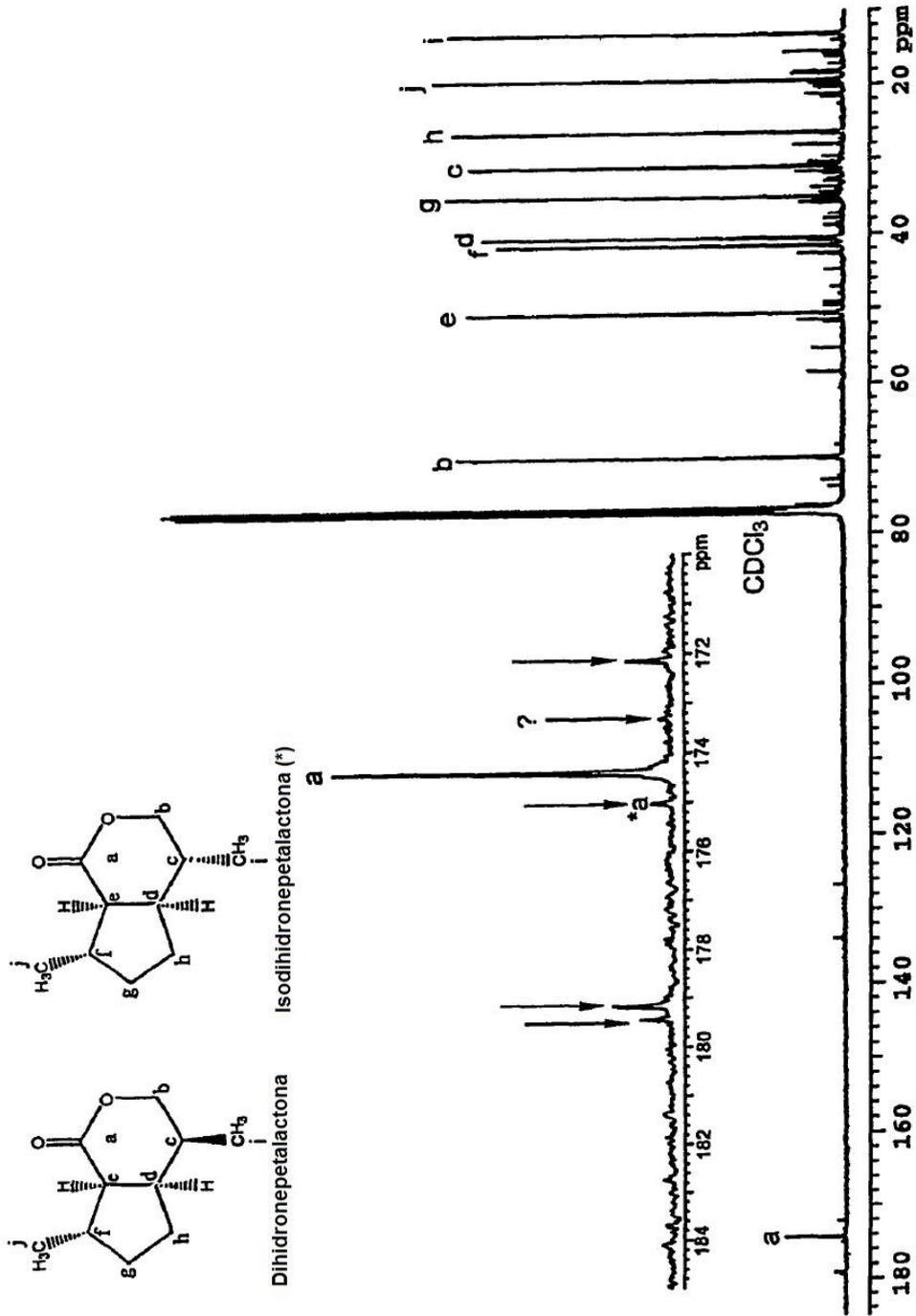


Figura 5

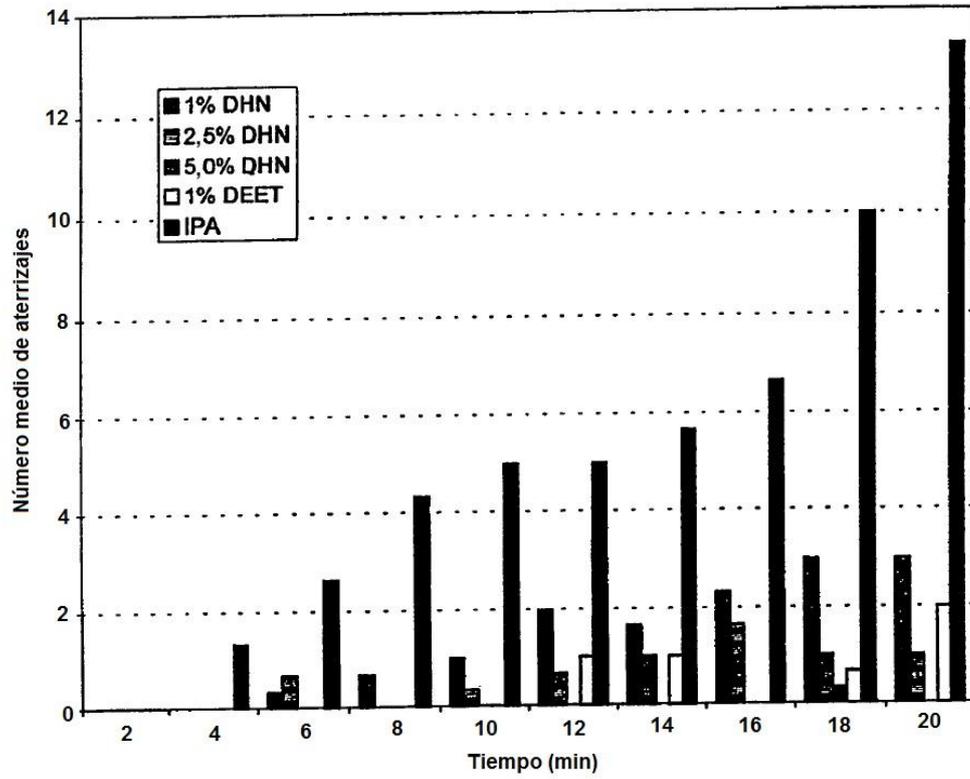


Figura 6