(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 397 992**

(51) Int. CI.:

C07C 69/40 (2006.01)
C07C 69/44 (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 59/13 (2006.01)
C07C 217/12 (2006.01)
C07C 229/08 (2006.01)
C07C 309/23 (2006.01)
A01N 31/04 (2006.01)
A01N 37/02 (2006.01)
A01N 41/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2010 E 10176810 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2439188**

(54) Título: **Derivados de p-mentano-3,8-diol y repelentes contra insectos que los contienen**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2013

(73) Titular/es:

SELKIS SAS (100.0%)
87 rue Galliéni
92100 Boulogne-Billancourt, FR

(72) Inventor/es:

RATAJ-NARDELLO, VÉRONIQUE, PROF.;
TOURAUD, DIDIER, DR.;
KUNZ, WERNER, PROF.;
DRAPEREAU, JEREMY y
ROSE, ANDREAS, DR.

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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

Derivados de p-mentano-3,8-diol y repelentes contra insectos que los contienen

Campo de la invención

El objeto de la invención son derivados de para-mentano-3,8-diol novedosos, que entre otros pueden utilizarse como agentes protectores frente a artrópodos tales como por ejemplo insectos. Los nuevos derivados de para-mentano-3,8-diol son solubles en agua y tiene un efecto de repelencia contra insectos, que es similar al de los repelentes contra insectos conocidos tales como para-mentano-3,8-diol (PMD) o N,N-dietil-m-metilbenzamida (DEET). Los nuevos derivados de para-mentano-3,8-diol tienen además la propiedad de aumentar la solubilidad en agua de los repelentes contra insectos habituales.

Estado de la técnica

Los principios activos tales como DEET (N,N-dietil-m-metilbenzamida), IR 3535 (3-[(acetil)(butil)amino]propanoato de etilo), KBR 3023 (piperidin-1-carboxilato de (RS)-sec-butil-(RS)-2-(2-hidroxietilo)), icaridina (1-(1-metilpropoxicarbonil)-2-(2-hidroxietil)piperidina) o PMD (para-mentano-3,8-diol) se usan a menudo en formulaciones de producto para la protección frente a insectos, para proporcionar una protección eficaz y duradera frente a los artrópodos chupadores de sangre. Una desventaja esencial de estos principios activos es su reducida solubilidad en agua. Por este motivo deben añadirse a la formulación del producto disolventes orgánicos, tales como por ejemplo etanol o propanol, y/o tensioactivos, para disolver los principios activos en una fase acuosa.

Sin embargo se sabe que el etanol usado con frecuencia como codisolvente puede aumentar y acelerar significativamente la penetración de los principios activos en la piel. Esto tiene como consecuencia una pérdida de sustancia activa y puede conducir, al igual que los disolventes utilizados, a irritaciones cutáneas y reacciones alérgicas. Por este motivo, en las formulaciones modernas se sustituyen los alcoholes en parte por tensioactivos. Pero la utilización de tensioactivos también conlleva desventajas en forma de posibles irritaciones cutáneas o reacciones alérgicas, por lo que es deseable la posibilidad de prescindir de su utilización.

La producción de derivados y formulaciones de PMD tenía en el pasado en la mayoría de los casos el objetivo de prolongar la duración del efecto y se basaba en la suposición de que la duración del efecto de repelentes contra insectos habituales disminuye en el tiempo sobre todo porque se evaporan relativamente rápido. Debido a esta consideración se intentó conseguir una prolongación de la duración del efecto mediante la liberación limitada de la sustancia activa. Así, los documentos EP 348 550 B y EP 502 119 B describen formulaciones, en las que la sustancia activa está incorporada en microcápsulas o lipoesferas, el documento US 5.015.570 A la incorporación de la sustancia activa en una matriz de hidrato de carbono y los documentos EP 0274574 A y US 6180127 B la adición de un polímero. También se tuvieron en consideración derivatizaciones con el fin de aumentar la duración del efecto. Así, por ejemplo, el documento WO 2004/006674 describe la producción de ésteres C_{8-30} de PMD. Además, el documento JP 3 133906 A describe un plaguicida, que contiene N,N-dietil-toluamida (DEET) y un derivado de p-mentano, tal como por ejemplo un éster del ácido monocarboxílico o del ácido sulfónico de p-mentano-3,8-cis-diol.

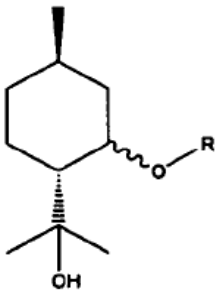
Sin embargo, estas composiciones presentan todavía la desventaja de que ninguna de ellas es soluble en agua, o que incluso se desea explícitamente una alta resistencia al agua, y por tanto que las formulaciones contienen componentes, que no son deseables desde el punto de vista de la compatibilidad con la piel.

Planteamiento

En vista del estado de la técnica y de las desventajas asociadas con el mismo, los inventores se han planteado el objetivo de desarrollar un repelente contra insectos soluble en agua, en cuya formulación pueda prescindirse de la utilización de aditivos no deseados, tales como por ejemplo alcoholes o tensioactivos, y que presenta una actividad y duración del efecto comparable con la de los repelentes contra insectos habituales.

Objeto de la invención

La invención descrita en el presente documento comprende compuestos según de la siguiente fórmula (1):



Fórmula (1)

R es un grupo acilo o alquilo C_2-C_6 saturado o insaturado, que está sustituido con al menos un grupo funcional seleccionado de $-CO_2M$, $-SO_3M$, $-PO_4M$ y $-NH_3^+X^-$, en los que

M es un átomo de hidrógeno o un metal alcalino, en particular Na o K, y

X^- es un halogenuro.

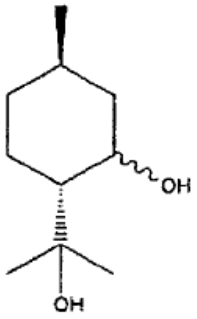
La invención comprende además una disolución acuosa que comprende el compuesto según la invención.

La invención comprende también disoluciones acuosas, que contienen un repelente contra insectos adicional, tal como por ejemplo para-mentano-3,8-diol (PMD), N,N-dietil-m-metilbenzamida (DEET), 1-(1-metilpropoxicarbonil)-2-(2-hidroxietil)piperidina (icaridina) y/o 3-[(acetil)(butil)amino]propanoato de etilo (IR3535).

La invención comprende además las disoluciones acuosas descritas anteriormente, que contienen además uno o varios aditivos seleccionados de conservantes, agentes gelificantes y perfumes.

La invención comprende además el uso de los compuestos o las disoluciones acuosas según la invención como repelentes contra insectos así como el uso de los compuestos para aumentar la solubilidad de repelentes contra insectos habituales, tales como por ejemplo PMD, DEET, icaridina y/o IR3535.

Por último la invención comprende un procedimiento para la producción de los compuestos según la invención mediante la reacción de un compuesto de fórmula (2) (para-mentano-3,8-diol) con un compuesto R-A, en el que R representa un grupo acilo o alquilo C_2-C_6 saturado o insaturado, que está sustituido con al menos un grupo funcional seleccionado de $-CO_2M$, $-SO_3M$, $-PO_4M$ y $-NH_3^+X^-$, M es hidrógeno o un metal alcalino, X^- es un halogenuro y en el caso de A se trata de un átomo de halógeno, -OH u -OTs (Ts = p-toluenosulfonilo):



Fórmula (2)

Descripción de las figuras

Figura 1: Duración del efecto de diferentes repelentes contra insectos. (PMD y DEET en disolución alcohólica, PMD-S en disolución acuosa).

Figura 2: Diagrama de fases ternario a 25ºC para el sistema de tres componentes PMD/PMD-S/agua (PMD-S = succinato de para-mentano-3,8-diol). Las composiciones se indican en porcentaje en peso. L es la región de las mezclas de una fase. N designa la región de composición de mezclas de múltiples fases.

Figura 3: Resultados de pruebas de citotoxicidad de los principales principios activos de repelentes en el mercado.

Descripción de la invención

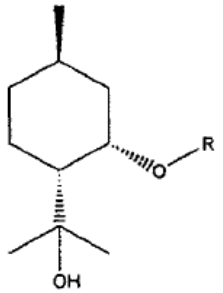
Los inventores han descubierto que el PMD puede hacerse soluble en agua mediante una eterificación o esterificación adecuada. De esta manera se hace posible mediante los compuestos según la invención una formulación a base de agua sin adición de aditivos no deseados tales como alcoholes y tensioactivos.

Además se estableció sorprendentemente en el estudio del efecto de protección frente a los insectos que los compuestos según la invención presentan una duración del efecto prácticamente invariable en comparación con el PMD (véase la figura 1). Este resultado inesperado garantiza la eficacia de las formulaciones según la invención.

Sorprendentemente se estableció también que los compuestos según la invención presentan la propiedad de aumentar la solubilidad en agua de repelentes contra insectos habituales, tales como por ejemplo PMD, DEET, icaridina e IR3535 (véase la figura 2). De esta manera, resulta la posibilidad de formulaciones más económica para la protección frente a insectos, en las que se utilizan los compuestos según la invención en combinación con principios activos conocidos.

Compuestos según la invención

En el caso de los compuestos según la invención se trata de compuestos con la siguiente estructura:



Fórmula (1)

en la que R es un grupo acilo o alquilo C_2-C_6 saturado o insaturado, que está sustituido con al menos un grupo funcional seleccionado de $-CO_2M$, $-SO_3M$, $-PO_4M$ y $-NH_3^+X^-$,

M es un átomo de hidrógeno o un metal alcalino, en particular Na o K, y

X^- es un halogenuro.

Ejemplos especiales para el grupo R son $-(CH_2)_2-SO_3Na$, $-(CH_2)_2-NH_3^+Cl^-$, $-CO-(CH_2)_2-SO_3Na$, $-CO-(CH_2)_2-NH_3^+Cl^-$, $-CO-(CH_2)_2-CO_2Na$, $-(CH_2)_2-CO_2Na$, $-CO-(CH_2)_3-CO_2Na$ y $-(CH_2)_3-CO_2Na$.

Se prefieren compuestos, en los que R es un grupo acilo C_2-C_6 sustituido con $-CO_2M$ o $-SO_3M$; en particular se prefieren grupos de fórmula $-CO-(CH_2)n-CO_2M$, en la que n puede adoptar un valor de 1 a 4, en la que lo más preferido es un grupo de fórmula $-CO-(CH_2)_2-CO_2Na$.

M es preferiblemente Na o K, lo más preferiblemente Na.

Propiedades físicas

Los compuestos según la invención presentan una alta solubilidad en agua (superior a 50 g/l a 25ºC). En relación con su actividad protectora frente a insectos, esta propiedad convierte a los compuestos según la invención en un principio activo útil para formulaciones acuosas para la protección frente a insectos, puesto que los compuestos utilizados tradicionalmente para la protección frente a insectos son insolubles en agua o solubles en agua sólo en una medida limitada.

La tabla 1 muestra la solubilidad en agua del compuesto según la invención PMD-S (succinato de para-mentano-3,8-diol) en comparación con los principios activos habituales utilizados en repelentes contra insectos.

Tabla 1

Principio activo	Solubilidad en agua (g/l)
DEET	1 g/l a 25ºC
KBR 3023	8,2 g/l a 20ºC
PMD	0,29 g/l a 25ºC
IR 3535	70 g/l a 20ºC
PMD-S	>250 g/l a 25ºC

Los compuestos según la invención presentan en general también una alta solubilidad en cloroformo, acetona, dietil éter, etanol, metanol, dimetilsulfóxido y acetonitrilo, pero sólo una solubilidad limitada en alcanos, tales como por ejemplo pentano y hexano.

Los compuestos según la invención pueden además aumentar la solubilidad en agua del PMD, tal como se muestra en la figura 2 con el ejemplo del sistema de tres componentes PMD/PMD-S/agua. L indica a este respecto la región de las mezclas de una fase y N la región de las mezclas de múltiples fases. Tal como puede deducirse del diagrama de fases, el sistema de dos componentes H_2O/PMD (representado por el eje inferior), independientemente de posibles valores de extremo en la región de prácticamente el 100% de H_2O o prácticamente el 100% de PMD está compuesto siempre por múltiples fases, sin embargo mediante la adición de una cantidad suficiente de PMD-S puede conseguirse la formación de una mezcla de una sola fase.

Estabilidad

Podía suponerse que en particular los compuestos según la invención, en los que R representa un grupo acilo, son especialmente sensibles a las bases. Sin embargo, las pruebas realizadas en el compuesto de ejemplo PMD-S permiten reconocer una alta estabilidad tanto en medios básicos como en medios ácidos. Así la vida media del PMDS a pH 11 es de aproximadamente 16 días. Por consiguiente, los compuestos según la invención pueden almacenarse sin problemas tanto puros como en disolución acuosa a un valor de pH adecuado.

Eficacia como repelente contra insectos

Tanto los compuestos según la invención como las composiciones que los contienen, tales como por ejemplo disoluciones, cremas y lociones, presentan una actividad protectora frente a insectos y por tanto pueden utilizarse como repelentes contra insectos.

Así, la figura 1 muestra por ejemplo que una disolución acuosa de PMD-S presenta en el ser humano una actividad protectora frente a mosquitos (*Aedes aegypti*) duradera de manera similar a la de disoluciones alcohólicas de PMD y DEET de la misma concentración.

Citotoxicidad e irritación cutánea

Con respecto a la utilización de los compuestos según la invención y las composiciones que los contienen como repelentes contra insectos, se comparó su citotoxicidad con la citotoxicidad de repelentes contra insectos habituales. Para ello se realizaron estudios de citotoxicidad en células HeLa y en queratinocitos (SK-Mel-28). Las primeras pruebas son alternativas buenas para la prueba de Draize para el picor de ojos *in vivo*, mientras que las últimas son un buen modelo para la compatibilidad con la piel. Como ejemplo de los compuestos según la invención sirve en este caso de nuevo el PMD-S. Los resultados se resumen en la tabla 2 y la figura 3, designando los valores de CI_{50} la concentración del principio activo a la que mueren el 50% de las células, con respecto a las células control sin tratar.

Tabla 2

Principio activo de protección frente a insectos	**CI_{50} en células HeLa [µMol]**	**CI_{50} en células queratinocíticas [µMol]**
DEET	12,39 ± 1,89	8,10 ± 3,41
KBR 3023	9,71 ± 2,25	9,82 ± 2,39
PMD	19,82 ± 3,89	14,18 ± 5,23
IR 3535	12,49 ± 1,17	17,51 ± 2,76
PMD-S	9,28 ± 0,78	18,56 ± 1,56

Tal como se deduce de los resultados de las pruebas, el PMD-S es significativamente menos tóxico que DEET o KBR 3023 para queratinocitos y tiene una toxicidad comparable con PMD e IR 3535. Para las células HeLa, el PMD-S es algo más tóxico que PMD, DEET e IR 3535 y tiene una toxicidad similar a KBR 3023. Por tanto, en general puede observarse que la compatibilidad con la piel del compuesto según la invención es especialmente buena y, si bien la irritación ocular esperada es algo mayor que la de los repelentes contra insectos habituales, sin embargo se encuentra todavía en el mismo orden de magnitud.

De este modo, la utilización de los compuestos según la invención en repelentes contra insectos u otras composiciones que entran en contacto con el cuerpo debe considerarse inocua con respecto a irritaciones cutáneas y reacciones alérgicas.

Uso

Los derivados de para-mentano-3,8-diol según la invención pueden utilizarse como principios activos en repelentes contra insectos. A este respecto, el porcentaje del compuesto según la invención asciende normalmente al 1-40% en

peso, preferiblemente al 5 - 35% en peso y lo más preferiblemente al 10-30% en peso con respecto al peso total.

En particular se hace posible por primera vez mediante la solubilidad en agua de los compuestos según la invención, producir formulaciones de repelentes contra insectos concentradas a base de agua sin adición alguna de aditivos de disolución o emulsión (tales como por ejemplo tensioactivos o codisolventes). De hecho, incluso es posible incluir PMD en la formulación, puesto que los compuestos según la invención aumentan la solubilidad en agua de este principio activo.

Además, los derivados de para-mentano-3,8-diol según la invención pueden usarse para aumentar la solubilidad en agua de repelentes contra insectos habituales, tales como por ejemplo PMD, DEET, icaridina e IR3535, con lo que puede reducirse o incluso evitarse la utilización de tensioactivos y/o disolventes orgánicos también en la formulación de agentes protectores a base de estos principios activos. Una disolución acuosa correspondiente contiene normalmente la cantidad indicada anteriormente de los compuestos según la invención así como el 1 - 30% en peso, preferiblemente el 5 - 25% en peso, del repelente contra insectos adicional con respecto al peso total.

Producción

Los compuestos según la invención pueden producirse mediante la formación de éteres o ésteres a partir de PMD (para-mentano-3,8-diol) y un compuesto de acilo o alquilo.

El PMD puede obtenerse mediante la ciclación de (+)-citronelal, el componente principal del aceite de *Eucalyptus citriodora,* y representa de este modo una materia prima económica y sostenible.

En el caso del compuesto de acilo o alquilo puede tratarse de un compuesto R-X, en el que R es un grupo acilo o alquilo C_2-C_6 saturado o insaturado y en el caso de X se trata de un átomo de halógeno, -OH u -OTs. R está sustituido con al menos un grupo funcional seleccionado de $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_4H$ y $-NH_3^+X^-$, que puede encontrarse protegido, desprotegido, como anhídrido o como sal. Alternativamente, en el caso del compuesto de acilo puede tratarse también de un anhídrido de ácido carboxílico, tal como por ejemplo anhídrido del ácido succínico. Un anhídrido de ácido carboxílico de este tipo puede estar sustituido también con un grupo funcional seleccionado de $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_4H$ y $-NH_3^+X^-$, que puede encontrarse protegido, desprotegido o como sal.

En el caso de una elección correspondiente del compuesto según la invención, el compuesto de acilo o alquilo también puede basarse en una materia prima económica y sostenible, de modo que se utilicen exclusivamente materiales de partida producidos a partir de materias primas sostenibles. Así puede producirse por ejemplo PMD-S mediante la reacción de PMD con anhídrido del ácido succínico, que puede obtenerse mediante la fermentación de ácido succínico obtenido de materias primas vegetales.

Una producción de este tipo de los compuestos según la invención mediante reacciones químicas que pueden realizarse fácilmente a partir de exclusivamente materias primas renovables permite también una producción *in situ* en zonas, en las que las transmisiones de enfermedades por mosquitos u otros insectos representan un problema especial.

La producción de los compuestos según la invención ha demostrado ser relativamente económica en comparación con los productos existentes, puesto que la eterificación o esterificación de PMD puede realizarse a escala industrial y de manera relativamente económica y el PMD, tal como se mencionó anteriormente, se obtiene del aceite de *Eucalyptus citriodora*, uno de los aceites esenciales más baratos en general. También las formulaciones de producto a base de los compuestos según la invención presentan una ventaja de coste con respecto a los productos usados hasta la fecha, puesto que no son necesarios ni tensioactivos ni otros solubilizantes para las formulaciones.

Las formulaciones de producto a base de los compuestos según la invención pueden contener aditivos tales como por ejemplo conservantes, agentes gelificantes y perfumes.

Determinación de la duración del efecto

La duración del efecto se determinó de manera correspondiente al siguiente método convencional:

Agencia de protección del medio ambiente de los EE.UU. Product Performance Test Guidelines. OPPTS 810.3700. Insect Repellants for Human Skin and Outdoor Premise. Borrador público (2000).

Ejemplos

Reacción de PMD con anhídrido del ácido succínico:

En un matraz de fondo redondo se colocaron previamente 13,1 g (0,13 mol) de anhídrido del ácido succínico y 22,5 g (0,13 mol) de PMD (Takasago International Corporation; mezcla de diastereómeros con respecto a la posición C_8; razón de (+)-cis-PMD con respecto a (-)-trans-PMD de 62 con respecto a 38) y 65 ml de tolueno. Se agitó la mezcla en una atmósfera de argón durante 8 h y se calentó a reflujo, mientras se monitorizaba el desarrollo de la reacción mediante cromatografía de gases. A continuación se retiró el tolueno a presión reducida y se recristalizó el

residuo en metanol. Rendimiento: el 84% de PMD-S puro.

Reacción de PMD-S con metóxido de sodio:

En un matraz de fondo redondo se colocaron previamente 27,24 g (0,1 mol) de PMD-S, disueltos en 140 ml de metanol. A continuación se disolvieron 5,4 g (0,1 mol) de metóxido de sodio en 200 ml de metanol y se añadió gota a gota la disolución con agitación a la disolución de PMD-S enfriada mediante un baño de hielo. Tras finalizar la adición se retiró el metanol a presión reducida y se cristalizó el residuo en pentano/dietil éter (2/1). Rendimiento: el 87% de la sal de sodio de PMD-S.

Ejemplo de formulación 1:

Se obtuvo una composición acuosa de un repelente contra insectos mediante el mezclado de los componentes expuestos en la siguiente tabla en la proporción indicada.

% en peso	Componente
78,85	agua
20,00	PMD-S
0,50	sustancias olorosas
0,40	benzoato de sodio
0,15	sorbato de potasio
0,10	tocoferol

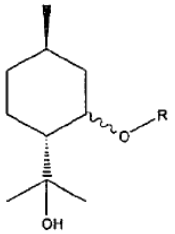
Ejemplo de formulación 2:

Se obtuvo una composición acuosa de un repelente contra insectos mediante el mezclado de los componentes expuestos en la siguiente tabla en la proporción indicada.

% en peso	Componente
68,85	agua
25,00	PMD-S
5,00	PMD
0,50	sustancias olorosas
0,40	benzoato de sodio
0,15	sorbato de potasio
0,10	tocoferol

REIVINDICACIONES

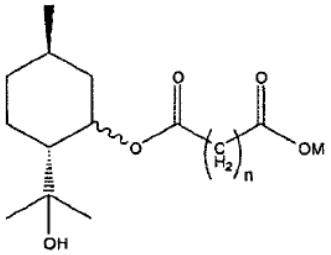
1. Compuesto según la siguiente fórmula (1):



Fórmula (1)

en la que R es un grupo acilo o alquilo C_2-C_6 saturado o insaturado, que está sustituido con al menos un grupo funcional seleccionado de $-CO_2M$, $-SO_3M$, $-PO_4M$ y $-NH_3^+X^-$, M representa hidrógeno o un metal alcalino y X^- es un halogenuro.

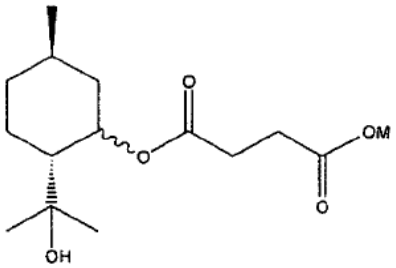
2. Compuesto según la reivindicación 1, tratándose de un compuesto de la siguiente fórmula (3):



Fórmula (3)

en la que n puede adoptar un valor de 1 a 4 y M representa hidrógeno o un metal alcalino.

3. Compuesto según la reivindicación 2, tratándose de un compuesto de la siguiente fórmula (4):



Fórmula (4)

en la que M representa hidrógeno o sodio.

4. Disolución acuosa, que comprende uno o varios compuestos según una de las reivindicaciones 1-3.

5. Disolución acuosa según la reivindicación 4, en la que el porcentaje del compuesto según una de las reivindicaciones 1-3 asciende al 1-40% en peso con respecto al peso total.

6. Disolución acuosa según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que contiene además uno o varios aditivos seleccionados de conservantes, agentes gelificantes y perfumes.

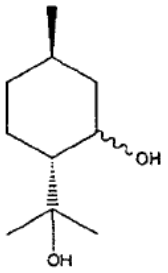
7. Disolución acuosa según una de las reivindicaciones 4 a 6, que contiene además un repelente contra insectos adicional.

8. Disolución acuosa según la reivindicación 7, en la que el repelente contra insectos adicional se selecciona del grupo para-mentano-3,8-diol (PMD), N,N-dietil-m-metilbenzamida (DEET), 1-(1-metilpropoxicarbonil)-2-(2-hidroxietil)piperidina (icaridina) y 3-[(acetil)(butil)amino]propanoato de etilo (IR3535).

9. Disolución acuosa según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que el porcentaje del repelente contra insectos adicional asciende al 1-30% en peso con respecto al peso total.

10. Procedimiento para la producción de un compuesto según una de las reivindicaciones 1-3,

que comprende la reacción de un compuesto de la siguiente fórmula (2)

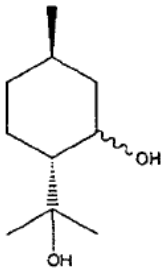


Fórmula (2)

con un compuesto R-A, en el que R es tal como se definió en la reivindicación 1 y A representa un átomo de halógeno, -OH o-OTs (Ts = toluenosulfonilo).

11. Procedimiento para la producción de un compuesto según una de las reivindicaciones 2 y 3,

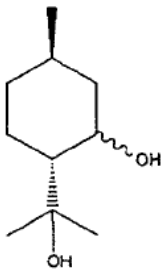
que comprende la reacción de un compuesto de la siguiente fórmula (2)



Fórmula (2)

con un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico.

12. Procedimiento para la producción de un compuesto según la reivindicación 3, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (2)



Fórmula (2)

con ácido succínico o un derivado de ácido succínico.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula (2) se hace reaccionar con anhídrido del ácido succínico.

14. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la protección contra insectos.

15. Uso de una disolución acuosa según una de las reivindicaciones 4 a 9 para la protección contra insectos.

16. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para aumentar la solubilidad en agua de

repelentes contra insectos.

17. Uso según la reivindicación 16, en el que el repelente contra insectos se selecciona del grupo para-mentano-3,8-diol (PMD), N,N-dietil-m-metilbenzamida (DEET), 1-(1-metilpropoxicarbonil)-2-(2-hidroxietil)piperidina (icaridina) y 3-[(acetil)(butil)amino]propanoato de etilo (IR3535).

Figura 1

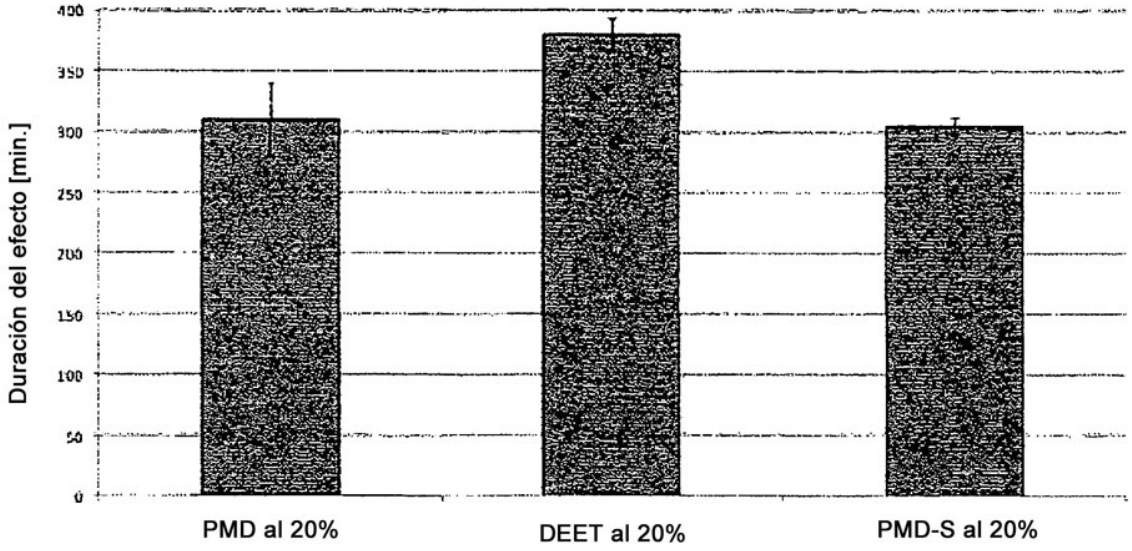


Figura 2

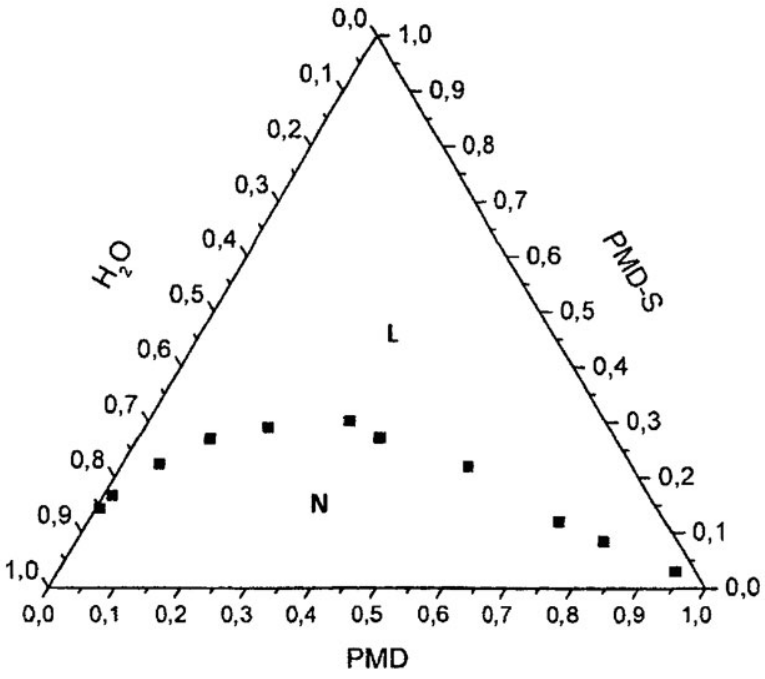
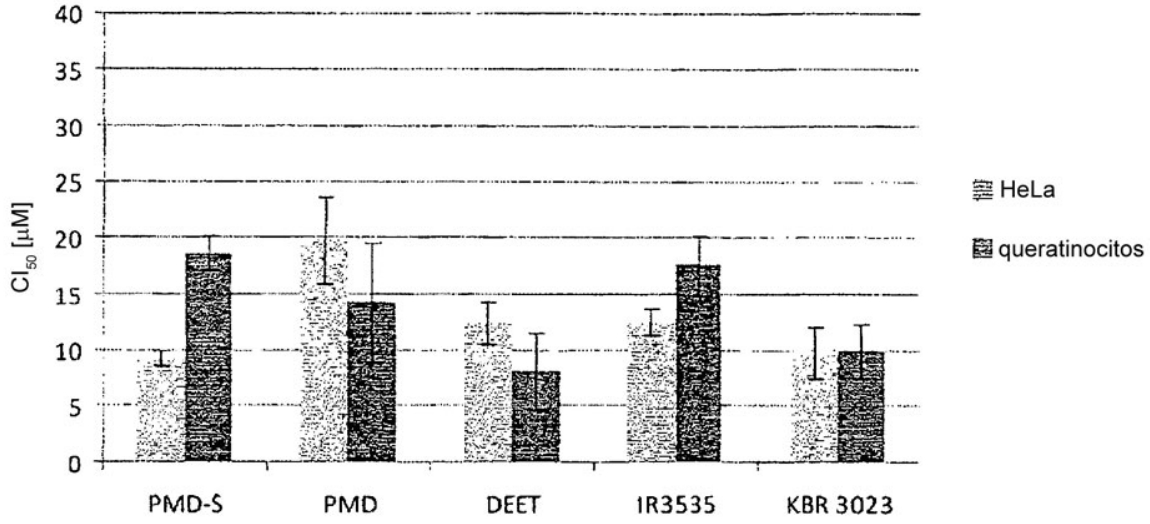


Figura 3


40
35
30
25
20
15
10
5
0
CI_{50} [µM]
PMD-S
PMD
DEET
IR3535
KBR 3023
HeLa
queratinocitos