

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 102**

51 Int. Cl.:

A01N 25/02 (2006.01)

A01N 25/32 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 235/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2007** **E 07732078 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015** **EP 2001288**

54 Título: **Procedimiento para producir compuestos de lactamida, nuevos compuestos de lactamida y formulaciones que contienen compuestos de lactamida**

30 Prioridad:

22.03.2006 GB 0605780

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

08.09.2015

73 Titular/es:

SYNGENTA LIMITED (100.0%)
European Regional Centre Priestley Road Surrey
Research Park
Guildford, Surrey GU2 7YH, GB

72 Inventor/es:

BELL, GORDON ALASTAIR y
TOVEY, IAN DAVID

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 545 102 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

Procedimiento para producir compuestos de lactamida, nuevos compuestos de lactamida y formulaciones que contienen compuestos de lactamida

5 Esta invención se refiere al uso de N,N-dimetil-lactamida en formulaciones para reducir la toxicidad asociada a tensioactivos; y al uso de N,N-dimetil-lactamida como disolvente, especialmente en formulaciones agroquímicas y en formulaciones respetuosas del medio ambiente.

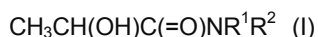
En el documento DE 41 12 873 A1 se describe dimetil-lactamida.

10 Determinadas lactamidas se describen en Ratchford, W.P. y Fisher, C.H., Journal of Organic Chemistry, 1950, 15, 317-325; Ratchford, W.P., Journal of Organic Chemistry, 1950, 15, 326-332; Fein, M. L. y Filachione, E.M., Journal of the American Chemical Society, 1953, 75, 2097-2099; y documento US 4.143.159.

En Nijburg, R.E. y Gijzen, R.M.R., SOFW-Journal, vol. 128, nº 5 2002, págs. 1-4 se describen beneficios y la eficacia de lactatos y lactamidas como ingredientes que no dañan la piel en el lavado a mano de la vajilla.

15 Hoy en día, es necesario el Químico de Formulaciones para hacer frente a una serie de criterios medioambientales en el desarrollo de nuevas formulaciones. De manera ideal, un disolvente adecuado mostrará muchas o todas las siguientes propiedades: un excelente poder de disolución para plaguicidas u otras moléculas orgánicas hechos de recursos renovables de origen vegetal o animal; baja irritación cutánea; una capacidad para reducir la irritación cutánea asociada con componentes de la formulación agresivos tales como lauril-sulfato de sodio; baja ecotoxicidad, por ejemplo para Daphnia; bajo contenido de compuestos orgánicos volátiles; y un punto de inflamación alto. Cada uno de los compuestos de la presente invención exhibe todas o muchas de estas propiedades; en particular, pueden 20 reducir la toxicidad [que puede ser toxicidad para los animales, especialmente mamíferos, o para plantas] asociada con otros componentes con los que puedan estar presentes. De manera adecuada, se puede reducir la toxicidad dérmica, toxicidad oral o toxicidad ocular. Un compuesto de la presente invención puede estar presente con otro componente en una formulación, ya sea en virtud de la combinación de los dos en una formulación preparada antes de su uso [dicha formulación se utiliza entonces en forma concentrada o se puede utilizar en forma diluida, por ejemplo dilución con agua] o mediante la combinación de los dos en el punto de uso [es decir, la preparación *in situ* de la formulación]. 25

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de N,N-dimetil-lactamida según se reivindica en la reivindicación 1; y una formulación agroquímica según se reivindica en la reivindicación 4. También se describe en este documento un compuesto de fórmula (I) en una formulación para reducir la toxicidad asociada con al menos 30 otro componente presente en la formulación



35 en que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} , morfolinilo y NR^3R^4 , en que R^3 y R^4 son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-3} , o fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} ; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} .

40 De manera adecuada, R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} , morfolinilo y NR^3R^4 , en que R^3 y R^4 son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-3} ; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo morfolinilo que está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} .

45 De manera más adecuada, R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, hidrógeno; o alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} , morfolinilo y NR^3R^4 , en que R^3 y R^4 son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-3} ; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo morfolinilo que está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} .

Incluso de manera más adecuada, R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de morfolinilo.

Incluso de manera más adecuada, R^1 es metilo y R^2 es metilo, etilo, propilo o butilo [todavía más adecuadamente R^2 es metilo, propilo o butilo]; o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de morfolinilo.

Adecuadamente, R^3 es metilo. Adecuadamente R^4 es metilo.

Para cada uno de los sustituyentes opcionales, se prefiere que sea un grupo metilo.

Adecuadamente, los grupos alquilo son ramificados; lo más adecuadamente, con grupos metilo.

Este documento describe el uso de un compuesto de fórmula (I) en una formulación para reducir la toxicidad asociada con al menos otro componente presente en la formulación, en que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} ; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo.

De manera adecuada, el compuesto de fórmula (I) se utiliza en una formulación para reducir la toxicidad asociada con un tensioactivo [es decir, el "al menos otro componente presente en la formulación" es un tensioactivo], que puede ser no iónico [por ejemplo, un etoxilato de nonilfenol o un etoxilato de alcohol], aniónico [por ejemplo, un sulfato de alquilo tal como lauril-sulfato de sodio, o un sulfonato tal como dodecilbencenosulfonato de calcio] o catiónico [por ejemplo una amina terciaria tal como un etoxilato de amina terciaria; o una sal de tri-alquil-amonio tal como bromuro de cetil-trimetil-amonio]. Más adecuadamente, el compuesto de fórmula (I) se utiliza en una formulación para reducir la toxicidad asociada con lauril-sulfato de sodio [es decir, el "al menos otro componente presente en la formulación" es lauril-sulfato de sodio].

Estos compuestos pueden ser utilizados eficazmente como disolventes. Por lo tanto, el presente documento proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) según se definió arriba; con la condición de que R^1 no sea metilo cuando R^2 es metilo. De manera adecuada, para actuar como un disolvente, un compuesto de fórmula (I) es líquido a temperatura y presión ambientes.

Muchos de los compuestos descritos por el presente documento son nuevos.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, el presente documento comenta un compuesto de fórmula (I), en que R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, hidroxí, alcoxi C_{1-5} , morfolinilo y NR^3R^4 , en que R^3 y R^4 son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-3} , o fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} ; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} , con la condición de que

R^1 no sea hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *sec*.-butilo, *iso*-butilo, *n*-amilo, *iso*-amilo, *iso*-butilenilo, *n*-hexilo, 1-3-dimetilbutilo, alilo, CH_2CH_2OH , 2-hidroxipropilo, 2-hidroxí-isobutilo, 1,3-dihidroxí-2-metil-2-propilo, tris-hidroxí-metil-metilo, $CH_2CH_2OCH_3$, ciclohexilo, fenilo, bencilo, α -metilbencilo, β -feniletilo, 3-hidroxipropilo o 1-hidroxí-2-butilo, cuando R^2 es hidrógeno;

R^1 no sea metilo, alilo o fenilo cuando R^2 es metilo;

R^1 no sea etilo cuando R^2 es etilo;

R^1 no sea *n*-butilo cuando R^2 es *n*-butilo;

R^1 no sea *iso*-butilo cuando R^2 es *iso*-butilo;

R^1 no sea *n*-amilo cuando R^2 es *n*-amilo;

R^1 no sea *iso*-amilo cuando R^2 es *iso*-amilo;

R^1 no sea *iso*-hexilo cuando R^2 no es *n*-hexilo;

R^1 no sea alilo cuando R^2 es alilo;

R^1 no sea butilo o fenilo cuando R^2 es fenilo;

R^1 no sea bencilo cuando R^2 es bencilo;

R^1 no sea CH_2CH_2OH o etilo cuando R^2 es CH_2CH_2OH ;

R^1 no sea 2-hidroxipropilo cuando R^2 es 2-hidroxipropilo; y

R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, no formen un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo no sustituido.

Adecuadamente, la presente invención comenta un compuesto de fórmula (I), en que R^1 y R^2 , cada uno independientemente, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} ; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo; con la condición de que R^1 no sea hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *n*-amilo, *iso*-amilo o *iso*-butilenilo cuando R^2 es hidrógeno; R^1 no es metilo cuando R^2 es metilo; R^1 no es etilo cuando R^2 es etilo; y R^1 no es *n*-butilo cuando R^2 es *n*-butilo; adecuadamente R^1 y R^2 , cada uno independientemente, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} ; y más adecuadamente R^1 es hidrógeno.

Los grupos y restos alquilo son cadenas lineales o ramificadas. Ejemplos son metilo, etilo, *iso*-propilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-amilo e *iso*-amilo [3-metilbutilo].

Los grupos y restos alquenilo pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas y, en caso apropiado, pueden ser de la configuración (E) o (Z). Ejemplos son vinilo y alilo.

Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

De manera adecuada, R^1 y R^2 , cada uno independientemente, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} ; de manera más adecuada, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; todavía más adecuadamente, hidrógeno o alquilo C_{1-5} ; y aún más adecuadamente hidrógeno o alquilo C_{1-4} . Incluso más adecuadamente, R^1 es hidrógeno. Alternativamente, incluso más adecuadamente, R^1 es metilo.

Los compuestos comentados en este documento se pueden utilizar en una diversidad de aplicaciones de uso final (incluyendo formulaciones agroquímicas), particularmente como disolventes. Estos disolventes se pueden utilizar con una amplia diversidad de materiales, incluyendo herbicidas, fungicidas, acaricidas, nematocidas e insecticidas [y también reguladores del crecimiento vegetal].

Los compuestos comentados en este documento se pueden utilizar para formular disoluciones de una diversidad de materiales, incluyendo productos agroquímicos, que pueden formularse como concentrados en emulsión o dispersión, emulsiones en agua o aceite, formulaciones microencapsuladas, sprays de aerosol o formulaciones de nebulización; y se pueden formular, además, en materiales granulares o en polvo, por ejemplo, para aplicación en seco o en forma de formulaciones dispersables en agua. Las disoluciones, así formadas, también se pueden utilizar directamente en el suelo o plantas o en otras aplicaciones que no sean agroquímicas. La baja toxicidad de las disoluciones los hace particularmente adecuados para cremas para la piel, lociones, cremas solares, productos de higiene personal y formulaciones farmacéuticas tales como comprimidos, supositorios, inhaladores, cremas dérmicas y pociones.

La baja toxicidad y el excelente perfil ambiental de estos compuestos significan que son particularmente útiles en aplicaciones en las que se desea la minimización de la contaminación. Ejemplos de aplicaciones de este tipo incluyen la fabricación de papel, el tratamiento del agua, aplicaciones forestales, tratamientos de salud pública, el uso en piscinas municipales y otros cursos de agua, en aplicaciones cercanas a los ríos, lagos, embalses o mares y en aplicaciones en las que la liberación a la atmósfera tiene que ser minimizada o controlada y en las que no es deseable el daño a la atmósfera. Ejemplos incluyen el uso en pinturas para exteriores e interiores, revestimientos, barnices, ceras u otras capas protectoras u opacificantes, colorantes o tamices; en la tinción, pigmentación o el uso de tintas; en productos de limpieza diseñados para el hogar, jardín o aplicaciones industriales; y en jabón o aplicaciones detergentes para uso industrial, en el hogar o medioambiental. Los compuestos comentados en el presente documento también pueden utilizarse en champús, detergencia doméstica y en productos de limpieza domésticos [por ejemplo productos de limpieza de hornos y productos de limpieza de superficies].

Los compuestos comentados en este documento son particularmente valiosos en las formulaciones en las que se requiere o puede ocurrir por accidente un contacto con la piel o los ojos de seres humanos o animales. Aplicaciones tales como el uso de champú o fluidos de limpieza corporal [tales como geles de ducha, toallitas para las manos o el cuerpo y toallitas médicas] pueden beneficiarse de la naturaleza segura de estos disolventes, que pueden formar parte de una formulación de limpieza y que también pueden reducir la irritación de algunos de los otros ingredientes tales como agentes tensioactivos. De una manera similar, la aplicación de productos farmacéuticos o veterinarios directamente sobre la piel o los ojos puede beneficiarse de una reducción de la irritación general provocada por una formulación cuando se basa en un compuesto de la presente invención. Los compuestos comentados en este documento también pueden ser utilizados para fines anti-bacterianos. Productos de limpieza de las manos y fluidos utilizados para limpiar solados, cocinas o vehículos también pueden beneficiarse de la reducción inherente del riesgo asociado con la naturaleza protectora del disolvente. Procesos industriales tales como la galvanoplastia y el revestimiento requieren a menudo disolventes y/o ácidos fuertes con el fin de limpiar y desengrasar superficies de metal o similares. Los compuestos comentados en el presente documento pueden reducir la corrosividad general de fluidos de este tipo que reducirían el riesgo asociado con el proceso de fabricación.

Las bajas toxicidades y las excelentes propiedades dérmicas de estos compuestos también significan que los mismos son adecuados para una amplia gama de aplicaciones farmacéuticas, veterinarias y de higiene personal. Son particularmente valiosos para la aplicación a la piel, la dosificación oral, inyección, supositorio y la inserción subcutánea o intra-lipídica, por ejemplo en dispositivos de liberación controlada de polímeros.

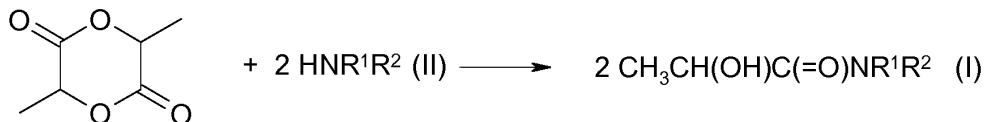
- 5 Los compuestos comentados en el presente documento tienen un poder de disolución excepcional para una amplia diversidad de productos agroquímicos, productos farmacéuticos y otros compuestos comercialmente valiosos, además el poder de disolución también se extiende a la disolución de la suciedad, grasa o ceras; tienen muy baja toxicidad para mamíferos, aves, peces y otros organismos acuáticos; tienen una baja toxicidad dérmica o irritación y, además, los disolventes reducen la toxicidad dérmica de compuestos altamente perjudiciales tales como lauril-sulfato de sodio y otros agentes tensioactivos; tienen puntos de inflamación altos, lo que significa que tienen un beneficio en términos de los requisitos de seguridad necesarios para el almacenamiento, transporte y uso; tienen bajas presiones de vapor, lo que significa que tienen bajos niveles de emisiones de compuestos orgánicos volátiles; se fabrican a partir de materiales naturales que son fácilmente renovables a partir de fuentes vegetales o animales; y son baratos de fabricar, ya que se producen a partir de ingredientes fácilmente disponibles y baratos.
- 10
- 15 Los compuestos comentados en este documento se pueden preparar, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5]$ en que OR^5 es un grupo lábil, con un compuesto de fórmula (II) $[\text{HNR}^1\text{R}^2]$, en que R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

Por consiguiente, la presente invención comenta, además, un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según se define arriba, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5]$ en que OR^5 es un grupo lábil, con un compuesto de fórmula (II) $[\text{HNR}^1\text{R}^2]$, en que R^1 y R^2 son como arriba.

20

De manera adecuada, R^5 es alquilo C_{1-4} .

- Este procedimiento produce HOR^5 como un subproducto; una reacción más limpia evita este subproducto: los compuestos de la presente invención también se pueden preparar haciendo reaccionar lactida [3,6-dimetil-[1,4]-dioxano-2,5-diona] con un compuesto de fórmula (II) $[\text{HNR}^1\text{R}^2]$, en que R^1 y R^2 son como se definió arriba. Esquemáticamente, se muestra a continuación una reacción de este tipo:
- 25



- El presente documento no se limita al anterior esquema de reacción; ilustra cómo la lactida [3,6-dimetil-[1,4]-dioxano-2,5-diona] se puede convertir en una lactamida por reacción de la lactida con una amina [adecuadamente una amina primaria o secundaria].
- 30

Por lo tanto, el presente documento también comenta un procedimiento para preparar un compuesto lactamida, que comprende la etapa de hacer reaccionar lactida [3,6-dimetil-[1,4]-dioxano-2,5-diona] con una amina. Además, comenta un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según se define arriba, que comprende la etapa de hacer reaccionar lactida con un compuesto de fórmula (II) $[\text{HNR}^1\text{R}^2]$, en que R^1 y R^2 son como se definió arriba.

35

De manera adecuada, el presente documento puede ser hecho funcionar sin disolventes.

La invención se ilustra mediante algunos los siguientes Ejemplos en los que:

g = gramos

°C = grados centígrados

A menos que se indique lo contrario, cada una de las concentraciones se expresa como porcentaje en peso.

40 EJEMPLO 1

La irritación y la lesión cutáneas se pueden medir lo más fácilmente mediante un proceso SIFT (siglas inglesas de Ensayo Funcional de Integridad Cutánea) bien conocido que mide la resistencia eléctrica de la piel después de la exposición al material de interés y la compara con la resistencia eléctrica de la piel no tratada. En este Ejemplo particular, se prepararon disoluciones de dimetil-lactamida al 1% y 10% p/p y se compararon con una disolución al

10% p/p de lauril-sulfato de sodio (SLS). El SLS se utiliza en formulaciones de champú y pasta dentífrica y es un control adecuado, porque se sabe mucho sobre su comportamiento frente a la irritación sobre la piel humana y el tejido ocular. La Tabla 1 muestra el resultado de la media de cinco mediciones con cada una de las muestras, así como el error estándar calculado en cada una de las medias. Los resultados para las dos concentraciones de dimetil-lactamida están dentro del intervalo de error experimental del control no tratado, exhibiendo así el comportamiento notablemente benigno de este disolvente sobre la piel. Por el contrario, la lesión provocada por la disolución de SLS al 10% fue significativamente mayor que la provocada por cualquiera de las disoluciones de lactamida.

Tabla 1

Mediciones de la resistividad eléctrica post-tratamiento de piel sometida a cada una de las disoluciones

<u>Muestra</u>	<u>Resistividad eléctrica/kilo-ohmios</u>	<u>Error típico</u>
Control no tratado	8,00	1,39
Disolución de dimetil-lactamida al 10%	7,72	2,05
Disolución de dimetil-lactamida al 1%	8,04	0,72
Disolución de SLS al 10%	0,91	0,05

EJEMPLO 2

Dimetil-lactamida ha demostrado reducir la lesión provocada por irritantes de la piel. Se llevó a cabo un SIFT (tal como se comenta en el Ejemplo 1) para comparar la lesión provocada por una disolución acuosa al 0,5% p/p de SLS en comparación con una muestra acuosa que contiene SLS al 0,5% más dimetil-lactamida al 10% p/p. Los resultados en la Tabla 2 demuestran que la piel tratada con dimetil-lactamida más SLS juntos sufrió una lesión significativamente menor que la piel expuesta a SLS solo. Para la comparación, se han incluido las lesiones provocadas por disoluciones de SLS al 1% y al 10% y también el valor de un control no tratado.

Tabla 2

Mediciones de la resistividad eléctrica sobre la piel expuesta a SLS y a dimetil-lactamida

<u>Muestra</u>	<u>Resistividad eléctrica/kilo-ohmios</u>	<u>Error típico</u>
Control no tratado	8,00	1,39
SLS al 0,5% con disolución de dimetil-lactamida al 10%	3,17	0,65
Disolución de SLS al 0,5%	2,03	0,33
Disolución de SLS al 1%	1,84	0,57
Disolución de SLS al 10%	0,91	0,05

EJEMPLO 3

La toxicidad de los disolventes a *Daphnia* es una forma adecuada de evaluar el probable impacto ecológico de un vertido y el potencial impacto medioambiental de los materiales en uso. En este ensayo se utilizaron diversas concentraciones de dimetil-lactamida con el fin de encontrar el punto en el que *Daphnia magna* sufría una movilidad reducida. *Daphnia magna* en tanques fue expuesta durante 48 horas a disoluciones de dimetil-lactamida. La concentración de dimetil-lactamida en agua a la que se detectó una movilidad reducida en un 50% [CE50] oscila entre 0,1% y 1% p/p.

EJEMPLO 4

La inflamabilidad de los disolventes es motivo de preocupación para minimizar el riesgo durante el almacenamiento, transporte y uso. Típicamente, el riesgo se evalúa midiendo el punto de inflamación del disolvente. El punto de inflamación de dimetil-lactamida se midió utilizando dispositivo de ensayo en copa cerrada Seta flash 3 modelo 30000-0. El valor medido fue de 108°C.

EJEMPLO 5

Una preocupación principal del medio ambiente asociado con disolventes es la probabilidad de que un compuesto orgánico volátil (VOC) sea liberado y transferido a la atmósfera superior. Una medida de esta tendencia es la presión de vapor del disolvente, ya que esto determina la fuerza impulsora para entrar en la fase de vapor. Se encontró que la presión de vapor medida de dimetil-lactamida esté entre 0,08 y 0,2 mm de Hg a 20°C.

EJEMPLO 6 (no perteneciente a la invención)

Las formulaciones que se aplican a las plantas de cultivo pueden conducir a menudo a lesiones fitotóxicas. Estas lesiones pueden adoptar la forma de la formación de manchas necróticas en los casos en los que la formulación pulverizada se ha depositado sobre superficies de las hojas, o puede adoptar la forma de clorosis o una lesión a mayor escala de la planta tal como la desecación y muerte. Con el fin de evaluar la seguridad de disolventes para especies vegetales, éstos fueron pulverizados en las altas tasas de uso y altos volúmenes de agua sobre las plantas jóvenes, muy sensibles.

Las especies vegetales *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Chenopodium album* (CHEAL) y *Digitaria sanguinalis* (DIGSA) se cultivaron a partir de semillas bajo condiciones de invernadero hasta que alcanzaron la fase de la primera hoja. Un disolvente se disolvió en agua destilada a una tasa de 1% p/p y se pulverizó sobre las plantas a una tasa de 2500 litros por hectárea utilizando un pulverizador de pista de laboratorio. Las plantas se mantuvieron en el invernadero durante un período de 2 semanas con el fin de observar cualquier efecto sobre las plantas. Las plantas no tratadas fueron cultivadas y mantenidas bajo las mismas condiciones que una comparación directa de las muestras tratadas. Un segundo conjunto de plantas idénticas también se pulverizó con el nuevo disolvente, pero en este caso también se añadió 0,5% del agente tensioactivo comercial Tween 20 (T) a la disolución de pulverización. En este experimento plantas control también se pulverizaron para la comparación con Tween 20 al 0,5%, pero no con el disolvente. Las plantas fueron examinadas después de 1, 2, 6, 7, 9 y 13 días para tratar de encontrar evidencia de la lesión a las plantas tratadas. Todos los experimentos se llevaron a cabo por duplicado. Utilizando este procedimiento se sometieron a ensayo los siguientes disolventes; los daños observados en las plantas se listan en la Tabla 3.

Tabla 3

Disolvente	Lesión observada con disolvente	Lesión observada con disolvente y Tween 20
N-propil-morfolinil lactamida	Ninguna	Ninguna
N-2-hidroxietil-lactamida	Ninguna	Ninguna
3-dietilamino-propil- lactamida	Ninguna	Ligera lesión a AMARE,CHEAL, no replicada
N-1,3-dimetil-butil lactamida	Ninguna	Ninguna
N-bencil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-sec.-butil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-2-hidroxietil-piperidinil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-alil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-3-butoxipropil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-isobutil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-isopropil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-1-etil-2-hidroxietil lactamida	Lesión a una AMARE, no replicada	Ninguna
N-etil-N-2-hidroxietil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-1-hidroxietilbutil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-pirrolidinil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-morfolinil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-hidroxietil-N-bencil- lactamida	Ninguna	Ninguna
N-etil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-metil-N-butil-lactamida	Ninguna	Ninguna
N-metil-N-propil-lactamida	Ninguna	Ninguna

EJEMPLO 7

Una muestra de un disolvente (200 microlitros) se añadió a un vial de vidrio de 4 ml de volumen. El plaguicida ciproconazol se añadió al vial y se agitó para permitir una mezclado a fondo. Se dejó que el vial se equilibrara a 25°C durante 24 horas, tiempo después del cual se examinó visualmente. Si el sólido se había disuelto, se añadió

una cantidad adicional de ciproconazol, el vial se agitó y después se dejó durante otras 24 horas. Se repitió este proceso hasta haberse formado una disolución saturada, después de lo cual el vial se dejó equilibrar durante una semana. El vial de vidrio se agitó a fondo utilizando un aparato Whirlimixer™ (T) de laboratorio (Fisons Scientific Instruments Limited), una vez al día, durante este período. Después de este tiempo, la muestra se centrifugó, se tomó una muestra del sobrenadante y se analizó mediante HPLC con referencia a un peso conocido de ciproconazol puro, con el fin de determinar la concentración de ciproconazol en solución.

La Tabla 4 demuestra que los disolventes de lactamida (de los cuales sólo N,N-dimetil-lactamida pertenece a la invención) tienen un excelente poder solubilizante para el plaguicida.

Tabla 4

Disolvente	% de ciproconazol en solución
N-butoxipropil-lactamida	17,3% p/p
1-(hidroxietil)piperidinil-lactamida	19,3% p/p
N-metil-N-propil-lactamida	27,3% p/p
N-(1-etilpropil)-lactamida	12,0% p/p
N,N-dimetil-lactamida	36,3% p/p
N-1,4-dimetilpentil-lactamida	10,5% p/p
N-(2-hidroxietil)-N-bencil-lactamida	25,0% p/p
N-morfolinil-lactamida	28,3% p/p
N-metil-N-butil-lactamida	33,0% p/p
N-isobutil-lactamida	16,6% p/p
N-alil-lactamida	18,1% p/p
N-etil-lactamida	18,8% p/p
N-etil-N-(2-hidroxietil)-lactamida	18,2% p/p
N-isopropil-lactamida	20,5% p/p

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra la preparación de determinadas lactamidas, de las cuales sólo N,N-dimetil-lactamida pertenece a la invención.

Las aminas utilizadas eran muestras comerciales suministradas por Fisher Scientific o Sigma Aldrich. Las aminas se hicieron reaccionar con uno de los siguientes:

- (S)-2-hidroxiopropionato de (-)-etilo ("S-lactato de etilo", Ex Sigma Aldrich, 98%)
- (S)-2-hidroxiopropionato de (-)-etilo ("L-lactato de etilo", Ex Fluka, > 99%)
- 3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona ("lactida", Ex Aldrich, 99%)

Inicialmente, las reacciones se realizaron en un reactor de microondas bajo las condiciones listadas en la Tabla 5. Debido a los volúmenes restringidos posibles y a la vista de las rápidas reacciones observadas, se llevaron a cabo reacciones adicionales en condiciones ambientales y a lo largo de un plazo de tiempo incrementado. Las reacciones se monitorizaron utilizando espectroscopía FT-IR a través de la reducción en la banda de éster a partir de acetato-lactato a -1750 cm^{-1} y el correspondiente aumento en las bandas de amida a -1630 cm^{-1} y -1550 cm^{-1} . Las muestras seleccionadas se purificaron a través de HPLC preparatoria y los compuestos se identificaron mediante GC-MS y RMN.

Se utilizó más adelante una nueva vía sintética, más limpia, en la que las aminas se hicieron reaccionar con lactida (3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona).

ES 2 545 102 T3

Tabla 5

Amina	Moles	Reaccionado con	Moles	Condiciones de la reacción	Rendimiento
Etilamina	0,126	S-lactato de etilo	0,126	Reactor de microondas, 200°C, 20 bar, 3 minutos	>75%
Etanolamina	0,164	S-lactato de etilo	0,164	Reactor de microondas, 200°C, 15 bar, 30 minutos	>95%
Isopropilamina	0,116	S-lactato de etilo	0,116	Reactor de microondas, 200°C, 18 bar, 30 minutos	>75%
Dietanolamina	0,104	S-lactato de etilo	0,104	Reactor de microondas, 200°C, 15 bar, 30 minutos	>75%
Morfolina	0,114	S-lactato de etilo	0,114	Reactor de microondas, 200°C, 9 bar, 30 minutos	>75%
Bencilamina	0,091	S-lactato de etilo	0,091	Reactor de microondas, 200°C, 13 bar, 30 minutos	>75%
Dietilamina	0,096	S-lactato de etilo	0,096	Reactor de microondas, 200°C, 15 bar, 30 minutos	>50%
N-metil-terc.-butilamina	0,037	S-lactato de etilo	0,037	Reactor de microondas, 200°C, 12 bar, 30 minutos	>25%
N-etilisopropilamina	0,037	S-lactato de etilo	0,037	Reactor de microondas, 175°C, 8 bar, 30 minutos	>25%
sec.-butilamina	0,098	S-lactato de etilo	0,098	Reactor de microondas, 200°C, 14 bar, 30 minutos	>75%
1-etilpropilamina	0,085	S-lactato de etilo	0,085	Reactor de microondas, 200°C, 12 bar, 30 minutos	>75%
N-isopropilmetilamina	0,096	S-lactato de etilo	0,096	Reactor de microondas, 150°C, 3 bar, 30 minutos	>25%
terc.-butilamina	0,095	S-lactato de etilo	0,095	Reactor de microondas, 200°C, 17 bar, 30 minutos	>95%
Pirrolidina	0,119	S-lactato de etilo	0,119	Reactor de microondas, 200°C, 14 bar, 30 minutos	>75%
1,3-dimetilbutilamina	0,030	S-lactato de etilo	0,030	Reactor de microondas, 200°C, 10 bar, 30 minutos	>50%
2-(etilamino)etanol	0,204	L-lactato de etilo	0,183	4 días a temperatura y presión ambientes	>75%
2-amino-1-butanol	0,208	L-lactato de etilo	0,188	4 días a temperatura y presión ambientes	>75%
Alilamina	0,267	L-lactato de etilo	0,240	4 días a temperatura y presión ambientes	>75%
Isobutilamina	0,199	L-lactato de etilo	0,179	4 días a temperatura y presión ambientes	>75%
1-etilpropilamina	0,171	L-lactato de etilo	0,154	4 días a temperatura y presión ambientes	>25%
terc.-amilamina	0,170	L-lactato de etilo	0,153	3 días a temperatura y presión ambientes	<25%
Dipropilamina	0,146	L-lactato de etilo	0,131	2 días a temperatura y presión ambientes	Despreciable
Hexilamina	0,151	L-lactato de etilo	0,136	3 días a temperatura y presión ambientes	>75%

Amina	Moles	Reaccionado con	Moles	Condiciones de la reacción	Rendimiento
DL-2-amino-1-pentanol	0,044	L-lactato de etilo	0,039	3 días a temperatura y presión ambientes	>75%
N-hexilmetilamina	0,130	L-lactato de etilo	0,117	2 días a temperatura y presión ambientes	>50%
N-metilpropilamina	0,047	L-lactato de etilo	0,042	4 días a temperatura y presión ambientes	>50%
Dipropilamina	0,047	Lactida	0,025	2 horas a 50°C	<10%
Bencilamina	0,053	Lactida	0,028	1 hora a 40°C	>95%
2-bencilaminoetanol	0,069	Lactida	0,035	5 horas a 55°C	>25%
N-metilbencilamina	0,074	Lactida	0,038	12 días a temperatura y presión ambientes	>50%
N-metilbutilamina	0,078	Lactida	0,040	12 días a temperatura y presión ambientes	>50%
3-dietilamino-propilamina	0,065	Lactida	0,033	12 días a temperatura y presión ambientes	>75%
2-etil-1-hexilamina	0,166	Lactida	0,108	4 días a temperatura y presión ambientes	>95%
3-N-butoxi-propilamina	0,056	Lactida	0,034	4 días a temperatura y presión ambientes	>25%
3-pentilamina	0,059	Lactida	0,040	4 días a temperatura y presión ambientes	>95%
N-(3-aminopropil)-morfolina	0,067	Lactida	0,035	4 días a temperatura y presión ambientes	>95%
N-metilanilina	0,081	Lactida	0,042	4 días a temperatura y presión ambientes	>25%

EJEMPLO 9 (no perteneciente a la invención)

- 5 El rastreo de Daphnia se lleva a cabo comúnmente para evaluar la toxicidad inherente de los productos químicos. En este ensayo cinco Daphnia se colocaron en un vaso de precipitados lleno de agua mantenida entre 18 y 19°C. Un producto químico lactamida de interés se introdujo a una concentración de 100 mg/l y los Daphnia fueron controlados durante 24 y 48 horas. Se registró cualquier Daphnia que se volvió inmóvil y el número se utilizó para la evaluación. Si menos de la mitad de los Daphnia eran inmóviles después de 48 horas, el valor de CE₅₀ (48 horas) se clasifica como > 100 mg/l [de lo contrario, sería menor que o igual a 100 mg/l]. Las lactamidas de la Tabla 6 fueron sometidas a ensayo y se tabularon sus valores de CE₅₀ (cada experimento se repitió cuatro veces y, de hecho, en
- 10 todos estos ensayos no murió ninguno de los Daphnia):

Tabla 6

Sustancia de Ensayo	CE ₅₀ (48 horas) (mg/l)
N-(2-etilhexil)-lactamida	>100
N-metil-N- <i>n</i> -butil-lactamida	>100
N-3-butoxi-propil-lactamida	>100
N-morfolinil-lactamida	>100
N-alil-lactamida	>100
N-[1-(hidroxietil)]-N-piperidinil-lactamida	>100
N-etil-N-(2-hidroxietil)-lactamida	>100

N-(2-hidroxietil)-N-bencil-lactamida	>100
N-metil-N- <i>n</i> -propil-lactamida	>100
N-(1-etilpropil)-lactamida	>100

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) para uso en un método de reducir la irritación cutánea provocada por un tensioactivo



5 2. Compuesto de fórmula (I) para uso en un método según la reivindicación 1, en que el tensioactivo es un etoxilato de nonilfenol, un etoxilato de alcohol, un sulfato de alquilo, un sulfonato, una amina terciaria o una sal de tri-alquil-amonio.

3. Compuesto de fórmula (I) para uso en un método según la reivindicación 1, en que el tensioactivo es lauril-sulfato de sodio.

4. Una formulación agroquímica que comprende un compuesto de fórmula (I)



y lauril-sulfato de sodio.