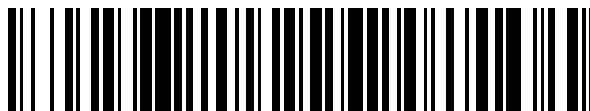


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 163**

21 Número de solicitud: 201600466

51 Int. Cl.:

**C07D 213/82** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**A01N 43/40** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**27.05.2016**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**27.11.2017**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE ALMERIA (100.0%)**  
**Universidad Almeria-OTRI,**  
**Ctra. de Sacramento, s/n**  
**04120 Almería ES**

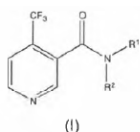
72 Inventor/es:

**FERNÁNDEZ DE LAS NIEVES, Ignacio ;**  
**RUIZ MUELLE , Ana Belén ;**  
**LÓPEZ RUIZ , Rosalía ;**  
**GARRIDO FRENICH , Antonia ;**  
**ROMERO GONZÁLEZ , Roberto y**  
**MARTINEZ VIDAL , José Luis**

54 Título: **Compuesto deuterados de flonicamida, procedimiento de preparación y uso de los mismos**

57 Resumen:

Compuestos deuterados de flonicamida,  
procedimiento de preparación y uso de los mismos  
La invención se refiere a un compuesto deuterado de  
flonicamida, de fórmula (I)



en la que R<sub>1</sub> es un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>-CN y -CH<sub>2</sub>-COOH; y R<sub>2</sub> es H, y en 10 la que al menos un átomo de hidrogeno en R<sub>1</sub> o en R<sub>2</sub> esta sustituido por deuterio; a su procedimiento de obtención y a su uso como patrón para la detección y cuantificación de flonicamida y derivados mediante técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masas.

## DESCRIPCIÓN

Compuestos deuterados de flonicamida, procedimiento de preparación y uso de los mismos.

5

**Sector**

Agroalimentación/Química.

10 **Estado anterior de la técnica**

La flonicamida (producto padre) es un insecticida habitualmente aplicado en tratamientos contra plagas en diversos cultivos agrícolas, del que se conocen tres metabolitos y/o productos de transformación:

15

- (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): *N*-(4-trifluorometilnicotinoil) glicina: TFNG

- (C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>): Ácido 4-trifluorometil nicotínico: TFNA

20

- (C<sub>1</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O): 4-trifluorometilnicotinamida: TFNA-AM

Tanto el producto padre como los distintos metabolitos se han detectado en distintas frutas y hortalizas (Xu y col. *Journal of Chromatography A* 1218 (2011) 6663-6666), empleando la técnica de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas.

25

Sin embargo, uno de los principales problemas de esta técnica es la presencia de efecto matriz, es decir, la variación en las señales cromatográficas inducidas por las matrices de análisis, que puede dificultar el proceso de cuantificación de los compuestos objeto de estudio. Una de las soluciones para solventar dicho problema es el empleo de patrones

30

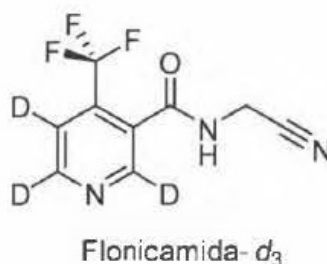
marcados isotópicamente (Köck-Schulmeyer y col. *Journal of Chromatography A* 1305 (2013) 176-187). En general dichos compuestos marcados isotópicamente pueden emplearse a fin de seguir procesos químicos o bioquímicos en los que participe flonicamida. Aunque tanto la flonicamida como sus metabolitos se encuentran en el mercado con un alto grado de pureza como "estándares químicos", no hay antecedentes sobre la síntesis de alguno de estos metabolitos de la flonicamida deuterados, y para el

35

compuesto padre, flonicamida, la empresa High Purity Compounds (HPC), vende el compuesto marcado isotópicamente exclusivamente en las tres posiciones del anillo de piridina (ver Fórmula 1), siendo por tanto menos reactivos desde el punto de vista químico, que aquellos átomos de deuterio presentes en la agrupación amida, grupo ácido carboxílico, o metileno en *alfa*, como son los compuestos objeto de la presente solicitud

40

de patente.



45 **Fórmula 1.** Estructura de la Flonicamida-d3 ofrecida por la empresa HPC.

Por lo tanto, hay aún una necesidad de proporcionar nuevos derivados deuterados de la flonicamida y metabolitos para la detección/cuantificación fiable y precisa de los mismos mediante técnicas de cromatografía de líquidos acopladas a espectrometría de masas. Uno de estos compuestos es el TFNG, del que no se conoce ningún derivado deuterado del mismo.

La presente invención permitirá disponer de los nuevos compuestos como "estándares químicos marcados isotópicamente" en estudios agronómicos y en el control de la seguridad alimentaria, aportando soluciones en el seguimiento de procesos en los que se emplee flonicamida como plaguicida, así como en estudios donde se evalúe la reactividad de dichas moléculas.

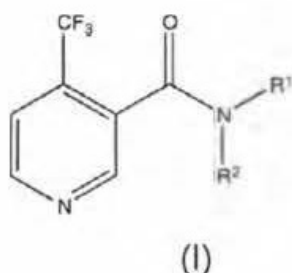
### Descripción de la invención

La presente invención se refiere a derivados deuterados del plaguicida flonicamida ( $C_9H_6F_3N_3O$ ) y de uno de sus metabolitos, TFNG ( $C_9H_7F_3N_2O_3$ ), marcados isotópicamente con deuterio. El nombre IUPAC de la flonicamida es N-cianometil-4-trifluorometilnicotinamida, y el nombre IUPAC de TFNG ( $C_9H_7F_3N_2O_3$ ) es N-(4-trifluorometilnicotinoil)glicina.

En esta memoria la expresión "compuesto derivado de flonicamida" se refiere a un compuesto deuterado con estructura de flonicamida, o simplemente, compuesto deuterado de flonicamida, y que puede ser la propia flonicamida, un derivado o un metabolito. "Metabolito" se debe entender con el significado habitual, como un derivado específico, que se obtiene del metabolismo de la flonicamida.

El término "protonación" puede hacer referencia en la presente memoria tanto a la introducción de un protón como de un átomo de deuterio, dado que habitualmente se usa de forma indistinta. Se indicará sin embargo si se trata de "protonación" con disolvente prótico (o de tipo prótico) o con un disolvente prótico (o de tipo prótico) deuterado. El término "deuteración" se usa también en este último caso con el mismo significado de "introducción de un átomo de deuterio".

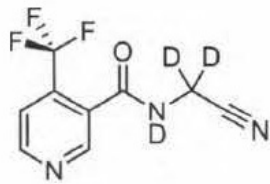
La presente invención se refiere a un compuesto deuterado de flonicamida de fórmula (I)



en la que  $R^1$  es un grupo seleccionado entre  $-CH_2-CN$  y  $-CH_2-COOH$ ; y  $R^2$  es H,

y en la que al menos un átomo de hidrógeno en  $R^1$  o en  $R^2$  está sustituido por deuterio.

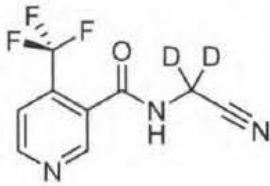
Según una realización concreta, el compuesto deuterado tiene la fórmula (II) (llamado también flonicamida- $d_3$ )



(II)

Según una realización concreta adicional el compuesto deuterado tiene la fórmula (III) (llamado también flonicamida- $d_2$ )

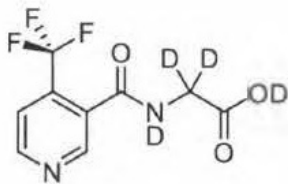
5



(III).

Según una realización concreta adicional el compuesto deuterado es un compuesto de TFNG que tiene la fórmula (IV) (llamado también TFNG- $d_4$ )

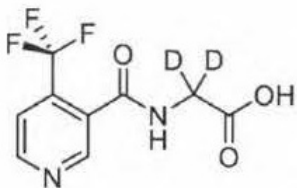
10



(IV).

Según una realización concreta adicional el compuesto deuterado es un compuesto de TFNG que tiene la fórmula (V) (llamado también TFNG- $d_2$ )

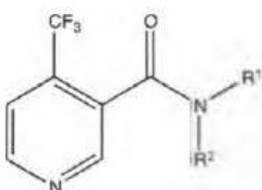
15



(V).

La presente invención tiene también como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1), definido anteriormente, caracterizado porque comprende la deuteración de un compuesto precursor de fórmula (1a)

20



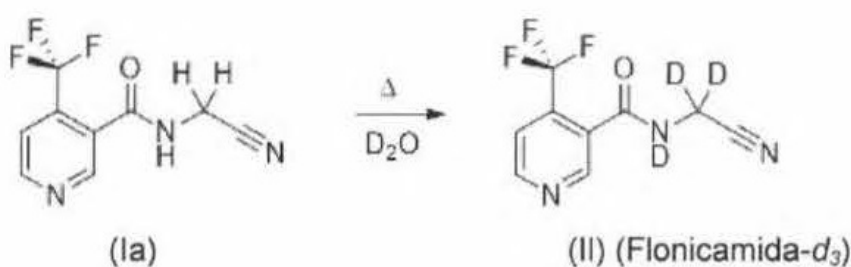
(1a)

en la que  $R^1$  es un grupo seleccionado entre  $-\text{CH}_2\text{-CN}$  y  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ; y  $R^2$  es H, con un disolvente deuterado de tipo prótico, en al menos una de las posiciones distintas del anillo de piridina.

- 5 Según realizaciones particulares, el procedimiento comprende las siguientes etapas: (a) abstracción selectiva de los dos protones del grupo metileno en alfa con respecto al grupo amida a temperatura de al menos  $40^\circ\text{C}$ , preferentemente  $60^\circ\text{C}$  y más preferentemente al menos  $80^\circ\text{C}$ ; y (b) deuteración con un disolvente deuterado de tipo prótico. Una realización preferida da como resultado el compuesto de fórmula (II).

10

El Esquema 1 muestra el procedimiento preferido de obtención del compuesto de fórmula (II).



15

El disolvente deuterado en el procedimiento de la invención puede ser cualquier disolvente deuterado de tipo prótico del estado de la técnica, tal como agua ( $\text{D}_2\text{O}$ ), o cualquier compuesto que contenga en su estructura una agrupación alcohol ó ácido carboxílico, tal como metanol ( $\text{MeOD}$ ), etanol ( $\text{EtOD}$ ), fenol ( $\text{PhOD}$ ), ácido acético ( $\text{MeCO}_2\text{D}$ ), si bien es preferentemente agua deuterada.

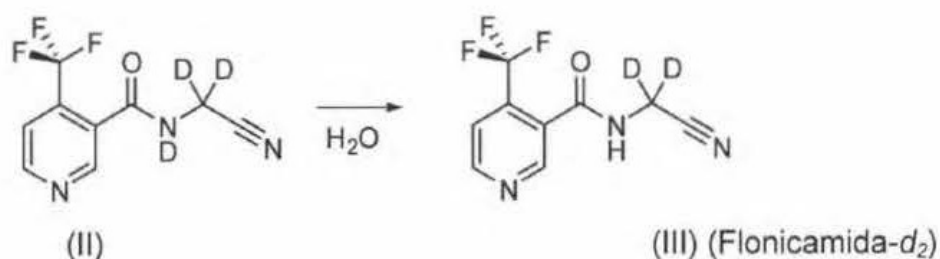
20

Según realizaciones particulares adicionales, el procedimiento comprende además una etapa de intercambio protón-deuterio, gracias a la acción de un disolvente de tipo prótico. Un disolvente prótico empleado puede ser cualquier disolvente de tipo prótico del estado de la técnica, tal como agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ), metanol ( $\text{MeOH}$ ), etanol ( $\text{EtOH}$ ), fenol ( $\text{PhOH}$ ), ácido acético ( $\text{MeCO}_2\text{H}$ ), si bien se prefiere el primero de ellos. Una realización preferida para esta alternativa del procedimiento da como resultado el compuesto de fórmula (III).

25

El Esquema 2 muestra una realización del procedimiento preferido de obtención del compuesto de fórmula (III).

30



35

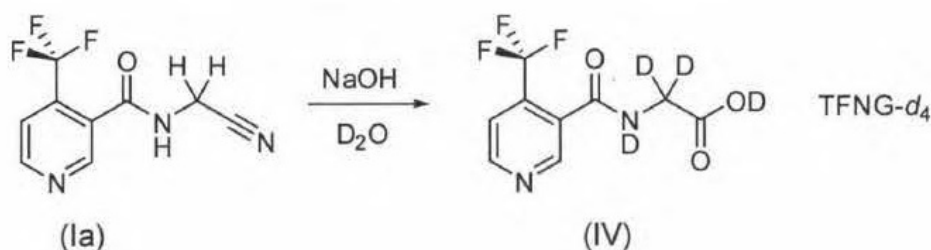
Según realizaciones particulares adicionales del procedimiento, el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto en el que  $R^1$  es un grupo  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ , y el procedimiento comprende las siguientes etapas: (a) abstracción selectiva de los dos protones del grupo metileno en alfa con respecto al grupo amida a temperatura de al menos  $40^\circ\text{C}$ , preferentemente  $60^\circ\text{C}$  y más preferentemente al menos  $80^\circ\text{C}$ ; (b) deuteración con un disolvente deuterado de tipo prótico, una etapa (c) de reacción del producto obtenido en la etapa b) con una base

de tipo hidróxido que reacciona con el grupo nitrilo, y una etapa (d) posterior de deuteración con un disolvente deuterado de tipo prótico. La base empleada puede ser un hidróxido metálico seleccionado entre hidróxido sódico (NaOH) e hidróxido potásico (KOH), preferentemente es hidróxido sódico.

5

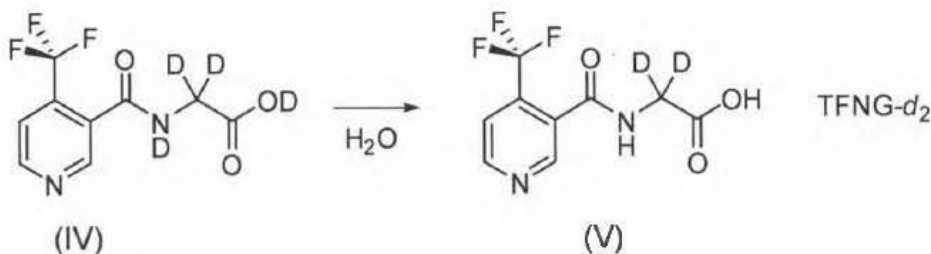
Una realización preferida para esta alternativa del procedimiento da como resultado el compuesto de fórmula (IV).

El Esquema 3 muestra una realización del procedimiento preferido de obtención del compuesto de fórmula (IV) a partir de una realización del compuesto (Ia):



Una alternativa adicional del procedimiento comprende las etapas (a) a (d) anteriormente mencionadas y además una etapa de intercambio protón-deuterio, gracias a la acción de un disolvente de tipo prótico. Una realización preferida para esta alternativa del procedimiento da como resultado el compuesto de fórmula (V) a partir del compuesto de fórmula (IV).

El Esquema 4 muestra una realización del procedimiento preferido de obtención del compuesto de fórmula (V) a partir del compuesto de fórmula (IV):



La flonicamida es un plaguicida del que interesa conocer sus metabolitos, a fin de realizar su seguimiento en el ámbito del control de la Seguridad Alimentaria y en otro tipo de estudios en los que participe este compuesto. La disponibilidad de "estándares químicos marcados isotópicamente" tanto de flonicamida como de sus metabolitos, permite su empleo en estudios en el medio biótico o abiótico facilitando el control analítico cuando se emplean técnicas de espectrometría de masas y de resonancia magnética nuclear, entre otras. La invención tiene aplicación industrial en empresas cuyo objetivo sea proporcionar compuestos orgánicos de síntesis con un alto grado de pureza para ser vendidos como "estándares químicos marcados isotópicamente" para uso en laboratorios de análisis. Adicionalmente, en estudios cinéticos de efecto isotópico, son estándares de un valor añadido importante ya que permiten el acceso a estudios mecanísticos en los que la parte reactiva no sea la del anillo de tipo piridina sino las de los protones en *alfa* con respecto al grupo nitrilo y la agrupación amida.

La presente invención tiene como objeto también el uso de un compuesto deuterado de fórmula (I) definido anteriormente como patrón para la detección y cuantificación de

40

flonicamida o derivados mediante técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masas.

5 Una realización particular es el uso del compuesto deuterado de fórmula (II) para la obtención del compuesto deuterado de fórmula (III).

Una realización particular adicional es el uso del compuesto deuterado de fórmula (IV) para la obtención del compuesto deuterado de fórmula (V).

## 10 Ejemplos

**Síntesis de Flonicamida- $d_3$ .** Se pesan 3 mg de flonicamida en un vial y se añaden 0,5 mL de disolvente deuterado. Se disuelve con ayuda de un sonicador durante 5 minutos. Esta disolución es calentada en un baño de aceite a una temperatura mínima de 80°C durante al menos 5 horas. La disolución resultante se liofiliza hasta la obtención del producto objetivo. El disolvente empleado será cualquier disolvente deuterado de tipo prótico del estado de la técnica, tal como agua ( $D_2O$ ), metanol (MeOD), o etanol (EtOD), si bien se prefiere el primero de ellos. El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1H$  y  $^2H$  confirma la formación del producto deseado de forma inequívoca. Así, la ausencia de la señal a desplazamiento químico de  $^1H$  de 4.38 ppm, y la aparición de dos señales a desplazamientos químicos de 4.41 y 8.55 ppm en el espectro de RMN- $^2H$  confirman la deuteración en las dos posiciones y entrada de tres átomos de deuterio. El espectro de masas de alta resolución del producto aislado confirma el aumento en tres unidades de masa atómica en relación al compuesto sin deuterar, obteniéndose en ionización en positivo el compuesto con una relación masa/carga ( $m/z$ ) de 233.0724 ( $[C_9H_3D_3F_3N_3O_3+H]^+$ , error de masa < 5 ppm), lo que de nuevo confirma la estructura propuesta.

**Síntesis de Flonicamida- $d_2$**  Se pesan 3 mg de flonicamida- $d_3$  y se añade 1 mL de disolvente prótico. Se agita durante 5 minutos con la ayuda de un vortex. La disolución se liofiliza hasta la obtención del producto objetivo. El disolvente prótico empleado será cualquier disolvente de tipo prótico del estado de la técnica, tal como agua ( $H_2O$ ), metanol (MeOH), o etanol (EtOH), si bien se prefiere el primero de ellos. La estructura del compuesto se comprueba al observar en el espectro de RMN- $^2H$  la desaparición de la señal a desplazamiento químico de 8.55 ppm y su aparición en el correspondiente espectro de RMN- $^1H$  a un desplazamiento químico de 8.53 ppm. De nuevo, la espectrometría de masas pone de manifiesto un  $m/z$  de 230.0505 ( $[C_9H_4D_2F_3N_3O_3-H]^-$ , error de masa < 5 ppm), cuando se monitoriza en modo negativo, lo que verifica la presencia de sólo dos átomos de deuterio.

**Síntesis de TFNG- $d_4$ .** Se pesan 3 mg de flonicamida en un vial y se añaden 0.5 mL de disolvente deuterado. Se disuelve con ayuda del sonicador durante 5 minutos. A esta disolución se le añade una cantidad catalítica (al menos un 1% en mol respecto a flonicamida) de NaOH 5N o estequiométrica de base. La disolución resultante se calienta en un baño de aceite a 60°C durante 5 h. La disolución se neutraliza con DCI 7.6 N hasta pH neutro y se extrae en acetato de etilo. La disolución se seca sobre sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad en el rotavapor, lo que conlleva la obtención del producto objetivo. El disolvente empleado será cualquier disolvente deuterado de tipo prótico del estado de la técnica, tal como agua ( $D_2O$ ), metanol (MeOD), o etanol (EtOD), si bien se prefiere el primero de ellos. En la realización preferida del procedimiento de la invención, la base empleada es un hidróxido metálico seleccionado entre hidróxido sódico (NaOH) e hidróxido potásico (KOH). La ausencia de la señal a desplazamiento químico de  $^1H$  de 4.09 ppm en su espectro de RMN, y la aparición de tres señales a desplazamientos químicos de 4.41, 8.12 y 11.44 ppm en el espectro de RMN- $^2H$  confirman la deuteración

en las tres posiciones y entrada por tanto de cuatro átomos de deuterio. El espectro de masas de alta resolución del producto aislado confirma el aumento en cuatro unidades de masa atómica con una  $m/z$  de 253.0641 ( $[\text{C}_9\text{H}_3\text{D}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ , error de masa < 5 ppm) cuando el compuesto es monitorizado en modo positivo.

5

**Síntesis de TFNG- $d_2$ .** Se pesan 3 mg de TFNG- $d_4$  y se añade 1 mL de disolvente prótico. Se agita durante 5 minutos con la ayuda de un vortex. La disolución se liofiliza hasta la obtención del producto objetivo. El disolvente empleado será cualquier disolvente de tipo prótico del estado de la técnica, tal como agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ), metanol (MeOH), o etanol (EtOH), si bien se prefiere el primero de ellos. La estructura del compuesto se comprueba al observar en el espectro de RMN- $^2\text{H}$  la desaparición de las señales a desplazamiento químico de 8.12 y 11.44 ppm y su aparición en el correspondiente espectro de RMN- $^1\text{H}$  a desplazamientos químicos de 8.10 y 11.42 ppm. Al igual que en los casos anteriores, la espectroscopia de masas de alta resolución, permite la monitorización del ion  $m/z$  249.0463, ( $[\text{C}_9\text{H}_4\text{D}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3-\text{H}]^-$ , error de masa < 5 ppm), en modo negativo, lo que corrobora el aumento en dos unidades de masa atómica respecto a la masa del TFNG sin deuterar, confirmando la estructura propuesta.

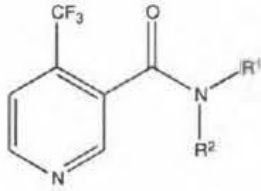
10

15



**REIVINDICACIONES**

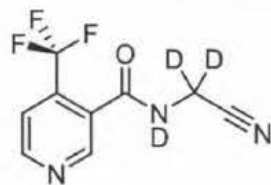
1. Un compuesto deuterado de flonicamida, de formula (I)



(I)

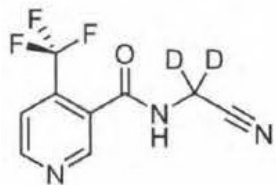
en la que R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>-CN y -COOH; y R<sup>2</sup> es H,  
y en la que al menos un átomo de hidrógeno en R<sup>1</sup> o en R<sup>2</sup> esta sustituido por deuterio.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II)



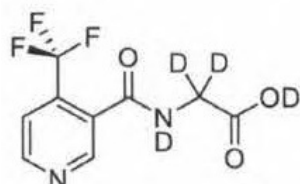
(II).

3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III)



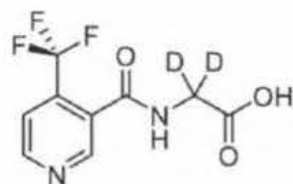
(III).

4. Compuesto según la reivindicación 1, de TFNG, que tiene la fórmula (IV)



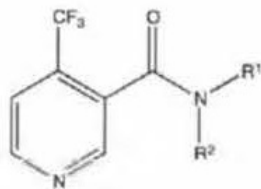
(IV).

5. Compuesto deuterado según la reivindicación 1, de TFNG, que tiene la formula (V)



(V).

6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), definido en la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la deuteración de un compuesto precursor de fórmula (Ia)



(Ia)

5

en la que R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>-CN y -COOH; y R<sup>2</sup> es H,

10 con un disolvente deuterado de tipo prótico, en al menos una de las posiciones distintas del anillo de piridina.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, que comprende las siguientes etapas: (a) abstracción selectiva de los dos protones del grupo metileno en alfa con respecto al grupo amida, en el compuesto de fórmula (Ia) en la que R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CN, a temperatura de al menos 40°C, preferentemente 80°C; y (b) deuteración con un disolvente deuterado de tipo prótico.

15

8. Procedimiento según la reivindicación 7 en el que se obtiene el compuesto de fórmula (II).

20

9. Procedimiento según la reivindicación 7, que comprende además una etapa de intercambio protón-deuterio, gracias a la acción de un disolvente de tipo prótico, dando como resultado el compuesto de fórmula (III).

10. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula (Ia) en la que R<sup>1</sup> es un grupo -CH<sub>2</sub>-CN, y que comprende además una etapa (c) de reacción del producto obtenido en la etapa (b) con una base de tipo hidróxido que reacciona con el grupo nitrilo, y una etapa (d) posterior, de deuteración con un disolvente deuterado de tipo prótico, obteniéndose el compuesto de fórmula (IV).

25

11. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende además una etapa posterior de intercambio protón-deuterio, gracias a la acción de un disolvente de tipo prótico obteniéndose el compuesto de fórmula (V).

12. Uso del compuesto deuterado de fórmula (I) definido en la reivindicación 1 como patrón para la detección y cuantificación de flonicamida o derivados mediante técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masas.

30

13. Uso del compuesto deuterado de fórmula (II) para la obtención del compuesto deuterado de fórmula (III).

35

14. Uso del compuesto deuterado de fórmula (IV) para la obtención del compuesto deuterado de fórmula (V).

40



- ②① N.º solicitud: 201600466  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.05.2016  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	<a href="http://www.hp-compounds.de">http://www.hp-compounds.de</a> D3-flonicamid, nº del catálogo 675687	1-11, 13-14
A	M Kock-Schulmeyer et al, Journal of Chromatography A, 2013, vol 1305, págs. 176-187. "Development of a multiresidue method for analysis of pesticides based on isotope dilution and liquid-chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry", tabla 2	12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
21.11.2016

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D213/82** (2006.01)

**C07B59/00** (2006.01)

**A01N43/40** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07B, A01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, PUBCHEM, ESPACENET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.11.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	<a href="http://www.hp-compounds.de">http://www.hp-compounds.de</a> D3-flonicamid, nº del catálogo 675687	2015
D02	M Kock-Schulmeyer et al, Journal of Chromatography A, 2013, vol 1305, págs. 176-187. "Development of a multiresidue method for analysis of pesticides based on isotope dilution and liquid-chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry", tabla 2	2013

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V), reivindicaciones 1-5, todos ellos derivados deuterados de la flonicamida, al procedimiento para su obtención (reivindicaciones 6-11 y 13-14) por deuteración de la flonicamida y al uso de estos compuestos para la detección y cuantificación del insecticida flonicamida en frutas y hortalizas por técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masas (reivindicación 12).

El documento D1 divulga un derivado deuterado de flonicamida en las posiciones libres del anillo de piridina, los compuestos de la solicitud están sustituidos por deuterio en los hidrógenos no piridínicos, éstos no se han encontrado divulgados con anterioridad luego son nuevos.

El documento D2 (tabla 2) divulga un procedimiento de análisis de 23 pesticidas deuterados por cromatografía asociada a espectrometría de masas entre los cuales no se encuentra la flonicamida.

Puesto que los compuestos de las reivindicaciones 1-5 son nuevos, también lo son el procedimiento para su preparación y su uso para detectar flonicamida. Además la solicitud se considera inventiva pues un técnico en la materia no tendría base en el estado de la técnica para concluir de manera evidente la utilidad de los compuestos (I)-(V) respecto a la flonicamida-d3 divulgada en D1, siendo necesario disponer de datos experimentales para evaluar su utilidad para el uso objeto de la invención establecido en D2.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-14 de la solicitud son nuevas e inventivas según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.