

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-176262-00007-0000

Fecha: 2013-10-23 15:04:52 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Re.: Expediente No. **11 176262**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
“COMPUESTOS INSECTICIDAS”
Solicitante: **SYNGENTA LIMITED - SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No. 13302** notificado por fijación en lista del 30 de Julio de 2013, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones de los artículos 14 y 30 de la Decisión 486. El Examinador señala lo siguiente:

- Las reivindicaciones 11, 14 y 15 se refieren realmente a un uso. Por lo tanto, no son patentables.
- El título de la presente solicitud tiene expresiones muy generales y se requiere que el solicitante lo modifique de tal forma que se haga referencia a la estructura química específica de los compuestos objeto de la invención.
- La reivindicación 1 no es clara porque las definiciones de los radicales **R¹, R², R³, R⁴, A¹, A², A³, A⁴ y G** son muy amplias y dan lugar a un número indeterminado de compuestos que

no encuentran un debido sustento en el capítulo descriptivo, lo cual impide entender el alcance de la invención.

- La totalidad del pliego reivindicatorio carece de claridad porque comprende expresiones muy amplias que no están sustentadas en la descripción y además impiden entender el alcance de la invención tal como: “arilo”, “arilo sustituido”, “heterociclo”, “heterociclo sustituido”, “cantidad eficaz”, “insecticida”, “acaricida”, “nematicida” y “molusquicida”.
- La reivindicación 12 no es clara porque menciona una composición pesticida caracterizada porque comprende compuestos de fórmula (I) pero no menciona de manera específica y bien delimitada en qué proporción se encuentra.

Se le recuerda al solicitante que una composición o combinación debe ser definida en función de sus características técnicas esenciales las cuales corresponden a sus ingredientes esenciales (en este caso, el nombre químico específico de cada uno de los compuestos utilizados en la preparación de la composición fungicida) y la proporción específica y bien delimitada en la que se encuentra cada uno de ellos.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado.

De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Se ha redactado nuevamente el pliego reivindicatorio, de conformidad con las sugerencias del Señor Examinador con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma.
- En primer lugar se eliminan las antiguas reivindicaciones 3, 4, 6, 11, 14 y 15.
- Se incluyen nuevas reivindicaciones 4, 5, 9 y 10, las cuales se refiere a compuestos específicos que surgen del reemplazo de los radicales de la fórmula I. Específicamente, están soportadas en la tabla A de la descripción.

- La nueva reivindicación 1 ha limitado la definición de los radicales R1, R2, R3, R4, A1, A2, A3, A4 y G para que su alcance esté de acuerdo con lo ejemplificado. Así las cosas, R1 es hidrógeno, G es oxígeno y A1, A2, A3, A4 no es nitrógeno. Además, se eliminaron opciones de la definición de los radicales R2 y R4.
- En cuanto a la falta de claridad por la presencia de expresiones muy amplias, el solicitante ha restringido la definición del término arilo a fenilo y del término heteroarilo a piridilo. Sumado a lo anterior, ha eliminado el término heterociclilo.
- Adicionalmente, la reivindicación 12 ha sido modificada para precisar la cantidad específica del compuesto de fórmula I. La base de esta información se encuentra en la línea 24 de la página 43 de la descripción.
- Con relación a los términos “insecticida”, “acaricida”, “nematicida” y “molusquicida”, se hace énfasis en que su presencia es en el preámbulo de la reivindicación para definir el tipo de composición que es sujeto de protección, y donde la composición está definida por comprender una cantidad determinada, entre 0,0001 y 95% de un compuesto de fórmula (I).

Sea esta la oportunidad para señalar que el solicitante incluyó la información sobre la cantidad de compuesto, aunque, contrario a lo dicho por el examinador, en este caso la inclusión de tal dato no era necesario pues el inciso 2.6.5.4 de la *Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad* de esta Oficina, titulado “*Características esenciales*”, señala en el texto de la nota de la tabla sobre las características esenciales de las invenciones del sector químico que “*Nota: Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales.*” (El subrayado es nuestro)

Para el caso que nos ocupa, la esencia de la invención es el compuesto activo de fórmula I, definido en la reivindicación 1, siendo así, no hay razón para que ese Despacho requiera otras características estructurales de la invención, tal como la proporción en que dicho compuesto activo está presente en la composición o la definición de otros componentes incluidos en la misma.

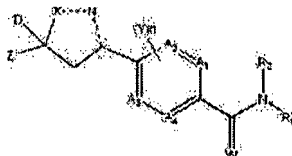
- En relación con el título, el solicitante presenta a consideración de ese Despacho el siguiente “*Compuestos Insecticidas Derivados de dihidro-pirrol*”, el cual hace referencia a la estructura química específica de los compuestos objeto de la invención

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones por claridad que hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro, conciso y la materia reivindicada se encuentra debidamente soportada en la descripción.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos JP2008133273 (en adelante D1) y WO2007080131 (en adelante D2) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 10, 12 y 13. Su Despacho realiza un cuadro comparativo entre la antigua reivindicación 1 y el contenido de los documentos D1 y D2, para concluir que la invención definida en la reivindicación 1 no es inventiva porque:

- Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga compuestos pesticidas de fórmula (I)

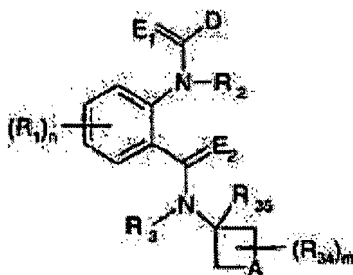


Donde (abstract): W: O, S; Y: metilo; R1, R2: H, piridilmetil; Z: fenilo opcionalmente sustituido; D: haloalquilo; A1 a A4: CH.

- La diferencia entre los compuestos enseñados en el documento D1 y los descritos en la reivindicación 1 de la presente solicitud consiste en la presencia de un anillo de 4 miembros en el sustituyente “NR1R2” de los compuestos ahora reivindicados, el cual no está presente en los compuestos de D1.
- El efecto técnico que logra la presencia del anillo de 4 miembros en el sustituyente “NR1R2” en los compuestos de la presente solicitud no puede ser determinado porque no existe alguna evidencia que indique que dicho sustituyente otorgue a los compuestos objeto de

la invención alguna ventaja técnica en su actividad pesticida sobre los compuestos previamente enseñados por el documento D1.

- Por lo tanto el Problema Técnico Objetivo de la presente solicitud consiste en proporcionar compuestos pesticidas alternativos a los enseñados en D1 en donde se use un anillo de 4 miembros en el sustituyente “NR₁R₂”.
- Sin embargo, la utilización de un anillo de 4 miembros en el sustituyente “NR₁R₂” en compuestos pesticidas con este tipo de estructuras ya ha sido revelada por el documento D2 el cual enseña compuestos con actividad insecticida de fórmula (I):



Donde (Pág. 1 a 3): E₁, E₂: O, S; A: O, S, SO, SO₂=NR; D: 2-piridil, fenol opcionalmente sustituidos.

- En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia conociendo el Problema Técnico Objetivo y las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2 habría derivado de manera obvia y sin mucho esfuerzo de su parte los compuestos descritos en la reivindicación 1 actualmente presentada mediante la adición de anillo de 4 miembros enseñado en los compuestos de D2 al sustituyente “NR₁R₂” de los compuestos revelados por D1.
- Finalmente, el examinador establece que las reivindicaciones dependientes 2 a 10, 12 y 13 no mencionan características técnicas esenciales sobre la composición reclamada en la reivindicación 1, tampoco se pueden considerar inventivas.

En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con los artículos 16 y 18 de la Decisión 486:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público

por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”

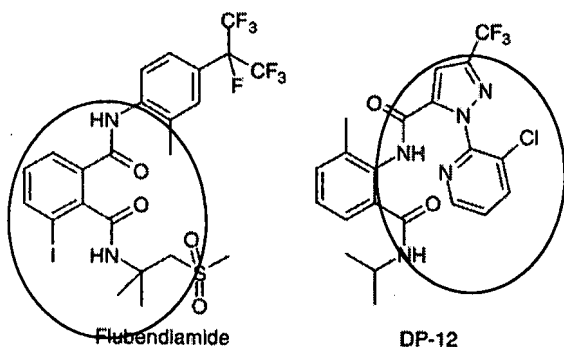
“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

De conformidad con los anteriores artículos, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención de acuerdo a las nuevas reivindicaciones 1 a 14 resulta inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

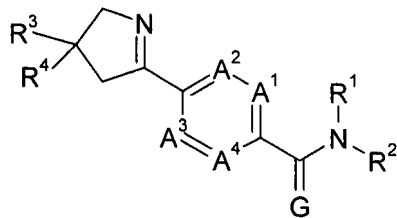
- D2 se refiere a una clase de insecticidas designados como **“insecticidas diamida”**, que eran conocidos con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud. El artículo “Insecticide mode of action: return of the ryanodine receptor”, Nauen, Pest Manag. Sci 62:690-692 (2006), adjunto a este memorial como ANEXO I y publicado antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, proporciona una revisión concisa de esta clase de insecticidas.

Dentro de la clase de diamidas, hay dos subgrupos, las diamidas del ácido ftálico y las diamidas antranílicas. Ambas subclases tienen el mismo modo de acción, es decir, la activación del receptor de rianodina. El término “diamina” se refiere a la benzamida sustituida por un segundo grupo amida en posición orto, este motivo común se resalta en la página 692, columna 1, líneas 2-6, haciendo referencia a los dos compuestos que se muestran en la figura 2.

Figura 2 del artículo de Nauen



Fórmula I de la invención



Con base en esta información, una persona versada en la materia consideraría razonablemente pensar que las moléculas que no tienen este motivo 1,2 diamida esencial, como el compuesto de fórmula I de la presente invención, no serían miembros de esta clase de insecticidas y por ende, tendrían un modo de acción diferente.

Siendo así, no hay razón alguna para que dicha persona se viera motivada a adicionar un anillo de 4 miembros, como el enseñado en los compuestos “insecticidas diamida” de D2, a un compuesto insecticida perteneciente a una clase de insecticida absolutamente diferente, como es la que se divulga en D1.

- En este orden de ideas y revisando los compuestos de D1, se encuentra que ninguna de las moléculas de D1 incluye el motivo 1,2-diamida. Por lo tanto, una persona versada en la materia entendería que D1 se refiere a una clase diferente de insecticidas que aquellos descritos en D2 y que en consecuencia, los compuestos de D1 tendrían un modo de acción diferente.

Por lo tanto, consideraría irrelevante combinar las enseñanzas de D1 con las de D2. En otras palabras, una persona versada en la materia no usaría las enseñanzas de D2 para guiar las modificaciones de compuestos diferentes, como los que se reportan en D1.

- Ahora bien, D1 solo tampoco proporciona ninguna motivación al experto para modificar los compuestos que allí se divulgan y llegar a los compuestos de la presente invención. Además, se adjunta a este memorial el ANEXO II, el cual contiene información que muestra los efectos sorprendentes e inesperados de los resultados obtenidos al comparar la actividad de los compuestos de la presente invención con los compuestos de D1.

Nótese que la cadena lateral piridina del compuesto comparado aparece con alta frecuencia en los ejemplos de D1, y el experto consideraría razonablemente que dicha cadena proporciona la actividad más importante. Contrario a ello, los resultados de los ejemplos comparativos muestran que los compuestos de la presente invención son significativamente más potentes.

Como el examinador podrá corroborar, la aplicación del compuesto A4 sobre *Heliothis virescens* causa la mortalidad del 100% o el 80% de los huevos, dependiendo de la cantidad aplicada, mientras el compuesto 1-1 de JP200813273A es incapaz de producir mortalidad de los huevos.

De forma similar, cuando el ensayo de los compuestos se realiza sobre *Tetranychus urticae*, A4 origina la misma mortalidad, en tanto que la aplicación del compuesto 1-1 de JP200813273A en una cantidad de 12,5 ppm genera una mortalidad del 100%, pero cuando la concentración de 1-1 de JP200813273A es de 3 ppm no se observa efecto alguno sobre la mortalidad de huevos, larvas y adultos de Tetranychus urticae.

De igual manera, los compuestos A3 y A1 de la invención logran el 80% o el 100% de mortalidad de los huevos de *Heliiothis virescens*, en tanto el compuesto 1-1 de JP200813273 de D1 es **incapaz de producir mortalidad de los huevos de este insecto.**

Así mismo, A3 y A1 ejercen control del sobre *Tetranychus urticae*, incluso en cantidades de 3ppm, mientras que el compuesto de D1 es incapaz de efectuar un control cuando se aplica en dicha cantidad.

Esto representa un resultado sorprendente para el experto en la materia, pues de ninguna manera D1 enseñaba cómo mejorar la actividad biológica de los compuestos que dicho documento divulga y su combinación con las enseñanzas de D2 tampoco motivaba a una persona versada en la materia a pensar que la solución para obtener un derivado de dihidropirrol con mayor actividad insecticida que los compuestos de D1 era incluir un anillo de 4 miembros en el sustituyente "NR1R2", basado en que tal radical, que no era la parte esencial de la actividad insecticida que presentan los **"insecticidas diamida"**, estaba presente en unos compuestos absolutamente distintos, como los reportados por D2.

Como el examinador reconocerá, ni la modificación de la molécula reportada en D1 ni ninguno de los efectos anteriores, habían sido visualizados o sugeridos en D1 o D2.

Considerando los argumentos anteriores a la luz de inciso 2.13.5.3.1 de la *Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad* de esta Oficina, el cual se refiere a la **"Indicios de la existencia de nivel inventivo"**, que establece *"En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo: ... - Efecto técnico sorprendente."* la presente invención reúne la totalidad de los requisitos de patentabilidad, incluido el requisito de nivel inventivo, pues ella se refiere a compuestos **no descritos en el Estado de la Técnica y, además, dicho compuestos presentan efectos inesperados, que superaran la actividad biológica de los compuestos más cercanos en el estado del arte, es decir los compuestos de D1,** tales efectos de ninguna manera se podrían haber sido previstos a partir de documentos que solamente hacen alusión a compuestos menos eficientes o compuestos diferentes como son los **insecticidas diamida.**

Respetuosamente hacemos un llamado al examinador para recordarle que un nuevo compuesto químico no es un rompecabezas cuyas piezas podrían ser unidas porque otros documentos ya las daban a conocer de forma independiente.

Siendo así, debe evitarse la realización de análisis post facto, pues el inciso 2.13.6.3 de la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad de esta Oficina, señala: “Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. **El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.**

‘Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.”

Considerando los argumentos expuestos y los lineamientos establecidos en el inciso citado, el examen realizado se basa en la divulgación del solicitante, pues no existe una probabilidad razonable de éxito que permitiera predecir que modificando el sustituyente “NR1R2” de los compuestos revelados por D1 con un anillo de 4 miembros, como el que tienen los insecticidas diamina D2, se lograría obtener un derivado de dihidro-pirrol con una actividad biológica mejorada.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 14, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones.
- Anexo I: ensayos comparativos entre compuestos de la invención y el compuesto divulgado en D1
- Anexo II: artículo "Insecticide mode of action: return of the ryanodine receptor", Nauen, Pest Manag. Sci 62:690-692 (2006)

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfono: 756 0770

Bogotá, D.C. **23 OCT. 2013**
MCA/

P2384
MEMORIAL RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

Perspectives

Insecticide mode of action: return of the ryanodine receptor

Ralf Nauen*

Bayer CropScience AG, Research Insecticides, Insect Toxicology and Resistance, Alfred Nobel Str. 50, 40789 Monheim, Germany

1 INTRODUCTION

There are only a few biochemical modes of action of insecticides of real commercial importance, in spite of the fact that thousands of chemists all over the world have worked hard for decades to synthesize new molecules to control insect pest species. Many of these pests are a major threat to the continuous supply of food for human consumption or as human disease vectors. Synthetic insecticides therefore play a major role in agronomic cropping systems. From an insect toxicologist's point of view, many interesting chemical structures of insecticides and their modes of action have been characterized, e.g. ecdysone agonists, ligand-gated chloride channel modulators, juvenile hormone mimics or chitin biosynthesis inhibitors such as benzoylphenylureas. These can, of course, each be considered as a separate chemical class, but none has gained an outstanding market share, although they remain useful against several crop pests. From an economic point of view there are – in spite of all efforts – only four chemical classes of insecticides of major importance (with a market share of more than 10%): organophosphates (introduced in the 1940s), carbamates (1950s), synthetic pyrethroids (1970s) and neonicotinoids (1990s). Therefore, four chemical classes represent more than 60 years of intensive insecticide research, and account for more than 70% of the current insecticide sales (Fig. 1). Does this perhaps reflect a limited number of vital target sites, the loss or gain of function of which would inevitably kill an insect pest? (This is assuming that all other properties, such as physicochemistry, stability and pharmacokinetics, would not lead to any limitations in performance – chemical fine-tuning of these properties is a challenge in itself.)

The four chemical classes of compounds mentioned above act on only three different target sites, and their biochemical mode of action in a broader sense is interference with a single pathway: cholinergic nerve transmission in the insect central nervous system. Organophosphates and the carbamate class of compounds, by phosphorylating or carbamoylating respectively, both inhibit acetylcholinesterase, an

enzyme of crucial importance in terminating nerve pulses. The pyrethroids developed rapidly to become insecticides of great economic importance, active against both agronomic pests and disease vectors such as mosquitoes. Pyrethroids are modulators of voltage-gated sodium channels and in most cases have fast knockdown properties not observed with any other class of insecticides. The latest chemical class of insecticides with outstanding economic impact in the agrochemicals industry comprises the neonicotinoid insecticides, acting agonistically and with high selectivity on insect nicotinic acetylcholine receptors. This chemical class includes imidacloprid, which is the best-selling insecticide worldwide and was introduced to the market by Bayer CropScience in 1991.¹

Since the neonicotinoids, no new economically important chemical classes of insecticides have appeared. However, this may change in the not too distant future, considering the latest developments in insecticide chemistry published by scientists from Nihon Nohyaku (Japan),² Bayer CropScience (Germany)³ and DuPont (USA).⁴ It is very likely that these patented chemistries will boost further synthesis activities within the crop protection industry, particularly when taking into account that this chemistry binds to a biochemical target site not yet exploited by synthetic insecticides: ryanodine-sensitive intracellular Ca^{2+} release channels, commonly known as ryanodine receptors. Ca^{2+} is a universal intracellular messenger and its flux is modulated by Ca^{2+} channels such as the ryanodine receptor, which mediates many cellular and physiological activities, e.g. neurotransmitter release, hormone secretion, gene expression and muscle contraction.

2 FLUBENDIAMIDE – THE FIRST SYNTHETIC RYANODINE RECEPTOR INSECTICIDE

The ryanodine receptor as an insecticide target site has been known for decades and is named after the natural plant-derived (alkaloid) insecticide ryanodine, which also became a unique tool in the

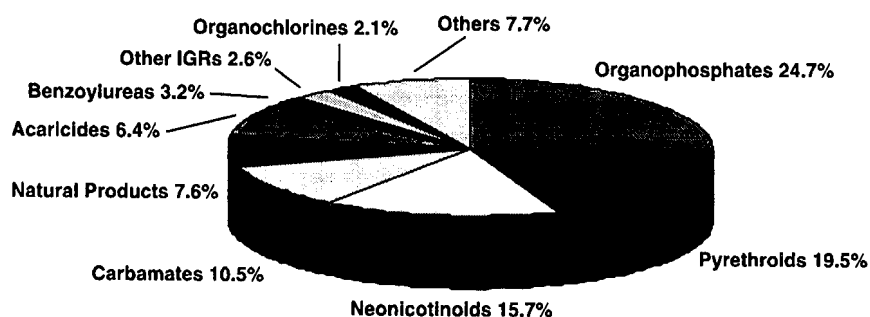
* Correspondence to: Ralf Nauen, Bayer CropScience AG, Research Insecticides, Insect Toxicology and Resistance, Alfred Nobel Str. 50, 40789 Monheim, Germany

E-mail: ralf.nauen@bayercropscience.com

(Received 24 February 2006; revised version received 27 March 2006; accepted 27 March 2006)

Published online 13 June 2006; DOI: 10.1002/ps.1254

© 2006 Society of Chemical Industry. *Pest Manag Sci* 1526–498X/2006/\$30.00



Total Global Insecticide Sales 2003 = \$6,650

[Source Phillips McDougall, November 2004]

Figure 1. Major chemical classes of insecticides and their market share (acaricides are combined owing to their chemical diversity).

characterization of these receptors owing to its binding specificity and high affinity for insect receptors (K_D 5–15 nM). The insecticidal properties of ryanodine were, however, rather limited under field conditions. Earlier work on both natural Ryania alkaloids and their semi-synthetic derivatives in order to increase their efficacy – including extensive structure–activity relationship studies – failed to exploit this target to produce economically relevant insecticides, e.g. as outlined by Jefferies *et al.* (and references cited therein).⁵

The ryanodine receptor returned to the limelight again after the public unveiling of flubendiamide (Fig. 2), a new insecticide particularly active against lepidopteran pest species, presented by Nihon Nohyaku and Bayer CropScience scientists during the International Conference on Pesticides in Kuala Lumpur in July 2005.⁶ The first detailed mode of action studies were presented in August 2005 at the American Chemical Society Meeting in Washington.⁷ Flubendiamide is being co-developed by Nihon Nohyaku and Bayer CropScience and is the first commercial member of a new chemical class of insecticides named 1,2-benzenedicarboxamides or phthalic acid diamides.^{8,9} It has been shown to be extremely potent against lepidopterous pests including those resistant to other classes of insecticides, and

will be launched in 2007 for foliar application in many crops such as vegetables, fruits and cotton.^{8,9}

Spodoptera litura (F.) larvae treated with flubendiamide showed a unique symptomology of poisoning resulting in complete contraction paralysis.⁹ Detailed mode of action investigations recently published by Ebbinghaus-Kintscher *et al.*¹⁰ revealed that flubendiamide is a selective activator of the insect ryanodine receptor, inducing ryanodine-sensitive cytosolic Ca^{2+} transients that were independent of the extracellular Ca^{2+} concentration, e.g. in isolated *Heliothis virescens* F. neurons and transfected Chinese hamster ovary (CHO) cells expressing the ryanodine receptor from *Drosophila melanogaster* Meigen. Furthermore, radioligand binding studies using microsomal membranes from *Heliothis* flight muscles demonstrated that flubendiamide binds with an apparent K_D of 4.7 nM to a receptor site distinct from the ryanodine binding site, but increases the affinity for ryanodine in a positive allosteric manner.¹⁰ Last but not least, it was also shown that phthalic acid diamides are specific to insect ryanodine receptors and do not affect mammalian ryanodine receptors (skeletal muscle subtype I), most probably explaining the excellent toxicological profile of flubendiamide.¹⁰

Flubendiamide opened group 28 (ryanodine receptor modulators), a new mode of action group within the IRAC (Insecticide Resistance Action Committee) classification scheme. This scheme was developed to provide guidance for choosing proper resistance management strategies – those compounds belonging to different groups can be alternated in order to delay or avoid rapid development of resistance in treated pest insects and mites (www.irac-online.org).

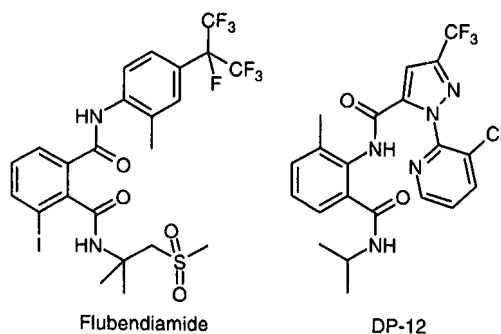


Figure 2. New insecticidal chemistry. Phthalic acid diamides (flubendiamide) and anthranilic diamides (DP12; taken from Reference 13), acting as allosteric activators on intracellular sarcoplasmic Ca^{2+} release channels (ryanodine receptors).

3 ANTHRANILIC ACID DIAMIDES – A SECOND CLASS OF RYANODINE RECEPTOR ACTIVATORS

Shortly after the public introduction of flubendiamide,⁶ the chemical synthesis and biological efficacy of another new chemical class of insecticides, the

anthranilic diamides, was published by research scientists from DuPont Crop Protection.¹¹ Interestingly, anthranilic diamides bear some resemblance to phthalic acid diamides, which is reflected in their name as they also carry the diamide motif (e.g. DP-12) (Fig. 2). The similarity is not just structural: biochemical mode of action studies (also presented at the American Chemical Society Meeting in Washington in 2005) revealed that anthranilic diamides also activate ryanodine receptors.^{12,13} Although not yet shown, it is possible that anthranilic diamides even share the same ryanodine receptor binding site with flubendiamide. It is interesting to note that ryanodine enhanced the binding of a tritiated anthranilic diamide derivative to ryanodine receptors up to eightfold.¹³ This is postulated to reflect the dependence of anthranilic diamide binding on the channel state, based on the assumption of a higher affinity for a subconductance state induced by ryanodine binding at high Ca^{2+} concentrations. Clearly, this represents just one of many questions for additional biochemical studies on these new molecules. Like flubendiamide, anthranilic diamides such as DP-12 (Fig. 2) also exhibited a several hundred fold lower potency to mammalian ryanodine receptors, as shown by their effect on PC12 cells.¹³ Similarly, anthranilic diamides were also extremely potent against a range of lepidopteran pest species, and it is likely that the first commercialized member of this class will be listed in the same mode of action group as flubendiamide within the IRAC mode of action classification scheme.

4 CLOSING REMARKS

There is no doubt that the discovery of diamide insecticides as potent activators of insect ryanodine receptors will foster the understanding of functional aspects associated with Ca^{2+} release mediated by these receptors. Furthermore, it would be interesting to use binding site comparisons to investigate the structural reasons why diamide insecticides are so specific to insect ryanodine receptors as opposed to mammalian type I receptors.

Both chemical classes, phthalic acid diamides and anthranilic diamides, will certainly be the focus of further synthesis activities within the agrochemical industry. Activation of the ryanodine receptor results in immediate symptomology of poisoning, and this fast action combined with the current lack of cross-resistance to other chemical classes of insecticides means that flubendiamide and anthranilic diamides

can be considered as valuable new alternatives in insecticide resistance management.

With flubendiamide being close to market launch and others following soon after, an entire class of insecticide chemistry may be seen to emerge, targeting insect ryanodine receptors and bearing a high commercial potential for the next decade.

REFERENCES

- 1 Nauen R and Bretschneider T, New modes of action of insecticides. *Pestic Outlook* 12:241–245 (2002).
- 2 Tohnishi M, Nakao H, Kohno E, Nishida T, Furuya T, Shimizu T, *et al*, European Patent 1447396 (1999).
- 3 Konze J, Andersch W, Stübler D and Fischer R, PCT Int. Appl. WO 04/034786 (2004).
- 4 Lahm GP, Myers BJ, Selby TP and Stevenson TM, US Patent 6,747,047 (2004).
- 5 Jefferies PR, Yu P and Casida JE, Structural modifications increase the insecticidal activity of ryanodine. *Pestic Sci* 51:33–38 (1997).
- 6 Nishimatsu T, Kodama H, Kuriyama K, Tohnishi M, Ebbinghaus D and Schneider J, A novel insecticide agent, flubendiamide, for controlling lepidopterous insect pests, in *Book of Abstracts, International Conference on Pesticides 2005*, Kuala Lumpur, Malaysia (2005).
- 7 Luemmen P, Ebbinghaus-Kintscher U, Lobitz N, Schulte T, Funke C and Fischer R, Phthalic acid diamides activate ryanodine-sensitive calcium release channels in insects. *Abstracts of Papers, 230th ACS National Meeting 28 August–1 September 2005*, American Chemical Society, Washington, DC, USA, AGRO-025 (2005).
- 8 Nishimatsu T, Hirooka T, Kodama H, Tohnishi M and Seo A, Flubendiamide – a new insecticide for controlling lepidopterous pests. *Proc BCPC Internat Cong – Crop Science and Technology*, BCPC, Farnham, Surrey, UK, pp. 57–64 (2005).
- 9 Tohnishi M, Nakao H, Furuya T, Seo A, Kodama H, Tsubata K, *et al*, Novel class insecticide with high activity against lepidopterous insect pests. *J Pestic Sci* 30:354–360 (2005).
- 10 Ebbinghaus-Kintscher U, Luemmen P, Lobitz N, Schulte T, Funke C, Fischer R, *et al*, Phthalic acid diamides activate ryanodine-sensitive Ca^{2+} release channels in insects. *Cell Calcium* 39:21–33 (2006).
- 11 Lahm GP, Selby TP, Freudenberger JH, Stevenson TM, Myers BJ, Seburyamo G, *et al*, Insecticidal anthranilic diamides: a new class of potent ryanodine receptor activators. *Bioorg Med Chem Lett* 15:4898–4906 (2005).
- 12 Cordova D, Benner EA, Scher MD, Rauh JJ, Sopa JS, Lahm GP, *et al*, Anthranilic diamides: a new class of insecticides with a novel mode of action, ryanodine receptor activation. *Abstracts of Papers, 230th ACS National Meeting 28 August–1 September 2005*, American Chemical Society, Washington, DC, USA, AGRO-late submission (2005).
- 13 Cordova D, Benner EA, Sacher MD, Rauh JJ, Sopa JS, Lahm GP, *et al*, Anthranilic diamides: a new class of insecticides with a novel mode of action, ryanodine receptor activation. *Pestic Biochem Phys* 84:196–214 (2006).

ANEXO 1: ENSAYOS COMPARATIVOS ENTRE COMPUESTOS DE LA INVENCION Y EL COMPUESTO DIVULGADO EN D1

Comparación de la actividad biológica de los compuestos de acuerdo a la presente solicitud con los compuestos del arte previo.

En los siguientes ensayos, se compara la actividad biológica de los tres compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención con un análogo estructural cercano de JP200813273A.

Tabla 1

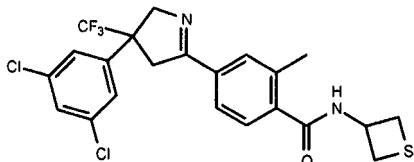
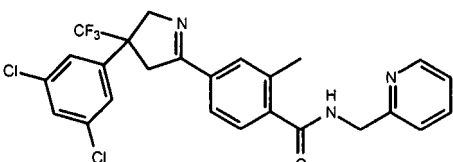
Compuesto A4		Compuesto 1-1 de JP200813273A	
			
Compuesto	Ensayo	Índice de Aplicación	Control
Compuesto A4	<i>Heliothis virescens</i> (Gusano del tabaco)	50 ppm	100
		12.5 ppm	80
Compuesto 1-1 de JP200813273A	<i>Heliothis virescens</i> (Gusano del tabaco)	50 ppm	0
		12.5 ppm	0
Compuesto A4	<i>Tetranychus urticae</i> (Arañita de dos manchas)	12.5 ppm	100
		3 ppm	80
Compuesto 1-1 de JP200813273A	<i>Tetranychus urticae</i> (Arañita de dos manchas)	12.5 ppm	100
		3 ppm	0

Tabla 2

Compuesto A3	Compuesto 1-1 de JP200813273A
--------------	-------------------------------

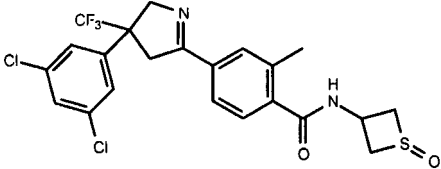
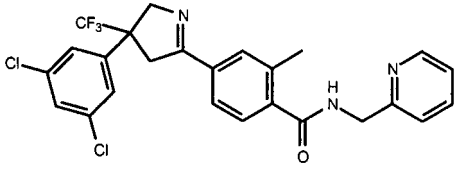
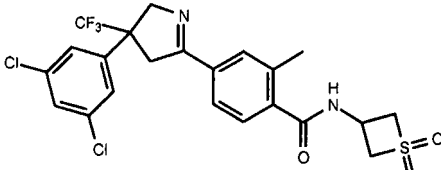
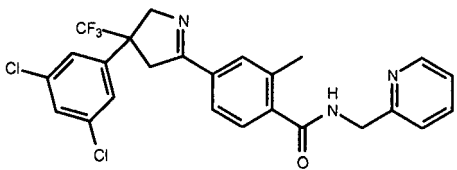
			
Compuesto	Ensayo	Índice de Aplicación	Control
Compuesto A3	<i>Heliothis virescens</i> (Gusano del tabaco)	50 ppm	80
		12.5 ppm	80
Compuesto 1-1 de JP200813273A	<i>Heliothis virescens</i> (Gusano del tabaco)	50 ppm	0
		12.5 ppm	0
Compuesto A3	<i>Tetranychus urticae</i> (Araña de dos manchas)	12.5 ppm	100
		3 ppm	100
Compuesto 1-1 de JP200813273A	<i>Tetranychus urticae</i> (Araña de dos manchas)	12.5 ppm	100
		3 ppm	0

Tabla 3

Compuesto A1 		Compuesto 1-1 de JP200813273A 	
Compuesto	Ensayo	Índice de Aplicación	Control
Compuesto A1	<i>Heliothis virescens</i> (Gusano del tabaco)	50 ppm	80
		12.5 ppm	80
Compuesto 1-1 de JP200813273A	<i>Heliothis virescens</i> (Gusano del tabaco)	50 ppm	0
		12.5 ppm	0
Compuesto A1	<i>Tetranychus urticae</i> (Araña de dos manchas)	12.5 ppm	100
		3 ppm	80
Compuesto 1-1 de JP200813273A	<i>Tetranychus urticae</i> (Araña de dos manchas)	12.5 ppm	100
		3 ppm	0

Conclusiones

A partir de los resultados a continuación, puede observarse que la actividad insecticida de los compuestos de la invención es claramente superior a la de los compuestos del arte previo estructuralmente más cercanos a índices de aplicación bajos. En muchos casos, los compuestos de la presente invención proveen un control completo o casi completo de plagas importantes, mientras que la misma cantidad de los compuestos de JP200813273A proveen cero control.

Este rendimiento superior es importante porque permite un control de enfermedad más eficiente de las plagas a índices de aplicación significativamente más bajos. En vista de las similitudes estructurales de los compuestos ensayados, esta mejora sorprendente en las propiedades insecticidas es completamente inesperada y no puede deducirse a partir de lo que se conoce del arte previo.

Procedimientos

Heliothis virescens (Gusano del tabaco):

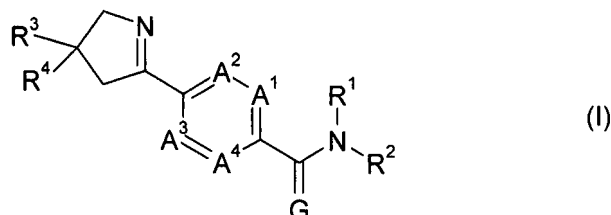
Se colocaron huevos (0-24 h de vida) en una placa para microtitulación de 24 pocillos con dieta artificial y se trataron con soluciones de ensayo mediante pipeteo. Luego del período de incubación de 4 días, se chequearon las muestras para determinar la mortalidad de los huevos.

Tetranychus urticae (Araña de dos manchas):

Se rociaron discos de hoja de haba sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos con soluciones de ensayo. Luego del secado, se infestan los discos de hoja con las poblaciones de ácaros de edades mixtas. 8 Días después, los discos se chequearon para determinar la mortalidad combinada de los huevos, mortalidad de larvas y mortalidad de adultos.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO-RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

1. Un compuesto de fórmula (I)



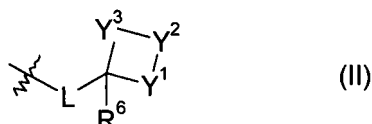
donde

A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son independientemente entre sí C-H o C- R^5 ;

G es oxígeno;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es un grupo de fórmula (II)



donde

L es un enlace único o alqueno C_1-C_6 ; y

Y^1 , Y^2 e Y^3 son independientemente uno del otro CR^8R^9 , $C=N-OR^{10}$, S, SO o SO_2 , siempre que por lo menos uno de Y^1 , Y^2 o Y^3 no sea CR^8R^9 , $C=O$ o $C=N-OR^{10}$;

R^3 es haloalquilo C_1-C_8 ;

R^4 es arilo sustituido con uno a cinco R^7 o heteroarilo o heteroarilo sustituido con uno a cinco R^7 ;

cada R^5 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 o alqueno C_1-C_8 , o dos R^5 en átomos de carbono adyacentes forman en forma conjunta un puente $-CH=CH-CH=CH-$;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

cada R^7 es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ;

cada R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 o haloalquilo C_1-C_8 ;

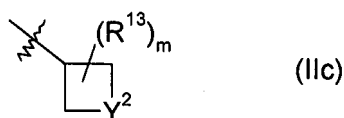
cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , aril-alquilenio C_1-C_4- o aril-alquilenio C_1-C_4- donde la porción arilo está sustituida con uno a tres R^{12} ;

cada R^{12} es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8- , haloalcoxi C_1-C_8- o alcóxicarbonil C_1-C_8- ;

o una sal del mismo;

y donde arilo es fenilo y donde heteroarilo es piridilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A^1 es $C-R^5$, A^2 es $C-H$, A^3 es $C-H$ y A^4 es $C-H$;
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde R^2 es un grupo de fórmula (IIc)



donde

R^{13} es alquilo C_1-C_8 ,

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e

Y^2 es S, SO o SO_2 .

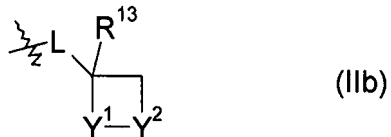
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde R^2 es tetan-3-il-, 1-oxo-tetan-3-il-, 1,1-dioxo-tetan-3-il- o 3-metil-tetan-3-il-.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^3 es clorodifluormetilo o trifluormetilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^4 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R^7 .
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

A¹, A², A³ y A⁴ son independientemente entre sí C-H o C-R⁵;

G es oxígeno;

R¹ es hidrógeno;

R² es un grupo de fórmula (IIb)



donde

L es un enlace único, metileno, etileno o propileno;

uno de Y¹ e Y² es S, SO o SO₂ y el otro es CH₂;

R³ es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

R⁴ es 3,5-dibromo-fenil-, 3,5-dicloro-fenil-, 3,5-bis-(trifluormetil)-fenil-, 3,4-dicloro-fenil-, 3,4,5-tricloro-fenil- o 3-trifluormetil-fenil-;

cada R⁵ es independientemente bromo, cloro, flúor, metilo, trifluormetilo o vinilo, o dos R⁵ en átomos de carbono adyacentes forman en conjunto un puente -CH=CH-CH=CH-;

cada R¹⁰ es independientemente metilo o hidrógeno;

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈.

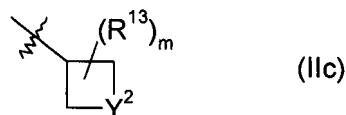
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

A¹, A², A³ y A⁴ son independientemente entre sí C-H o C-R⁵;

G es oxígeno;

R¹ es hidrógeno;

R² es un grupo de fórmula (IIc)



donde

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e

Y² es S, SO o SO₂;

R³ es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

R^4 es 3,5-dibromo-fenil-, 3,5-dicloro-fenil-, 3,5-bis-(trifluormetil)-fenil-, 3,4-dicloro-fenil-, 3,4,5-tricloro-fenil- o 3-trifluormetil-fenil-;

cada R^5 es independientemente bromo, cloro, flúor, metilo, trifluormetilo o vinilo, o dos R^5 en átomos de carbono adyacentes forman en conjunto un puente $-CH=CH-CH=CH-$;

cada R^{10} es independientemente metilo o hidrógeno;

R^{13} es metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

A^1 es C- R^5 , A^2 es C-H, A^3 es C-H, A^4 es C-H;

G es oxígeno;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es tietan-3-il-, 1-oxo-tietan-3-il-, 1,1-dioxo-tietan-3-il- o 3-metil-tietan-3-il-;

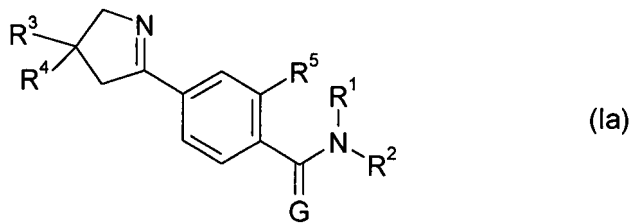
R^3 es trifluorometilo;

R^4 es fenilo sustituido con uno a tres R^7 ;

cada R^5 es independientemente bromo, cloro, flúor, metilo, trifluormetilo o vinilo, o dos R^5 en átomos de carbono adyacentes forman en conjunto un puente $-CH=CH-CH=CH-$;

cada R^7 es independientemente bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, trifluormetilo, metoxi o trifluormetoxi.

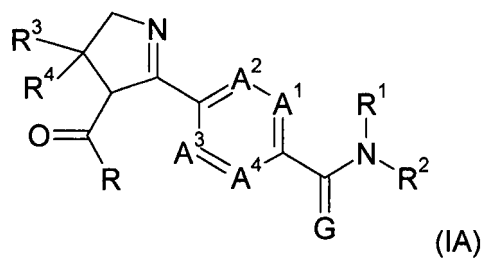
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es A1, A3 o A4



G es oxígeno, R^3 es trifluormetilo, R^4 es 3,5-dicloro-fenilo-, R^5 es metilo, y R^1 y R^2 tienen los valores enumerados en la tabla a continuación

Compuesto No.	R^1	R^2
A1	H	1,1-dioxo-tietan-3-il-
A3	H	1-oxo-tietan-3-il-
A4	H	tietan-3-il-

11. Un compuesto de fórmula (IA)



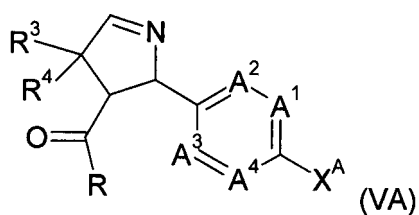
donde

A¹, A², A³, A⁴, R¹, R², R³ y R⁴ son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;

G es oxígeno; y

R es alcoxi C₁–C₆; o

un compuesto de fórmula (VA)



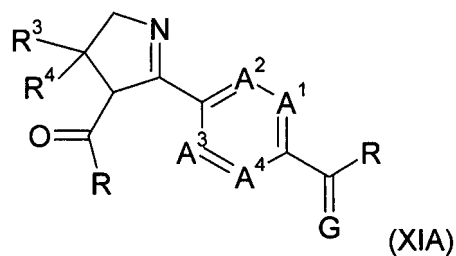
donde

A¹, A², A³, A⁴, R³ y R⁴ son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;

R es alcoxi C₁–C₆; y

X^A es un átomo de halógeno; o

un compuesto de fórmula (XIA)



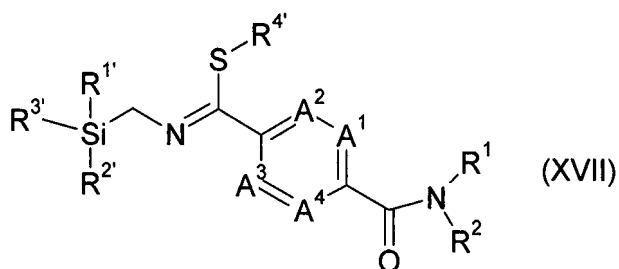
donde

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 y R^4 son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;

cada R es independientemente alcoxi C_1-C_6 ;

G es oxígeno;

un compuesto de fórmula (XVII)



donde

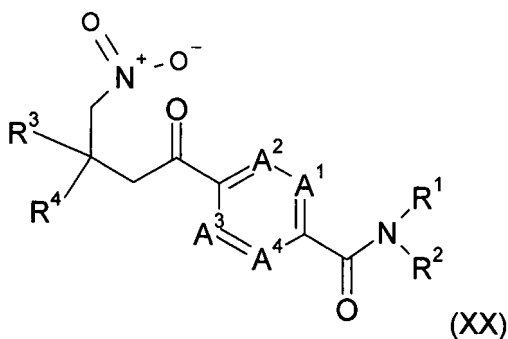
A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 y R^2 son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;

$R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ son cada uno independientemente alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados

independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_8 ; y

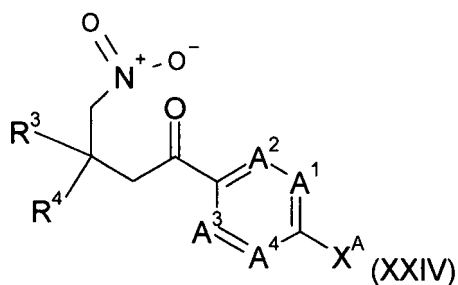
$R^{4'}$ es alquilo C_1-C_8 o haloalquilo C_1-C_8 ; o

un compuesto de fórmula (XX)



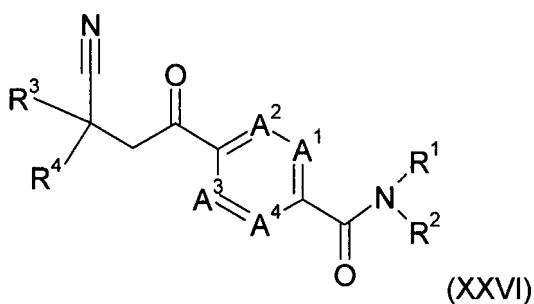
donde

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; o
un compuesto de fórmula (XXIV)



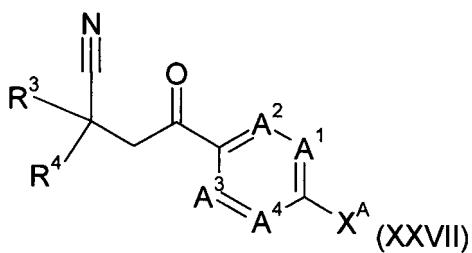
donde

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 y R^4 son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y
 X^A es un átomo de halógeno; o
un compuesto de fórmula (XXVI)



donde

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 and R^4 son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; o
un compuesto de fórmula (XXVII)



donde

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 y R^4 son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y
 X^A es un átomo de halógeno.

12. Una composición insecticida, acaricida, nematicida o molusquicida que comprende una cantidad del insecticida, acaricida, nematicida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y donde la composición comprende, en peso, de 0,0001 a 95% de un compuesto de fórmula (I).
13. Una composición insecticida, acaricida, nematicida o molusquicida de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende un compuesto adicional que tiene actividad biológica.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en el tratamiento de pestes de insectos dentro de los animales o encima de los mismos.