

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 849**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A01N 43/76 (2006.01)

A01N 43/82 (2006.01)

A01P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2008 E 08797800 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2184989**

54 Título: **Composiciones y procedimientos de control de nematodos**

30 Prioridad:

13.08.2007 US 955448 P

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

12.08.2015

73 Titular/es:

**MONSANTO TECHNOLOGY LLC (100.0%)
800 North Lindbergh Blvd.
St. Louis, MO 63167, US**

72 Inventor/es:

**WILLIAMS, DERYCK J.;
DIMMIC, MATT W.;
HAAKENSEN, WILLIAM P., JR.;
WIDEMAN, AL;
SHORTT, BARRY J.;
CHEESERIGHT, TIM y
CRAWFORD, MICHAEL J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 849 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

Composiciones y procedimientos de control de nematodos

Antecedentes

5 Los nematodos (derivados de la palabra griega para hilo) son organismos activos, flexibles y alargados que viven en superficies húmedas o en ambientes líquidos, incluyendo películas de agua en el suelo y tejidos húmedos dentro de otros organismos. Aunque se han identificado solamente 20.000 especies de nematodos, se estima que existen actualmente de 40.000 a 10 millones. Muchas especies de nematodos han evolucionado para ser parásitos de gran éxito en plantas y animales y son responsables de pérdidas económicas significativas en agricultura y ganadería y de morbilidad y mortalidad en seres humanos (Whitehead (1998) Plant Nematode Control. CAB International, Nueva York). Los nematodos parásitos de plantas pueden infestar todas las partes de las plantas, incluyendo las raíces, botones florales en desarrollo, hojas, y tallos. Los parásitos de las plantas se clasifican en función de sus hábitos alimentarios en las categorías amplias de ectoparásitos migratorios, endoparásitos migratorios, y endoparásitos sedentarios. Los endoparásitos sedentarios, que incluyen los nematodos de los nudos de la raíz (*Meloidogyne*) y los nematodos formadores de quistes (*Globodera* y *Heterodera*) inducen sitios de alimentación y establecen infecciones a largo plazo en raíces que son a menudo muy dañinas para los cultivos (Whitehead, *más arriba*). Se estima que los nematodos parásitos cuestan a las industrias de horticultura y agricultura más de 78.000 millones de dólares en todo el mundo anualmente, basándose en un promedio estimado del 12 % de pérdidas anuales en los cultivos principales. Por ejemplo, se estima que los nematodos producen anualmente pérdidas en la soja de aproximadamente 3.200 millones de dólares en todo el mundo (Barker y col. (1994) Plant and Soil Nematodes: Societal Impact and Focus for the Future. The Committee on National Needs and Priorities in Nematology. Cooperative State Research Service, US Department of Agriculture and Society of Nematologists). Diversos factores hacen urgente la necesidad de controles seguros y eficaces de los nematodos. El crecimiento continuo de la población, las hambrunas, y la degradación ambiental han aumentado el riesgo de la sostenibilidad de la agricultura, y las nuevas regulaciones gubernamentales pueden evitar o restringir mucho el uso de muchos agentes antihelmínticos agrícolas disponibles.

25 Existen muy pocas variedades de agentes químicos disponibles para controlar eficazmente los nematodos (Becker (1999) Agricultural Research Magazine 47(3):22-24; documento US 6.048.714). En general, los nematicidas químicos son compuestos muy tóxicos conocidos por producir daños ambientales sustanciales y las cantidades y localizaciones en las que se pueden usar están cada vez más restringidas. Por ejemplo, el fumigante del suelo bromuro de metilo que se ha usado eficazmente para reducir infestaciones de nematodos en una variedad de cultivos especiales está regulado por el Protocolo de Montreal de Naciones Unidas como sustancia que agota la capa de ozono y su uso se está eliminando gradualmente en los Estados Unidos y en todo el mundo (Carter (2001) California Agriculture, 55(3):2). Se espera que las industrias de la fresa y otros cultivos agrícolas habituales se vean afectadas significativamente si no se encuentra un sustituto adecuado del bromuro de metilo. De manera similar, nematicidas de amplio espectro tales como Telone (formulaciones variadas de 1,3-dicloropropeno) han experimentado significativas restricciones en su uso debido a los riesgos toxicológicos (Carter (2001) California Agriculture, 55(3):12-18). Los pesticidas de organofosfatos y carbamatos son otra importante clase de nematicidas que han experimentado una revisión reguladora y algunos de estos compuestos están actualmente en fase de eliminación gradual (por ejemplo, fenamifos, terbufos, cadusafos).

40 Se ha tenido hasta la fecha poco éxito en el hallazgo de sustitutos eficaces seguros de los nematicidas convencionales tóxicos pero eficaces. Un ejemplo reciente de poca eficacia de muchos sustitutos potenciales más novedosos de organofosfatos y carbamatos es el estudio de alternativas a fenamifós para la gestión de nematodos parásitos de plantas en el pasto de bermuda. En estos ensayos, ninguno de los tratamientos experimentales redujo las densidades de población de los nematodos parásitos de plantas, ni promovió consistentemente el comportamiento visual del césped o la producción de raíces del césped (Crow (2005) Journal of Nematology, 37(4):477-482). Por consiguiente, sigue existiendo una urgente necesidad de desarrollar procedimientos eficaces ambientalmente seguros para el control de los nematodos parásitos de plantas.

55 Se sabe que algunas especies de plantas son muy resistentes a los nematodos. Las mejor documentadas de estas incluyen caléndulas (*Tagetes* spp.), cascabel (*Crotalaria spectabilis*), crisantemo (*Chrysanthemum* spp.), ricino (*Ricinus communis*), margosa (*Azadiracta indica*), y muchos miembros de la familia *Asteraceae* (familia *Compositae*) (Hackney & Dickerson. (1975) J Nematol 7(1):84-90). En el caso de las *Asteraceae*, se ha mostrado que el compuesto fotodinámico alfa-tertienilo es la base de la fuerte actividad nematicida de las raíces. Las plantas de ricino se hunden como estiércol verde antes de realizar el cultivo de semillas. Sin embargo, un inconveniente significativo de la planta de ricino es que la semilla contiene compuestos tóxicos (tales como ricina) que pueden matar a seres humanos, mascotas, y ganadería, y es también muy alérgica. En la mayoría de los casos, sin embargo, no se ha(n) descubierto el(los) principio(s) activo(s) de la actividad nematicida de la planta y sigue siendo difícil derivar principios nematicidas comercialmente satisfactorios procedentes de estas plantas resistentes o transferir la resistencia a cultivos de importancia agronómica tales como soja y algodón. En algunos cultivos comerciales está disponible resistencia genética a determinados nematodos (por ejemplo, sojas), pero hay una restricción en número y la disponibilidad de cultivares con características y resistencia agronómica deseables es limitada. Además, la producción de variedades comerciales resistentes a nematodos mediante reproducción convencional de las plantas basada en la recombinación genética a través de cruces sexuales es un procedimiento

lento y está a menudo impedido por la carencia de plasma germinal adecuado.

Los medios químicos para controlar nematodos parásitos de plantas siguen siendo esenciales para muchos cultivos que carecen de resistencia natural adecuada o de una fuente de resistencia transgénica. En los mercados de especialidades, la privación económica resultante de la infestación de nematodos es particularmente elevada en fresas, bananas, y otros vegetales y frutos de alto valor. En los mercados de cultivos en grandes superficies, el daño producido por los nematodos es mayor en sojas y en algodón. Existen sin embargo, docenas de cultivos adicionales que padecen infestaciones significativas de nematodos entre los que se incluyen patata, pimienta, cebolla, cítricos, café, caña de azúcar, plantas ornamentales de invernaderos y céspedes de campos de golf.

Para ser útiles como nematicidas en la agricultura moderna, las sustancias deben tener una gran potencia, un amplio espectro de actividad contra diferentes cepas de nematodos y no deben ser tóxicos para los organismos no diana. Los nematodos parásitos de vertebrados (por ejemplo, seres humanos, seres humanos y animales de compañía) incluyen lombrices intestinales, anquilostomas, oxiuros, tricocéfalos, y filarias. Pueden transmitirse mediante una variedad de maneras, incluyendo la contaminación del agua, penetración en la piel, picadura de insectos, o mediante la ingestión de alimentos contaminados.

En animales domesticados, el control de los nematodos o "desparasitación" es esencial para la viabilidad económica de los productores de ganado y es parte necesaria del cuidado veterinario de los animales de compañía. Los nematodos parásitos producen en animales mortalidad (por ejemplo, parásitos del corazón en perros y gatos) y morbilidad como resultado de la capacidad de los parásitos para inhibir la absorción de nutrientes por parte del animal. La deficiencia de nutrientes inducida por parásitos conduce a la enfermedad y al retraso del crecimiento en ganadería y animales de compañía. Por ejemplo, en ganado y ganado vacuno lechero, una única infección sin tratar con el gusano marrón del estómago puede restringir permanentemente la capacidad de un animal de convertir el alimento en masa muscular o leche.

Dos factores contribuyen a la necesidad de novedosos antihelmínticos y vacunas para controlar los nematodos parásitos de animales. En primer lugar, algunas de las especies más prevalentes de nematodos parásitos de la ganadería están adquiriendo resistencia a los fármacos antihelmínticos disponibles actualmente, lo que significa que estos productos están perdiendo su eficacia. Este desarrollo es sorprendente ya que están disponibles pocos fármacos antihelmínticos y la mayoría de ellos se han usado continuamente. Algunas especies parásitas han desarrollado resistencia a la mayoría de antihelmínticos (Geerts y col. (1997) *Parasitology Today* 13:149-151; Prichard (1994) *Veterinary Parasitology* 54:259-268). El hecho de que muchos de los fármacos antihelmínticos tienen modos de acción similares complica el problema, ya que la pérdida de sensibilidad del parásito a un fármaco está a menudo acompañada por resistencia secundaria - esto es, resistencia a otros fármacos de la misma clase (Sangster & Gill (1999) *Parasitology Today* 15(4):141-146). En segundo lugar, existen algunos problemas relativos a la toxicidad de los compuestos principales actualmente disponibles.

Las infecciones por gusanos nematodos parásitos dan también como resultado una sustancial mortalidad y morbilidad humanas, especialmente en regiones tropicales de África, Asia, y América. La Organización Mundial de la Salud estima que están infectadas 2.900 millones de personas, y en algunas zonas, el 85 % de la población tiene gusanos. Aunque la mortalidad es rara en proporción a las infecciones, la morbilidad es sustancial y rivaliza con la diabetes y el cáncer de pulmón en la las mediciones del valor de años de vida potencialmente perdidos (DALY, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de nematodos parásitos humanos incluyen anquilostomas, filarias, y oxiuros. Los anquilostomas (1.300 millones de infecciones) son la causa principal de anemia en millones de niños, dando como resultado un retraso en el crecimiento y un desarrollo cognitivo deteriorado. Las filarias invaden los ganglios linfáticos, dando como resultado extremidades permanentemente hinchadas y deformadas (elefantiasis), y los ojos, produciendo oncocercosis. La lombriz intestinal grande *Ascaris lumbricoides* infecta más de mil millones de personas en todo el mundo y produce desnutrición y enfermedad obstructiva del intestino. En países desarrollados, los oxiuros son comunes y se transmiten a menudo a través de niños en guarderías. Incluso en infecciones parasíticas asintomáticas, los nematodos pueden privar todavía al hospedador de nutrientes valiosos y aumentar la capacidad de otros organismos de establecer infecciones secundarias. En algunos casos, las infecciones pueden producir enfermedades debilitantes y pueden dar como resultado anemia, diarrea, deshidratación, pérdida de apetito, o el fallecimiento.

A pesar de algunos avances en la disponibilidad de fármacos y en infraestructuras de salud pública y la práctica eliminación de un nematodo tropical (el gusano de Guinea transmitido a través del agua), la mayoría de enfermedades producidas por nematodos han permanecido como problemas intratables. El tratamiento de enfermedades producidas por anquilostomas con fármacos antihelmínticos, por ejemplo, no ha conseguido un control adecuado en regiones de elevada incidencia debido a que se produce una rápida reinfección tras el tratamiento. De hecho, durante los últimos 50 años, aunque las tasas de infección por nematodos han disminuido en los Estados Unidos, Europa, y Japón, el número global de infecciones en el mundo al mismo ritmo que el crecimiento de la población mundial. Las iniciativas a gran escala de los gobiernos regionales, la Organización Mundial de la Salud, fundaciones, y las compañías farmacéuticas, están realizando intentos en la actualidad para controlar las infecciones de nematodos con las herramientas actualmente disponibles, incluyendo tres programas para controlar la oncocercosis (ceguera del río) en África y América usando ivermectina y control de vectores; La Alianza Global para Eliminar la Filariasis Linfática utilizando DEC, albendazol, e ivermectina; y el muy satisfactorio Programa de

Erradicación del Gusano de Guinea. Hasta que se descubran vacunas seguras y eficaces para evitar las infecciones por nematodos parásitos, seguirán usándose fármacos antihelmínticos para controlar y tratar las infecciones de nematodos parásitos en seres humanos y animales domésticos.

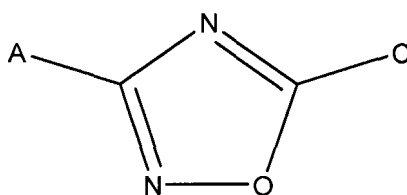
- 5 Se han descrito en la técnica determinados oxazoles (documento US 4.791.124) y tiazoles (documento US 4.908.357) insecticidas y pirazoles nematocidas (documento US 6.310.049). La presente invención describe otros oxazoles, oxadiazoles y tiadiazoles con actividad nematocida sorprendentemente potente que muestran actividad comparable a los estándares comerciales. No se había demostrado anteriormente potencia nematocida a nivel comercial con oxazoles, oxadiazoles y tiadiazoles. De forma importante, estos compuestos son muy activos contra nematodos pero seguros frente a otros organismos no diana.
- 10 El documento US 4.791.124 describe determinados oxazoles y tiazoles con actividad nematocida contra *Meloidogyne incognita* (nematodo del nudo de la raíz) a 10 partes por millón. Sin embargo, los compuestos no se han valorado a dosis más bajas, y como puede verse en la tabla 1D del presente documento, determinados análogos de tiazol que parecen ser muy eficaces a 8 ppm no son comparables en potencia a los estándares comerciales y no retienen actividad nematocida apreciable a 1 ppm.
- 15 El documento US 6.310.049 describe determinados pirazoles nematocidas con actividad frente a nematodos del nudo de la raíz. Se ha mostrado que algunos compuestos de pirazol tienen actividad a 100 ppm en un ensayo *in vitro* con un pequeño subconjunto de los compuestos que tienen actividad a 50 ppm en un invernadero instalado en el suelo. Se describe un compuesto que tiene actividad en invernadero a 20 ppm y un único compuesto que tiene actividad en invernadero a 5 ppm. No está claro si alguno de estos compuestos tiene potencia comparable a los estándares comerciales, es decir, a 1 ppm. Como se puede observar en la tabla 1D del presente documento, se observa actividad nematocida para el 3-(furan-2-il)-5-fenil-1 H-pirazol a 8 ppm pero no a 1 ppm mientras que muchos oxazoles y oxadiazoles tienen potencia comparable a los estándares comerciales a 1 ppm. Se describen algunos compuestos oxadiazoles que tienen anillos de furano o tiofeno sustituidos pero no anillos de furano o tiofeno no sustituidos que son inductores de la apoptosis y útiles como agentes quimioterapéuticos contra determinados cánceres (Zhang y col. 2005 J Med Chem. 48(16):5215-23). A pesar de algunas similitudes químicas superficiales, los análogos nematocidas de la presente invención no inducen la apoptosis en células de mamíferos y tienen igual potencia contra los nematodos *C. elegans* naturales y los mutantes ced-3 o ced-4 de *C. elegans* en la apoptosis. Estos análogos son por tanto estructural y funcionalmente distintos de los oxadiazoles que inducen la apoptosis descritos por Cai y col en el documento US. 7.041.685. El documento US 2002/0013326 describe compuestos que se dice que son útiles para el control de nematodos.
- 30

Sumario

Se han producido procedimientos para controlar nematodos que infestan plantas o los emplazamientos de las plantas.

- 35 En particular, se han producido procedimientos para el control de nematodos, comprendiendo el procedimiento administrar a una planta, una semilla o un suelo una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, por ejemplo, los compuestos que se muestran a continuación.

Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (IV) o una de sus sales

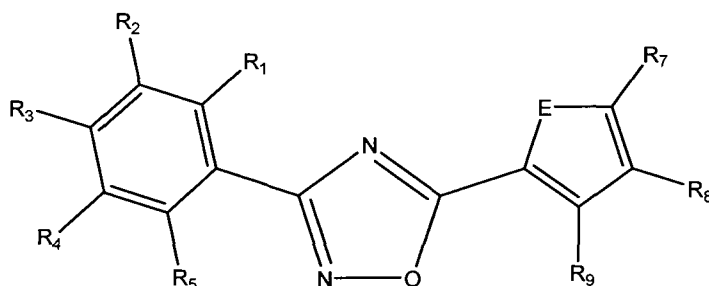


Fórmula IV

- 40 en la que,
- A es fenilo, pirazil oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O; y
- 45 C es tienilo, furanilo, oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: flúor, cloro, CH₃ y OCF₃.

En algunas realizaciones: A es fenilo; A es pirazilo; A es oxazolilo; A es isoxazolilo; C es tienilo; C es furanilo; C es oxazolilo; y C es isoxazolilo.

Se describen también compuestos que tienen Fórmula IVa o una de sus sales,

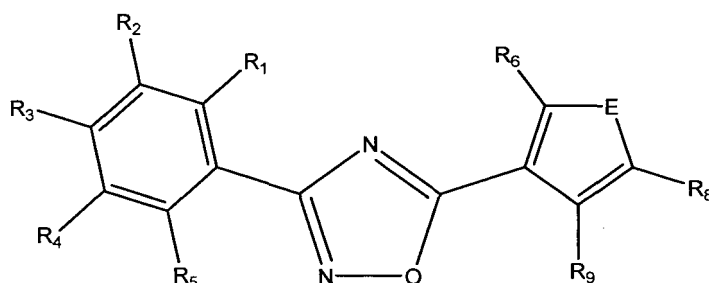


Fórmula IVa

en la que,

- 5 R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;
 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, y CF₃;
 R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;
 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;
 R₉ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, y OCF₃; y E es O u S.

- 10 En varias realizaciones del compuesto de Fórmula IVa: R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R₃ es flúor, cloro o bromo, y E es O; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃ es cloro o bromo, y E es O y R₇, R₈ y R₉ son hidrógeno; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R₃ es flúor, cloro o bromo, E es S, y R₉ es hidrógeno o flúor; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃ es cloro o bromo, E es O; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃ es cloro o bromo, E es S, y R₉ es hidrógeno o flúor; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y Cl, R₃ es flúor, cloro o bromo, E es O, y R₉ es flúor. Se describen también compuestos que tienen la Fórmula IVb o una de sus sales,



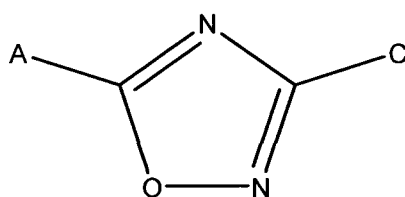
Fórmula IVb

en la que,

- 25 R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;
 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, y CF₃;
 R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;
 R₈ se selecciona entre hidrógeno y flúor;
 R₆ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, y OCF₃; y E es O u S.

- 30 En varias realizaciones del compuesto de fórmula IVb: R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R₃ es flúor, cloro o bromo, y E es O; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R₃ es flúor, cloro o bromo, E es S, y R₉ es hidrógeno o flúor; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃ es cloro o bromo, E es O; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃ es cloro o bromo, E es S, y R₉ es hidrógeno o flúor; y R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y Cl, R₃ es flúor, cloro o bromo, E es O, y R₉ es flúor.

Se describen también en el presente documento compuestos de Fórmula (V) o una de sus sales



Fórmula V

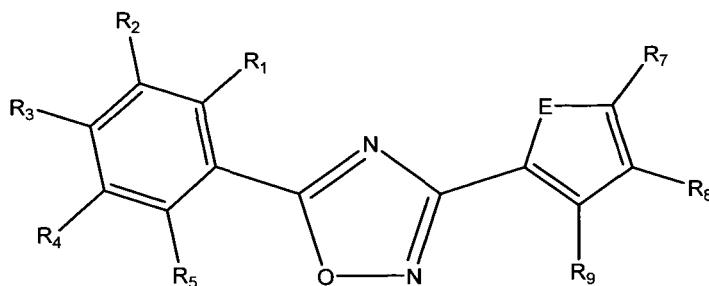
en la que

5 A es fenilo, pirazil oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;

y

10 C es tienilo, furanilo, oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, CH₃ y OCF₃. En algunas realizaciones: A es fenilo; A es pirazilo; A es oxazolilo; A es isoxazolilo; C es tienilo; C es furanilo; C es oxazolilo; y C es isoxazolilo.

Se describen también compuestos que tienen la Fórmula IVa o una de sus sales,



Fórmula Va

15 en la que,

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, y CF₃;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;

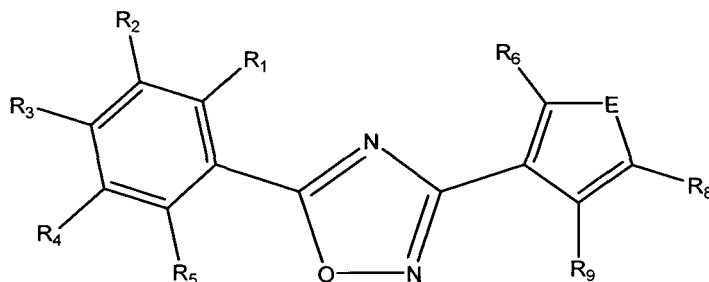
20 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;

R₉ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, y OCF₃; y

E es O u S.

25 En varias realizaciones del compuesto de Fórmula Va: R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R₃ es flúor, cloro o bromo, E es S, y R₉ es hidrógeno o flúor; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃ es cloro o bromo, E es O; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃, cloro o bromo, E es S, y R₉ es hidrógeno o flúor; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y Cl, R₃ es flúor, cloro o bromo, E es O, y R₉ es flúor.

Se describen también compuestos que tienen la Fórmula Vb o una de sus sales,



30

Fórmula Vb

en la que,

- 5 R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;
 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, y CF₃;
 R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;
 R₈ se selecciona entre hidrógeno y flúor;
 R₆ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, y OCF₃; y
 E es O u S.

- 10 En varias realizaciones del compuesto de Fórmula Vb: R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R₃ es flúor, cloro y bromo, y E es O; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R₃ es flúor, cloro o bromo, E es S y R₉ es hidrógeno o flúor; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃ es cloro o bromo, E es O; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R₂ y R₄ son hidrógeno, R₃ es cloro o bromo, E es S, y R₉ es hidrógeno o flúor; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y Cl, R₃ es flúor, cloro o bromo, E es O, y R₉ es flúor.

- 20 Se describe también en el presente documento un procedimiento para el control de nematodos no deseados, comprendiendo el procedimiento administrar a mamíferos, pájaros, o su alimento, plantas, semillas o suelo una composición que comprende una cantidad eficaz de cualquiera de las Fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va y Vb sin las condiciones.

- 25 Se describe también en el presente documento un procedimiento para el control de nematodos no deseados, comprendiendo el procedimiento administrar a mamíferos, pájaros, o su alimento, plantas, semillas o suelo una composición que comprende una cantidad eficaz de cualquiera de las Fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va y Vb con las condiciones.

Se describe también una composición nematocida que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va y Vb sin las condiciones, a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nematodo parásito.

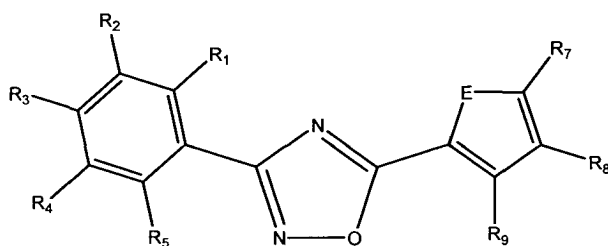
- 30 Se describe también una composición nematocida que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va y Vb con las condiciones a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nematodo parásito.

- 35 En algunos casos, la composición nematocida incluye además un tensioactivo acuoso. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar incluyen, Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Fisan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematocida incluye además un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematocida incluye además un codisolvente. Los ejemplos de codisolventes que se pueden usar incluyen lactato de etilo, mezclas de codisolventes de soyato de metilo/lactato de etilo (por ejemplo, Stepsol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alkilpirrolidonas (por ejemplo, la serie Agsolex), un aceite basado en petróleo (por ejemplo, aromatic 200) o un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina)). En algunos casos, la composición nematocida incluye además otro pesticida (por ejemplo, nematocida, insecticida o fungicida) tal como avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprida, aldicarb, oxamilo, fenamifos, fostiazato, metam-sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzeno (PCNB), flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, y fosetilal. Los fungicidas útiles incluyen, pero sin limitación, siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición puede comprender también herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfuron, glifosato, halosulfuron) y otros compuestos químicos para el control de la enfermedad (por ejemplo, quitosán).
- 45

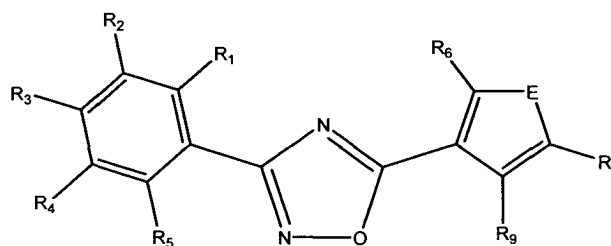
- Se describe también una composición nematocida que comprende análogos de oxadiazol o mezclas de análogos seleccionados entre los compuestos 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-fluoropfenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2,4-difluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(tiofen-2-il)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2,4-diclorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-clorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol.
- En varias realizaciones, la composición comprende además un tensioactivo acuoso. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar incluyen, Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Fisan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematocida incluye además un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematocida incluye además un codisolvente. Los ejemplos de codisolventes que se pueden usar incluyen lactato de etilo, mezclas de codisolventes de soyato de metilo/lactato de etilo (por ejemplo, Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alkilpirrolidonas (por ejemplo, la serie Agsolex), un aceite basado en petróleo (por ejemplo, aromatic 200) o un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina). En algunos casos, la composición nematocida incluye además otro pesticida (por ejemplo, nematocida, insecticida o fungicida) tal como avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprida, aldicarb, oxamilo, fenamifos, fostiazato, metam-sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzeno (PCNB), flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, y fosetilal. Los fungicidas útiles incluyen, pero sin limitación, siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición puede comprender también herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfuron, glifosato, halosulfuron) y otros compuestos químicos para el control de la enfermedad (por ejemplo, quitosán).
- Se describe también un procedimiento para el control de nematodos parásitos no deseados (por ejemplo, nematodos diferentes de *C. elegans*), incluyendo el procedimiento administrar a vertebrados, plantas, semillas o suelo una composición nematocida que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento en cualquiera de las composiciones nematocidas descritas en el presente documento.
- En algunos casos, los nematodos infestan plantas y la composición nematocida se aplica al suelo o a las plantas. En algunos casos, la composición nematocida se aplica al suelo antes de la plantación. En algunos casos, la composición nematocida se aplica al suelo después de la plantación. En algunos casos, la composición nematocida se aplica al suelo usando un sistema de goteo. En algunos casos, el sistema de goteo se aplica al suelo usando un sistema de empapamiento. En algunos casos, la composición nematocida se aplica a las raíces de la planta o al follaje de la planta (por ejemplo, hojas, tallos). En algunos casos, la composición nematocida se labra en el suelo o se aplica en surcos. En algunos casos, la composición nematocida se aplica a semillas. En algunos casos, el nematodo parásito infecta a un vertebrado. En algunos casos, la composición nematocida se administra a un vertebrado no humano. En algunos casos, la composición nematocida se administra a un ser humano. En algunos casos, la composición nematocida se formula como una ducha que se va a administrar a un animal no humano. En algunos casos, la composición nematocida se formula como un fármaco administrado por vía oral. En algunos casos, la composición nematocida se formula como un fármaco inyectable. En algunos casos, la composición nematocida se formula para aplicaciones tópicas tales como mediante vertido sobre la piel, o para el uso en etiquetas o collares.
- Se describe también en el presente documento un procedimiento para tratar un trastorno (por ejemplo, una infección) producida por un nematodo parásito, (por ejemplo, *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum*, *B. malayi*) en un sujeto, por ejemplo, una planta, animal, o persona hospedadora. El procedimiento incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IV, IVa, IVb, V, Va o Vb. El compuesto se puede administrar por diversos medios incluyendo la plantación previa, la plantación posterior y como aditivo alimentario, ducha, aplicación externa, píldora o mediante inyección.
- En otro aspecto más adicional, se proporcionan procedimientos para inhibir un nematodo parásito (por ejemplo, *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum*, *B. malayi*). Dichos procedimientos pueden incluir poner en contacto el nematodo (en cualquier etapa de crecimiento), con un compuesto, por ejemplo, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula I, IVa, IVb, V, Va o Vb.
- En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para reducir la viabilidad o fecundidad o retardar el crecimiento o desarrollo o de inhibir la infectividad de un nematodo utilizando un compuesto nematocida, por ejemplo, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula I, IVa, IVb, V, Va o Vb. Dichos procedimientos pueden incluir poner en contacto el nematodo con un compuesto específico, por ejemplo, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula I, IVa, IVb, V, Va o Vb; (c) reducir la viabilidad o la fecundidad del nematodo parásito.
- Se describe también un procedimiento para reducir la viabilidad, crecimiento, o fecundidad de un nematodo parásito, comprendiendo el procedimiento exponer al nematodo a un compuesto que tiene la Fórmula IV, IVa, IVb, V, Va o Vb y un procedimiento para proteger una planta de una infección de nematodo, comprendiendo el procedimiento aplicar a la planta, al suelo, o a las semillas de la planta un compuesto que tiene la Fórmula IV, IVa, IVb, V, Va o Vb.

Se describe también un procedimiento para proteger un vertebrado (por ejemplo, un pájaro o un mamífero) de una infección de nematodos, comprendiendo el procedimiento administrar al vertebrado un compuesto que tiene IV, IVa, IVb, V, Va o Vb. El pájaro puede ser un ave domesticada (por ejemplo, un pollo, pavo, pato, o ganso). El mamífero puede ser un animal doméstico, por ejemplo, un animal de compañía (por ejemplo, un gato, perro, caballo o conejo) o ganado (por ejemplo, una vaca, oveja, cerdo, cabra, alpaca o llama) o puede ser un ser humano. Se describen en el presente documento procedimientos para controlar nematodos parásitos administrando un compuesto descrito en el presente documento. Los procedimientos incluyen administrar a vertebrados, plantas, semillas o suelo una composición nematicida que comprende:

(a) una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, por ejemplo, una de las siguientes fórmulas:

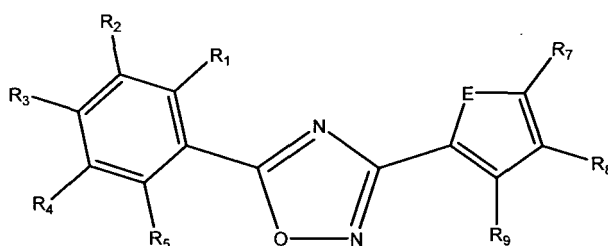


IVa

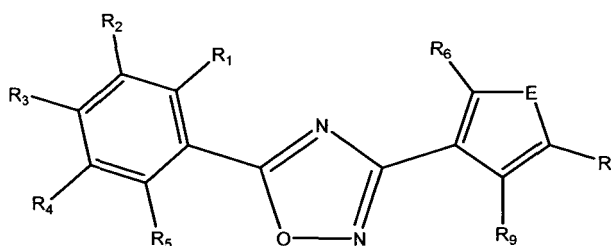


IVb

Fórmulas:



Va



Vb

Fórmulas:

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃
 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, CF₃
 R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN, CO
 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor.
 R₆ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, OCF₃,
 B es C(H), C(CH₃)
 E es O u S.

En algunos casos, R₁ y R₅ no son ambos hidrógeno.

Las composiciones pueden incluir también un tensioactivo acuoso. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar incluyen, Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Fisan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye además un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además un codisolvente. Los ejemplos de codisolventes que se pueden usar incluyen lactato de etilo, mezclas de codisolventes de soyato de metilo/lactato de etilo (por ejemplo, Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alkilpirrolidonas (por ejemplo, la serie Agsolex), un aceite basado en petróleo (por ejemplo, aromatic 200) o un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina)). En algunos casos, la composición nematicida incluye además otro pesticida (por ejemplo, nematicida, insecticida o fungicida) tal como avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprida, aldicarb, oxamilo, fenamifos, fostiazato, metamsodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, y fosetilal. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición puede comprender también herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfuron, glifosato, halosulfuron) y otros compuestos químicos para el control de la enfermedad (por ejemplo, quitosán).

Se caracteriza también un procedimiento para controlar nematodos no deseados que comprende administrar a vertebrados, plantas, semillas o suelo una composición nematicida que comprende una cantidad eficaz de:

(a) un compuesto seleccionado entre 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-cloro-2-

5 metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2,4-difluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(tiofen-2-il)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2,4-diclorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-clorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(3-metilfuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-fluorofenil)-5-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol.

10 Se caracteriza también un procedimiento para controlar nematodos no deseados que comprende administrar a vertebrados una composición nematicida que comprende una cantidad eficaz de: (a) un compuesto seleccionado entre 5-(isoxazol-5-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-p-tolil-1,2,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-(oxazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(4-propilfenil)-3-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

15 En determinadas realizaciones del procedimiento la composición comprende además un tensioactivo acuoso. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar incluyen, Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Fisan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye además un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además un codisolvente. Los ejemplos de codisolventes que se pueden usar incluyen lactato de etilo, mezclas de codisolventes de soyato de metilo/lactato de etilo (por ejemplo, Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alquilpirrolidonas (por ejemplo, la serie Agsolex), un aceite basado en petróleo (por ejemplo, aromatic 200) o un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina)). En algunos casos, la composición nematicida incluye además otro pesticida (por ejemplo, nematicida, insecticida o fungicida) tal como avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprida, aldicarb, oxamilo, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzeno (PCNB), flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, y fosetilal. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición puede comprender también herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfuron, glifosato, halosulfuron) y otros compuestos químicos para el control de la enfermedad (por ejemplo, quitosán); el nematodo infesta plantas y la composición nematicida se aplica al suelo o a las plantas; la composición nematicida se aplica al suelo antes de la plantación; la composición nematicida se aplica al suelo después de la plantación; la composición nematicida se aplica al suelo usando un sistema de goteo; la sistema de goteo se aplica al suelo usando un sistema de empapamiento; la composición nematicida se aplica a raíces de plantas; la composición nematicida se aplica a semillas; la composición nematicida se aplica al follaje de las plantas; el nematodo infesta a un vertebrado; la composición nematicida se administra a un pájaro o a un mamífero no humano; la composición nematicida se administra a un ser humano; la composición nematicida se formula como una ducha que se va a administrar a un animal no humano; la composición nematicida se formula como un fármaco administrado por vía oral; y la composición nematicida se formula como un fármaco inyectable.

Los procedimientos descritos en el presente documento son particularmente valiosos para el control de nematodos que atacan las raíces de las plantas de cultivo deseadas, plantas ornamentales, y pastos cespitosos. Las plantas de cultivo deseadas pueden ser, por ejemplo, soja, algodón, maíz, tabaco, trigo, fresa, tomate, banana, caña de azúcar, remolacha azucarera, patatas, o cítricos.

40 Se describe también un alimento nematicida para un vertebrado no humano que incluye:

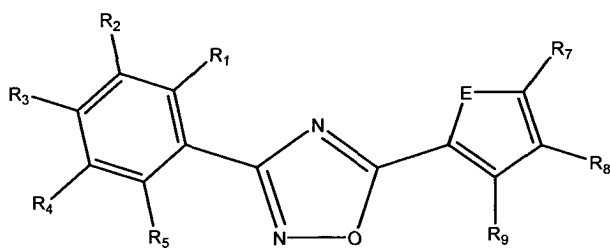
- (a) un alimento; y
- (b) una composición nematicida, incluyendo una composición descrita en el presente documento.

En algunos casos, el alimento se selecciona entre el grupo que consiste en: soja, trigo, maíz, sorgo, mijo, alfalfa, trébol, y centeno.

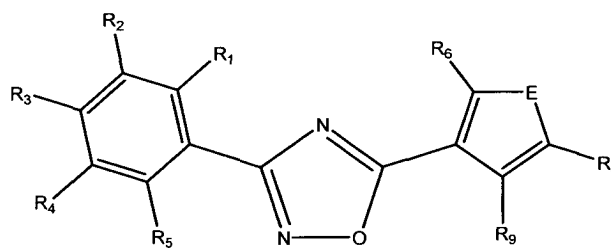
45 Se describen también alimentos que se han suplementado para incluir uno o más de los compuestos descritos en el presente documento.

Un alimento nematicida para un vertebrado no humano puede comprender: (a) un alimento animal; y (b) una cantidad eficaz de un compuesto nematicida o mezclas de compuestos que tienen cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, que tienen por ejemplo una de las fórmulas siguientes:

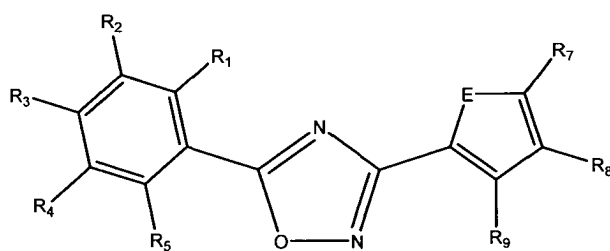
50



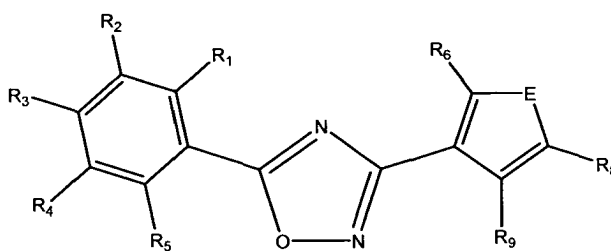
Fórmulas: **IVa**



IVb



Va



Vb

5 **Fórmulas:**

en las que,

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, CF₃

R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN, CO

10 R₈ se selecciona entre hidrógeno y flúor

R₆ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, OCF₃

B es C(H), C(CH₃)

E es O u S.

En algunos casos, R₁ y R₅ no son ambos hidrógeno.

15 El alimento se puede seleccionar entre el grupo que consiste en: soja, trigo, maíz, sorgo, mijo, alfalfa, trébol, y centeno.

Tal como se usa en el presente documento, un agente con actividad "vermífuga o parasiticida o antihelmíntica" es un agente, que cuando se ensaya, tiene una actividad destructora de nematodos medible o da como resultado una fertilidad o esterilidad reducidas en los nematodos de tal manera que da como resultado menor viabilidad o eliminación de la descendencia, o compromete la capacidad del nematodo para infectar o reproducirse en su hospedador, o interfiere en el crecimiento o el desarrollo de un nematodo. El agente puede presentar también propiedades repelentes a los nematodos. En el ensayo, el agente se combina con nematodos, por ejemplo, en un pocillo de una placa de microvaloración, en un medio líquido o sólido o en el suelo que contiene el agente. Se colocan los nematodos estadiados en el medio. Se miden el tiempo de supervivencia, la viabilidad de la descendencia, y/o el movimiento de los nematodos. Un agente con actividad "vermífuga o parasiticida o antihelmíntica" puede, por ejemplo, reducir el tiempo de supervivencia de los nematodos adultos con respecto a los adultos estadiados de forma similar sin exponer, por ejemplo, en aproximadamente un 20 %, 40 %, 60 %, 80 %, o más. Como alternativa, un agente con actividad "vermífuga o parasiticida o antihelmíntica" puede hacer también que los nematodos cesen de replicarse, regenerarse, y/o producir una progenie viable, por ejemplo, en aproximadamente un 20 %, 40 %, 60 %, 80 %, o más. El efecto puede ser aparente inmediatamente o en sucesivas generaciones.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de hasta diez átomos de carbono. Los grupos alquilo C-1-10 típicos incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 3-pentilo, hexilo y octilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término "alqueno" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo significa un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a no ser que la longitud de la cadena se limite a la anterior, incluyendo al menos un doble enlace entre dos de los átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno típicos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

El término "alquinilo" se usa en el presente documento para significar un radical de una cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a no ser que la longitud de la cadena se limite a la anterior, en la que existe al menos un triple enlace entre dos de los átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo y 2-butinilo.

- 5 Los grupos alcoxi contienen oxígeno sustituido por uno de los grupos alquilo C1-10 mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

Los grupos alquiltio contienen azufre sustituido por uno de los grupos alquilo C1-10 mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Se incluyen también los sulfóxidos y sulfonas de dichos grupos alquiltio.

- 10 Los grupos amino incluyen $-NH_2$, $-NHR_{15}$ y $-NR_{15}R_{16}$, en la que R_{15} y R_{16} son grupos alquilo C1-10 o cicloalquilo, o R_{15} y R_{16} se combinan con el N para formar una estructura de anillo, tal como una piperidina, o R_{15} y R_{16} se combinan con el N y otro grupo para formar un anillo, tal como piperazina. El grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente.

El término "arilo" como se emplea en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo.

- 15 Los grupos arilo comunes incluyen arilo C6-14, preferentemente arilo C6-10. Los grupos arilo C6-C-14 típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno y fluorenilo.

Los grupos cicloalquilo son cicloalquilo C3-8. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 20 El término "arilalquilo" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alquilo C1-10 anteriormente mencionados sustituidos por cualquiera de los grupos arilo C6-14 anteriormente mencionados. Preferentemente, el grupo arilalquilo es bencilo, fenetilo o naftilmetilo.

El término "arilalquenilo" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alquenilo C2-10 anteriormente mencionados sustituidos por cualquiera de los grupos arilo C6-14 anteriormente mencionados.

- 25 El término "arilalquinilo" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alquinilo C2-10 anteriormente mencionados sustituidos por cualquiera de los grupos arilo C6-14 anteriormente mencionados.

El término "ariloxi" se usa en el presente documento para significar oxígeno sustituido por uno de los grupos arilo C6-14 anteriormente mencionados, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos ariloxi comunes incluyen fenoxi y 4-metilfenoxi.

- 30 El término "arilalcoxi" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alcoxi C1-10 anteriormente mencionados sustituidos por cualquiera de los grupos arilo anteriormente mencionados, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos arilalcoxi de ejemplo incluyen benciloxi y fenetilo.

Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen grupos alquilo C1-10 sustituidos por uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, clorometilo, clorofluorometilo y triclorometilo.

- 35 Los grupos acilamino (acilamido) incluyen cualquiera de acilo C1-6 (alcanoilo) unido a un nitrógeno de amino, por ejemplo, acetamido, cloroacetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido y hexanoilamido, así como grupos acilamino C1-6 sustituidos con arilo, por ejemplo, benzoilamido y pentafluorobenzoilamido.

Los grupos aciloxi comunes son cualquiera de los grupos acilo C1-6 (alcanoilo) unidos a un grupo oxi(-O-), por ejemplo, formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi y hexanoiloxi.

- 40 El término heterociclo se usa en el presente documento para significar un sistema de anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente saturado que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N, y S, en la que los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, el nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, e incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos se fusiona a un anillo de benceno, y en la que el anillo heterocíclico puede sustituirse en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable.

Los grupos heterocíclicos comunes saturados o parcialmente saturados incluyen grupo tetrahidrofurano, pirano, piperidino, piperazino, pirrolidino, imidazolidino, imidazolinilo, indolino, isoindolinilo, quinuclidino, morfolino, isocromano, cromano, pirazolidino, pirazolinilo, tetraonilo y tetraonilo.

- 50 El término "heteroarilo" como se emplea en el presente documento se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos en el anillo; 6, 10 o 14 electrones compartidos en una matriz cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen tienilo (tiofenilo), benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, triantrenilo, furilo (furanilo), piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantiinilo, pirrolilo, que incluyen sin limitación 2H-pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo (piridinilo), que incluyen sin limitación 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, ftalzinilo, naftiridinilo, quinozalinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acrinidinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, 1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona, 7-aminoisocoumarina, pirido[1,2- α]pirimidin-4-ona, pirazolo[1,5- α]pirimidinilo, incluyendo sin limitación pirazolo[1,5- α]pirimidin-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-3-ilo, bencimidazolilo, 2-oxindolilo y 2-oxobenzimidazolilo. Cuando el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno en un anillo, dicho átomo de nitrógeno puede estar en la forma de un N-óxido, por ejemplo, un N-óxido de piridilo, N-óxido de pirazinilo y N-óxido de pirimidinilo.

El término "heteroariloxi" se usa en el presente documento para significar oxígeno sustituido por uno de los grupos heteroarilo anteriormente mencionados, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos heteroariloxi útiles incluyen piridiloxilo, piraziniloxilo, pirroliloxilo, pirazoliloxilo, imidazoliloxilo y tiofeniloxilo. El término "heteroarilalcoxi" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alcoxi C1-10 anteriormente mencionados sustituidos por cualquiera de los grupos heteroarilo anteriormente mencionados, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

Un potenciador de la permeación es generalmente un agente que facilita los compuestos activos de la invención.

Un codisolvente (es decir, un disolvente latente o disolvente indirecto) es un agente que se convierte en un disolvente eficaz en presencia de un disolvente activo y puede mejorar las propiedades del disolvente primario (activo).

La composición se puede producir en una forma concentrada que incluye poca o nada de agua. La composición puede diluirse con agua o algún otro disolvente antes del uso para tratar plantas, semillas, el suelo o vertebrados.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se muestran en los dibujos acompañantes y en la descripción siguiente. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y a partir de las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Se observan agallas en las raíces sin aplicaciones químicas (Ensayo de otoño).
 Figura 2: Se observan agallas normales en las raíces en plantas tratadas con 2 kg/4776 ha (Ensayo de otoño).
 Figura 3: Agallas en raíces normales en plantas tratadas con 2 kg/4559 ha (Ensayo de otoño).
 Figura 4: Agallas en raíces normales en plantas tratadas con 2 kg/ha del nematicida comercial oxamilo (Ensayo de otoño).
 Figura 5: Se observan agallas en las raíces en plantas sin aplicaciones químicas (Ensayo de verano).
 Figura 6: Se observan agallas en raíces normales en plantas tratadas con 4 kg/5823 ha (Ensayo de verano).
 Figura 7: Se observan agallas normales en plantas tratadas con 4 kg/5938 ha (Ensayo de verano).

Descripción detallada

Se describen en el presente documento determinados compuestos, algunos de los cuales son análogos de oxadiazol con una potente actividad nematicida de amplio espectro.

Se pueden suministrar compuestos nematicidas a plantas por vía exógena, a través, por ejemplo, de pulverizaciones. Estos compuestos pueden aplicarse como recubrimiento de semillas. Los compuestos se pueden aplicar a plantas o al medio ambiente de plantas que necesitan el control de nematodos, o a animales o al alimento de animales que necesitan el control de los nematodos parásitos. Las composiciones se pueden aplicar mediante, por ejemplo, técnicas de empapamiento o técnicas de goteo. Las aplicaciones con goteo de los compuestos se pueden aplicar directamente a la base de las plantas o al suelo inmediatamente adyacente a las plantas. La composición se puede aplicar directamente a través de sistemas existentes de irrigación por goteo. Este procedimiento es particularmente aplicable al algodón, fresas, tomates, patatas, vegetales y plantas ornamentales. Como alternativa, se puede usar una aplicación de empapamiento en la que se aplica una cantidad suficiente de una composición nematicida de tal manera que drene el área de la raíz de las plantas. Se puede usar la técnica de empapamiento para una variedad de cultivos y de pastos cespitosos. Se puede usar también la técnica de empapamiento para animales. Preferentemente, las composiciones nematicidas se administrarán oralmente para promover la actividad contra los nematodos parásitos internos. En algunos casos, las composiciones nematicidas pueden administrarse también mediante inyección al animal hospedador o mediante aplicaciones tópicas.

La concentración de la composición nematicida deberá ser suficiente para controlar el parásito sin producir significativa fitotoxicidad a la planta deseada o toxicidad excesiva al animal hospedador. Los compuestos descritos en la presente invención tienen una buena ventana terapéutica.

Los inventores han encontrado de manera sorprendente que determinados análogos de oxadiazol (por ejemplo, 3-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol) tienen potencias nematocidas comparables con los estándares de organofosfato y carbamato que muestran además excelente selectividad para los nematodos en las plantas y animales. De esta manera, estos análogos proporcionarán compuestos útiles para el control de los nematodos parásitos.

Se pueden aplicar los agentes nematocidas descritos en el presente documento junto con otros agentes pesticidas. Se puede aplicar el segundo agente, por ejemplo, de forma simultánea o secuencial. Dichos agentes pesticidas pueden incluir por ejemplo, avermectinas para aplicaciones animales.

Las composiciones nematocidas anteriormente mencionadas se pueden usar para tratar enfermedades o infestaciones producidas por nematodos de los siguientes géneros ilustrativos no limitantes: *Anguina*, *Ditylenchus*, *Tylenchorhynchus*, *Pratylenchus*, *Radopholus*, *Hirschmanniella*, *Nacobbus*, *Hoplolaimus*, *Scutellonema*, *Rotylenchus*, *Helicotylenchus*, *Rotylenchulus*, *Belonolaimus*, *Heterodera*, otros nematodos formadores de quistes, *Meloidogyne*, *Criconemoides*, *Hemicycliophora*, *Paratylenchus*, *Tylenchulus*, *Aphelenchoides*, *Bursaphelenchus*, *Rhadinaphelenchus*, *Longidorus*, *Xiphinema*, *Trichodorus*, y *Paratrichodorus*, *Dirofilaria*, *Onchocerca*, *Brugia*, *Acanthocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Anchlostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Diectophyme*, *Dipetalonema*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Lagochilascaris*, *Loa*, *Manseonella*, *Muellerius*, *Necator*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirocerca*, *Stephanogilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria*, y *Wuchereria*. Particularmente preferidos son los nematodos que incluyen *Dirofilaria*, *Onchocerca*, *Brugia*, *Acanthocheilonema*, *Dipetalonema*, *Loa*, *Mansonella*, *Parafilaria*, *Setaria*, *Stephanofilaria*, y *Wuchereria*, *Pratylenchus*, *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Paratylenchus*. Las especies que son particularmente preferidas son: *Ancylostoma caninum*, *Haemonchus contortus*, *Trichinella spiralis*, *Trichuris muris*, *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria tenuis*, *Dirofilaria repens*, *Dirofilaria ursi*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Strongyloides ratti*, *Parastrongyloides trichosuri*, *Heterodera glycines*, *Globodera pallida*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne incognita*, y *Meloidogyne arenaria*, *Radopholus similis*, *Longidorus elongatus*, *Meloidogyne hapla*, y *Pratylenchus penetrans*.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y los compuestos marcados por "*" no forman parte de la invención.

Ejemplos

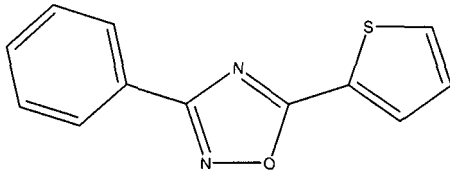
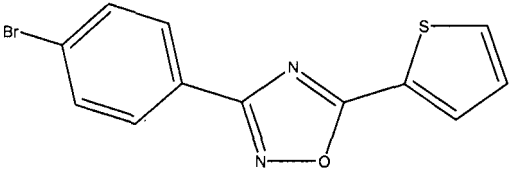
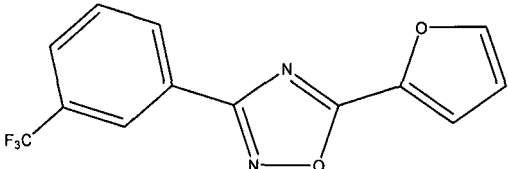
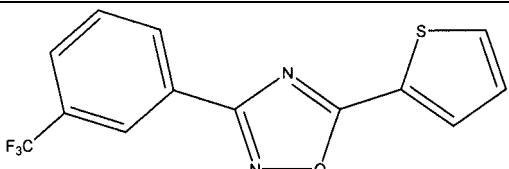
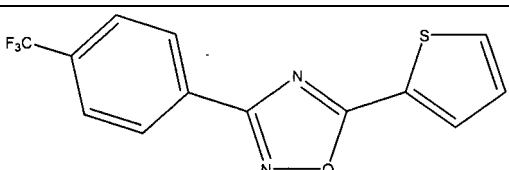
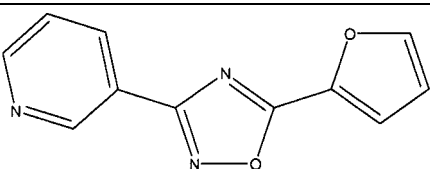
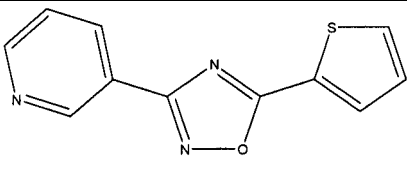
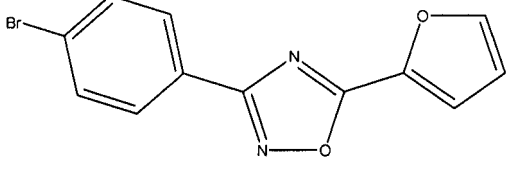
Ejemplo 1: Ensayo en *M. incognita* de varios compuestos nematocidas en un ensayo miniaturizado en invernadero.

Descripción general: El compuesto de ensayo se disolvió en una solución de acetona y se añadió a agua. Se colocó una planta de semillero de pepino brotada en un vial con arena seca y se añadió inmediatamente una solución química disuelta en agua. Veinticuatro horas después se añadieron huevos de *Meloidogyne incognita* a los viales y de 10 a 12 días más tarde se evaluaron las raíces para las agallas de nematodos.

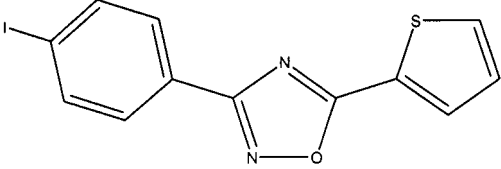
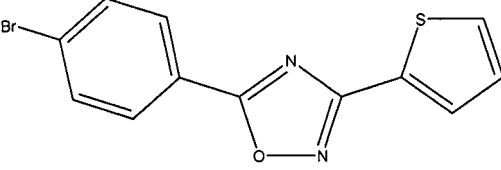
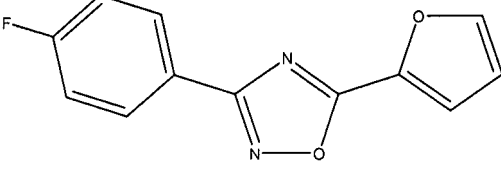
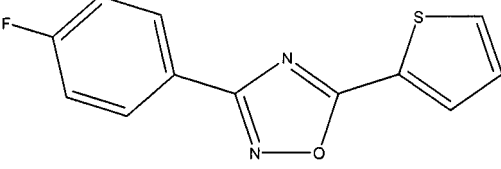
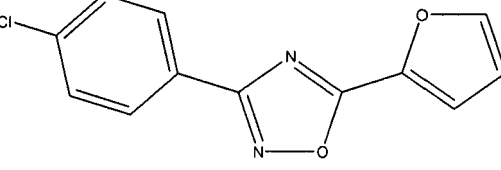
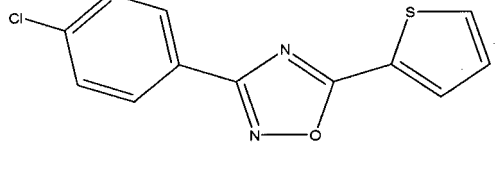
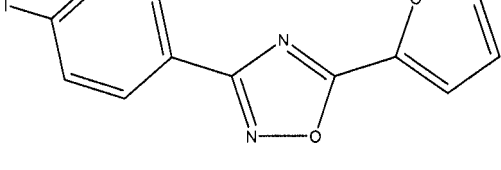
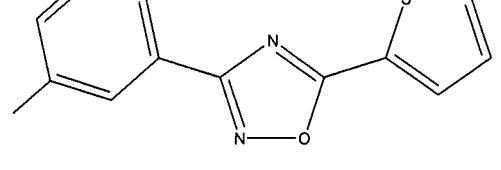
Procedimiento:

Se hicieron brotar semillas de pepino durante 3 d en torres de papel húmedo. Los brotes aceptables deben tener de 3 a 4 cm de longitud emergiendo en el momento algunas raíces laterales. Se prepararon soluciones madre de los agentes químicos en una mezcla de acetona y Triton X100 (412 mg en 500 ml) hasta una concentración final de 5 mg/ml. A continuación se añadió la solución madre de agentes químicos a 10 ml de agua desionizada más Triton X100 al 0,015 % y se mezcló vigorosamente. Esto es suficiente para ensayar cada condición por triplicado. Se añadieron diez ml de arena seca a cada vial. En este momento se determinó visualmente la solubilidad del agente químico y se registraron tanto las ppt (precipitados grandes) como la turbiedad (precipitados finos). Se plantaron las plantas de semillero inclinando el vial y colocando la planta de semillero en la orientación correcta de tal manera que los cotiledones se encuentran exactamente encima de la arena y colocándolos posteriormente para cubrir las radículas con arena. Se añadieron 3,3 ml de agua/mezcla química a cada vial y se colocaron los viales en estanterías en bancos de luz fluorescente. Se inocularon los viales dos días después de la plantación añadiendo 500 huevos de gusanos *M. incognita* a cada vial en 50 ul de agua desionizada o de agua de manantial. A continuación, los viales se colocaron bajo lámparas fluorescentes a temperatura ambiente y se regaron según necesidad con 1 ml de agua desionizada, usualmente dos veces durante la duración del ensayo. La cosecha de las plantas de pepino se llevó a cabo 10 a 12 d después de la inoculación eliminando la arena lavando las raíces. Se asignó una puntuación de las agallas de las raíces y una clasificación visual de la fitotoxicidad utilizando las siguientes escalas: Escala de puntuación de las agallas (Agalla: % de masa de raíces con agallas): 0 = 0-5 %; 1 = 6-20 %; 2 = 21-50 %; y 3 = 51-100 %. Se calculó a continuación el promedio en la puntuación de las agallas de las raíces: verde = 0,00-0,33 (sin agallas); amarillo = 0,67-1,33 (agallas leves); naranja = 1,67-2,33 (agallas moderadas); rojo = 2,67-3,00 (agallas graves). Se asignó también una escala visual de fitotoxicidad (Tox. vis; reducción visual en la masa de raíces en comparación con el control): rs1 = retraso leve en el crecimiento; rs2 = retraso moderado en el crecimiento; rs3 = retraso grave en el crecimiento.

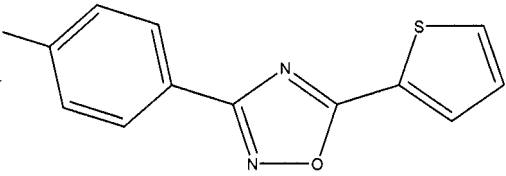
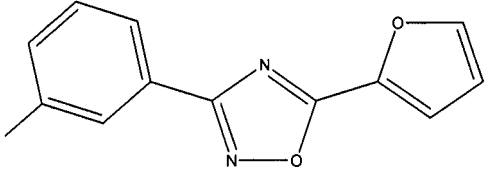
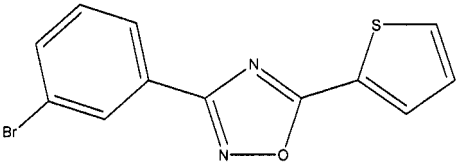
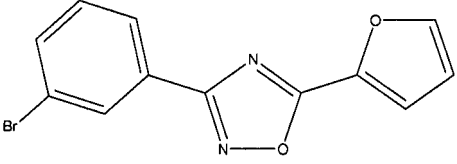
Tabla 1A: Potentes análogos de oxadiazol 2 tiofeno y 2 furano nematocidas que muestran ejemplos de sustituciones compatibles con una elevada actividad

Nombre	Análogo	Tasa de 8 ppm de agallas
1822		0
1846		0
5181		0,33
5212		1
5213		0,33
5292**		0,67
5297**		0,33
5467		0

(continuación)

Nombre	Análogo	Tasa de 8 ppm de agallas
5468		1
5475		1,33
5478		0
5479		0
5523		0
5527		0,67
5556		0,33
5622		0

(continuación)

Nombre	Análogo	Tasa de 8 ppm de agallas
5623		0
5625		0,33
5663		0
5672		0
Oxamilo		0,67 (1 ppm)

5 Una variedad de sustituciones individuales sobre o en anillo aromático de seis miembros (por ejemplo, pirazina en lugar de fenilo) de los oxadiazoles de fenil-2-furano y fenil-2-tiemo son compatibles con una elevada actividad nematocida. Los ejemplos de sustituciones individuales preferidas incluyen halógenos, CH₃, CF₃, OCF₃ y OCH₃ especialmente en la posición para (posición 4) del anillo de fenilo. El anillo de fenilo puede estar también sustituido de forma múltiple de manera compatible con una elevada eficacia nematocida. Se muestra a continuación el sistema de numeración del anillo.

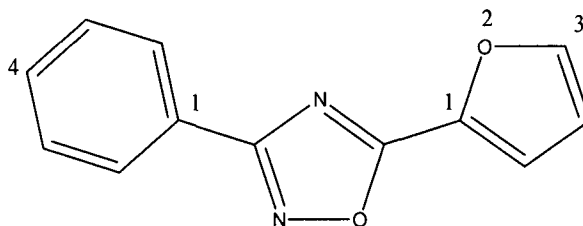
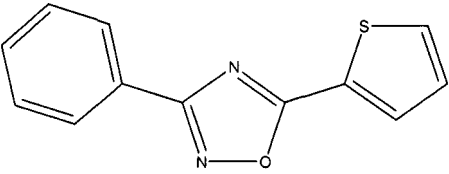
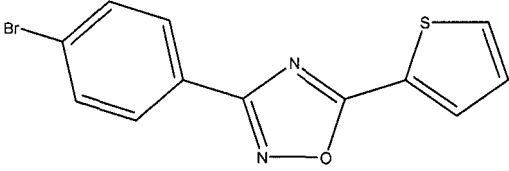
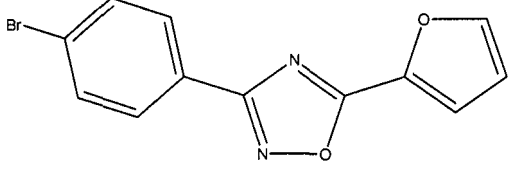
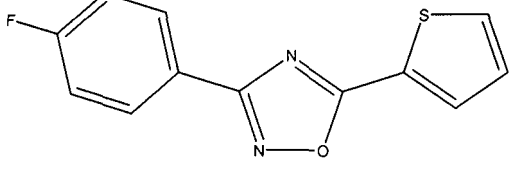
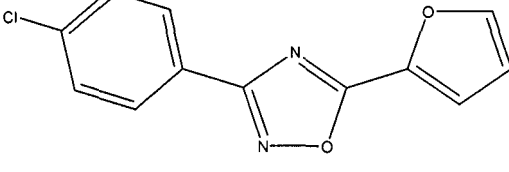
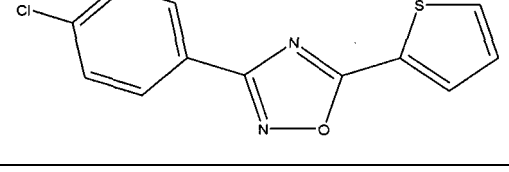
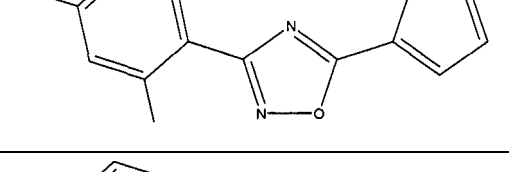
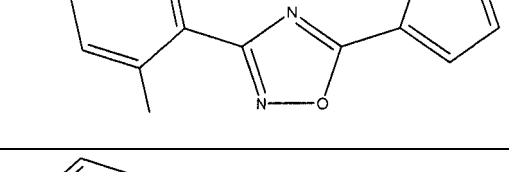
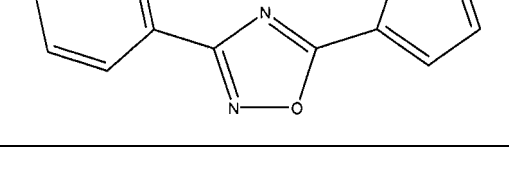


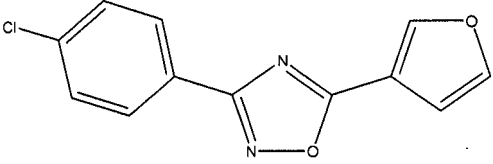
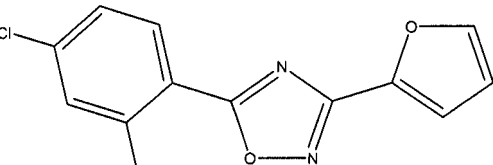
Tabla 1B: Ejemplos de análogos de oxadiazol nematocidas con potencia comparable a los estándares comerciales

Nombre	Análogo	Tasa de 1 ppm de agallas*
1822		0,33 ^a , 0,67 ^b , 0,33 ^c , 0 ^d

(continuación)

Nombre	Análogo	Tasa de 1 ppm de agallas*
1846		1,33 ^a , 0,67 ^b
5467		1,67 ^a , 1,33 ^b
5479		1 ^a , 0,67 ^b
5523		1 ^a , 1,33 ^b
5527		1,67 ^a , 1 ^b
5823		1,67 ^a , 0,33 ^b , 0,33 ^e
5825		0 ^a , 0,33 ^b
5383		1,33 ^a

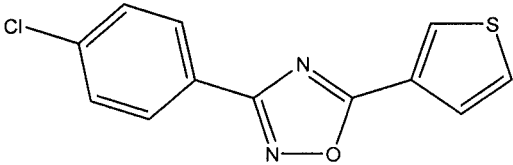
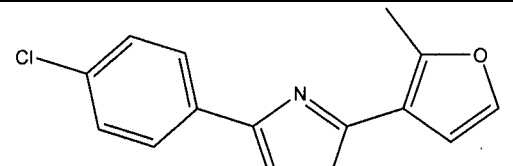
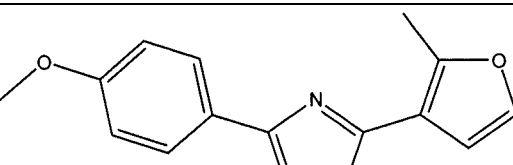
(continuación)

Nombre	Análogo	Tasa de 1 ppm de agallas*
5882		0,67 ^a
5969		1 ^e
Oxamilo		0,67 ^a , 1 ^b , 1,33 ^c , 1,33 ^d , 1 ^e
Fenamifos		0 ^c , 0 ^d , 0 ^e

*Los datos con las mismas letras se toman del mismo ensayo.

5 Algunos oxadiazoles de fenil-2-furano y fenil 2-tiofeno tienen potencia nematocida equivalente al nematocida de carbamato comercial oxamilo y al nematocida de organofosfato comercial fenamifos. Oxamilo y fenamifos son compuestos muy tóxicos clasificados como compuestos químicos con toxicidad de Clase I por la US Environmental Protection Agency. También es notable el hecho de que algunos análogos sustituidos de manera múltiple son especialmente nematocidas.

Tabla 1C: Actividad nematocida de análogos de 3-furano y 3-tiofeno

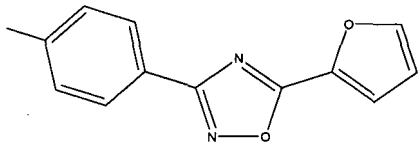
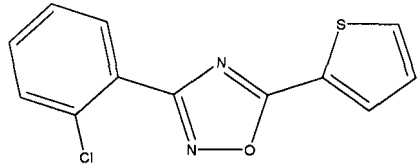
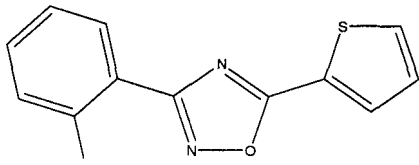
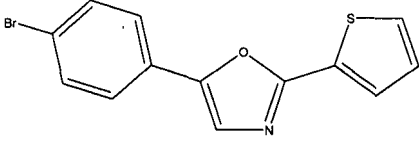
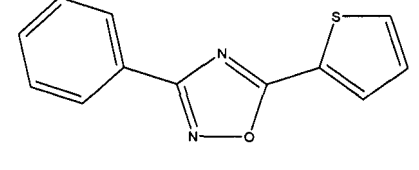
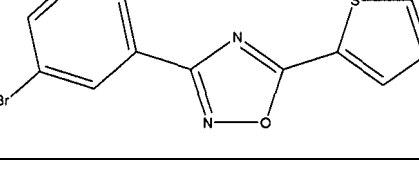
Nombre	Análogo	Tasa de 1 ppm de agallas*
5885		1 ^a
5867		1 ^a
5869		1 ^a
Oxamilo		1,33 ^a , 1 ^b , 0,67 ^c

*Los datos con las mismas letras se toman del mismo ensayo.

10 La fuerte actividad nematocida no se limita a análogos de 2-furano y 2-tiofeno y se observa también con 3-furano y 3-tiofeno. Adicionalmente, determinadas sustituciones de los anillos de tiofeno o furano de 5 miembros parecen ser

bien toleradas.

Tabla 1D: Comparación de oxadiazoles nematocidas con pirazoles y tiazoles nematocidas

Nombre	Análogo	Tasa de 8 ppm de agallas*	Tasa de 1 ppm de agallas*
5735		0 ^a	2 ^a
5738		0 ^a	1,33 ^a
5741		0 ^a	1 ^a
4776**		0 ^a	0 ^a
1822		0 ^a	1,33 ^a
5663		0 ^b	1,67 ^b
Oxamilo			1,33 ^a , 1 ^b

*Los datos con las mismas letras se toman del mismo ensayo.

5 Los análogos de oxazol y oxadiazol de la actual invención muestran potenciación significativa en la potencia nematocida comparable a los pirazoles nematocidas o a los tiazoles nematocidas.

Ejemplo 2: Protocolos generales de ensayo en invernadero

Plantación y crecimiento de soja:

10 Se plantaron semillas de soja en 100 % de arena en macetas de plástico de 5,1 cm cuadrados. Se realizó el tratamiento químico cuando las semillas de soja mostraron los tres primeros folíolos para emerger aproximadamente 10 a 12 d después de la plantación. Al menos cuatro h después de la aplicación de la sustancia química se aplicaron los huevos del nematodo formador de quistes de la soja (SCN) y 28 días después de la inoculación de los huevos se recogió el ensayo.

Plantación y crecimiento de pepino

5 Se plantaron semillas de pepino en una mezcla de suelo arenoso en macetas de plástico de 5,1 cm cuadrados. Cuando los cotiledones se abrieron completamente y exactamente cuando la primera hoja comenzaba a emerger, usualmente 7 d después de la plantación, se aplicó la sustancia química para el tratamiento de 7 d. Una semana después de que se aplicara la sustancia química se aplicó el tratamiento de 0 d. Se usaron plantas diferentes para cada aplicación. Las plantas están ahora generalmente en la etapa de 1-2 hojas. Al menos cuatro horas después de la aplicación de la sustancia química, se inocularon las macetas con huevos de nematodos del nudo de la raíz (RKN). Las plantas se clasificaron para las agallas 14 d después de la inoculación de los huevos.

Formulación y aplicación química

10 Un miligramo de sustancia química en cuatro macetas es igual a un kilogramo por hectárea de sustancia química. Un ensayo normalizado utiliza cuatro replicaciones. Para tasas mayores de 2 kg/ha, se pesó la cantidad deseada de sustancia química en un vial de 30 ml (ejemplo: 8 kg/tasa por ha = 8 mg de sustancia química en un vial de 30 ml). La sustancia química se disolvió en 2 ml de disolvente adecuado, generalmente acetona. Para tasas inferiores a 2 kg/ha, se pesaron 2 mg de sustancia química en el vial y se disolvieron en 2 ml del disolvente. A continuación se pipeteó la cantidad adecuada de concentrado químico en un vial de 30 ml separado y se añadió el disolvente para llevar el volumen hasta 2 ml (ejemplo 0,5 kg/ha = 0,5 ml de concentrado + 1,5 ml de disolvente). Cada concentrado disuelto se llevó a continuación hasta un total de 20 mililitros utilizando Triton X 100 al 0,05 % como solución tensioactiva.

15

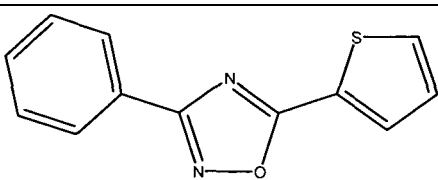
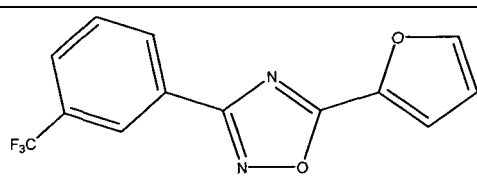
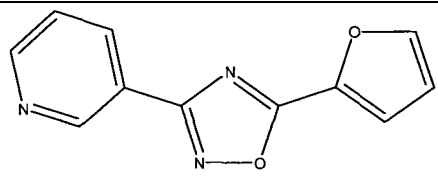
Aplicación de la sustancia química y del nematodo

20 Las macetas a tratar están húmedas pero no hasta la saturación. Se pipetearon a cada una de las cuatro macetas cinco mililitros de la solución química adecuada a la superficie del medio garantizando evitar el contacto con la base de la planta. Inmediatamente tras la aplicación de la sustancia química, usando una boquilla de niebla, se humedeció la superficie de la maceta suficientemente para saturar la maceta con agua de riego que contenía la sustancia química. La aplicación de la sustancia química se realizó por la mañana.

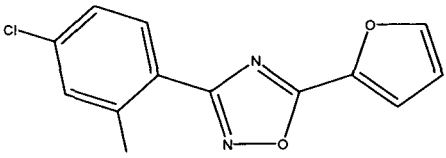
25 Se añadieron huevos de nematodos, tanto de SCN como de RKN, a agua destilada para crear una concentración de 1000 huevos de helmintos por litro de agua. Al menos cuatro horas después del tratamiento químico se aplicaron los huevos a las macetas tratadas así como a las plantas de control no tratadas. Se perforó un pequeño orificio de aproximadamente 1 cm de profundidad en la superficie de la maceta. Se pipeteó un mililitro de la suspensión de huevos de nematodos en el orificio. Inmediatamente después se cubrió el orificio suavemente. A continuación se restringió el riego de las plantas de ensayo a solo agua según necesidad para evitar el marchitamiento durante un periodo de 24 h. Después de un riego restringido durante 24 horas, se realizó el riego con subirrigación normal durante el resto del ensayo.

30

Tabla 2A: Ensayo de SCN en arena de invernadero en plantas de soja

Nombre	Análogo	2 kg*	1 kg*	0,5 kg*	0,25 kg*	0,1 kg*
1822		100 ^a				
5181		100 ^a				
5292		92 ^a				

(continuación)

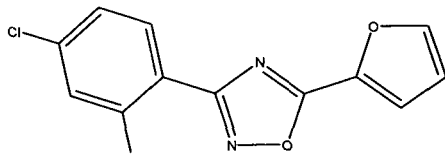
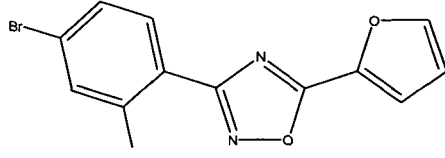
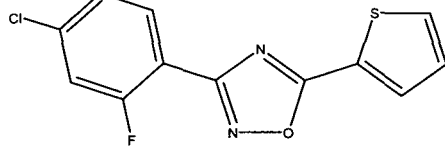
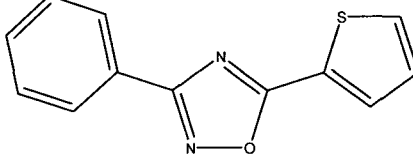
Nombre	Análogo	2 kg*	1 kg*	0,5 kg*	0,25 kg*	0,1 kg*
5823					69 ^d	38 ^d
Fenamifos			98 ^a 98 ^b 94 ^c		26 ^d	5 ^d

*Tasa en kg/ha. Los datos muestran el control en porcentaje (es decir, la reducción del número de quistes) con respecto al tratamiento con el blanco del control. Los datos con las mismas letras se toman del mismo ensayo.

Los oxadiazoles de la presente invención son nematocidas muy eficaces frente a los nematodos del quiste de la soja con potencias comparables a fenamifos demostrando que este área de la sustancia química tiene un amplio espectro nematocida.

5

Tabla 2B: Ensayo de RKN en suelo de invernadero en plantas de pepino

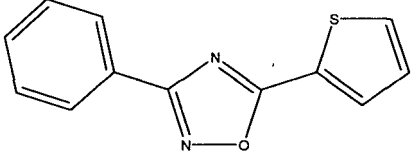
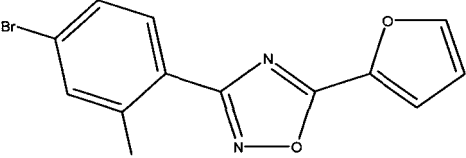
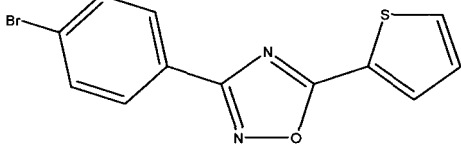
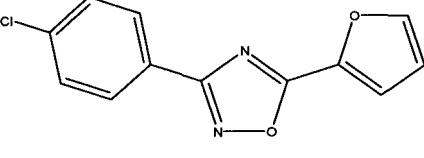
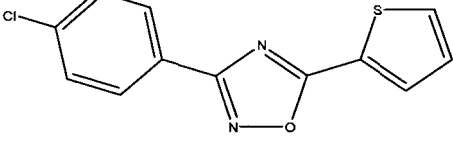
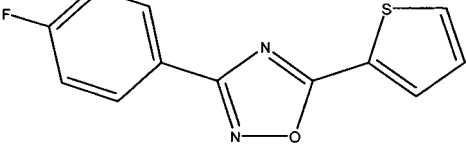
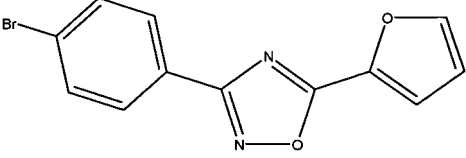
Nombre	Análogo	tasa de kg/ha en el día 0*				tasa de kg/ha en el día 7*			
		1	0,25	0,1	0,05	1	0,25	0,1	0,05
5823			95 ^a - 98 ^c	85 ^a - 91 ^c	53 ^a - 38 ^c				
5825		- 94 ^b	89 ^a 84 ^b	50 ^a	53 ^a	- 97 ^b			
5860		85 ^a	47 ^a			86 ^a			
1822		89 ^a 81 ^b	60 ^a 64 ^b	47 ^a	7 ^a	85 ^a 75 ^b			
Fenam				- 88 ^c	- 79 ^c	100 ^a 77 ^b	67 ^a	40 ^a	67 ^a

*Los datos muestran el control en porcentajes (es decir, reducción de las agallas) con respecto al tratamiento con el blanco del control. Los datos con las mismas letras se toman del mismo ensayo.

Determinados oxadiazoles son nematocidas muy eficaces en el suelo bioactivo con potencias comparables a fenamifos y actividades que son resistentes a la degradación biótica o abiótica durante un marco de tiempo de al

menos una semana.

Tabla 2C: Ensayo de RKN en suelo de invernadero en plantas de pepino que muestran la comparación de dos formulaciones diferentes.

Nombre	Análogos	Acetona 1 mg/kg*	Radex 1 mg/kg*
1822		94	98
5825		96	96
1846		88	86
5523		86	86
5527		91	80
5479		91	96
5467		73	88
Fenam		98	99

*Los datos muestran el control en porcentajes (es decir, reducción de las agallas) con respecto al tratamiento con el blanco del control adecuado. La formulación de acetona es la estándar de acetona al 10 % en la formulación de Triton X 100 al 0,05 % descrita anteriormente. La formulación Radix se preparó añadiendo 10 mg de cada compuesto a 150 mg de una mezcla de Triton X 100 al 12 %, Agsolex 8 al 11 %, Agsolex 1 al 33 % y Steposol SC al 44 % (todo en peso). El ingrediente activo final fue al 6,25 % en peso.

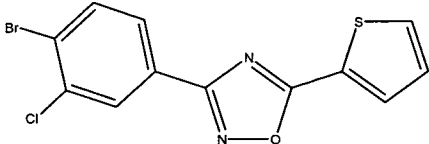
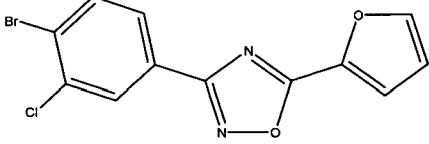
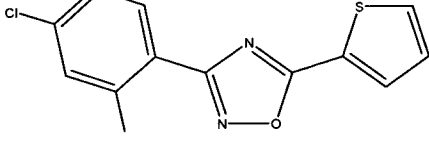
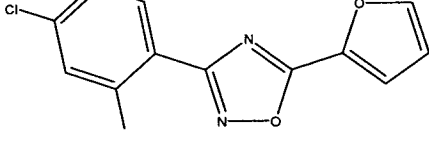
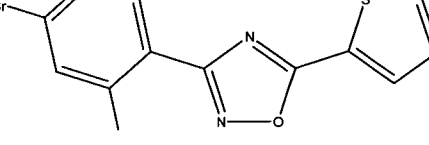
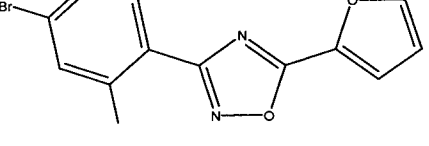
La actividad nematocida de esta área de la sustancia química no está comprometida al cambio rápido de una formulación usual de cribado con elevadas cantidades de acetona a un formato de concentrado emulsionable normal utilizado en aplicaciones comerciales.

Ejemplo 3: Protocolos de ensayo de *C. elegans*

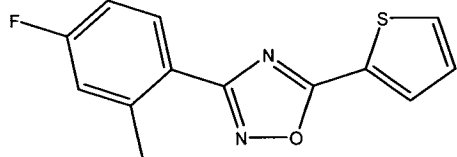
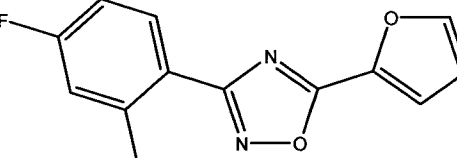
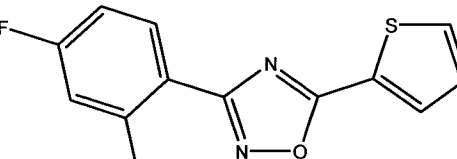
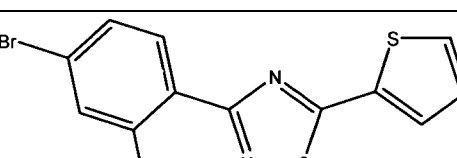
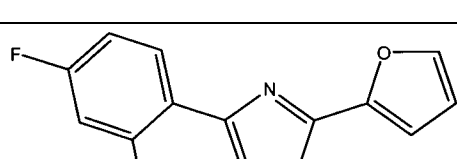
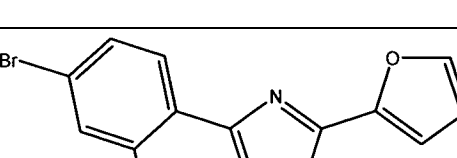
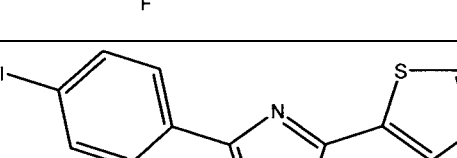
- 5 Se ensayaron varios compuestos para establecer la actividad nematocida contra *C. elegans* utilizando ensayos de contacto en pocillos. Los ensayos se realizaron como se describe a continuación. Los compuestos de ensayo se solubilizaron en DMSO a 10 mg/ml para crear disoluciones madre 100X. Se creó una serie de diluciones diluyendo la solución madre con DMSO. Para cada pocillo de ensayo se añadieron 4 μ l de la dilución adecuada a un pocillo de la placa de ensayo.
- 10 Se añadieron alícuotas de 400 μ l de solución madre (en tampón M9 con ampicilina y nistatina) a cada pocillo de la placa de ensayo. Se añadieron los gusanos y se colocó la placa de ensayo en un agitador rotatorio y se mantuvo a 20 °C. Se examinaron los gusanos y se puntuaron a las 4 h, 24 h, 48 h y 72 h.

- Se utilizaron en el ensayo gusanos L1 y gusanos L4. Se prepararon los gusanos L1 sembrando huevos en una placa sin una capa de alimentación bacteriana. Los huevos eclosionaron y se detuvieron en la etapa L1. A continuación se usó la población de la etapa L1 para crear una reserva para los experimentos. Para crear una reserva de la etapa L4 se tomaron un pequeño número de gusanos procedentes de un crecimiento en exceso y se privaron de alimento las placas de gusanos y se sembraron en placas con una capa de alimento bacteriano. Se añadió una alícuota de 25 μ l de gusanos a cada pocillo del ensayo.
- 15

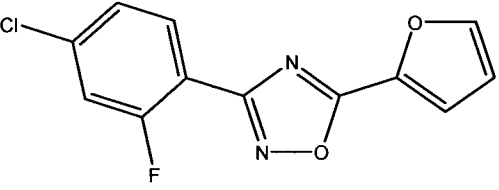
Tabla 3: Ensayo de tres días de pocillo con *C. elegans* de análogos de oxadiazol y oxazol nematocidas

Nombre	Análogo	L1 1D*	L1 2D*	L1 3D*	L4 1D*	L4 2D*	L4 3D*
5820		0,4	0,4	0,4	no	(25F1)	(6,3F1)
5821		0,4	0,4	0,4	no	(0,4F1)	(0,4F1)
5822		1,6	0,4	0,4	no	1,6	(1,6F1)
5823		0,4	0,4	0,4	1,6	0,4	(0,4F1)
5824		1,6	0,4	0,4	no	no	(1,6F1)
5825		0,4	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)

(continuación)

Nombre	Análogo	L1 1D*	L1 2D*	L1 3D*	L4 1D*	L4 2D*	L4 3D*
5845		no	1,6	0,4	no	25	(25F1)
5846		1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)
5847		no	0,4	0,4	no	1,6	(1,6F1)
5848		1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)
5849		6,3	0,4	1,6	no	(6,3F1)	(6,3F1)
5850		1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)
5860		1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)

(continuación)

Nombre	Análogo	L1 1D*	L1 2D*	L1 3D*	L4 1D*	L4 2D*	L4 3D*
5861		0,4	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)
*CE50 en partes por millón de compuesto después de un día, dos días o tres días de exposición para larvas L1 o larvas L4. Los datos L4 entre paréntesis se refieren a efectos en la segunda generación de larvas. ND: No se realizó el experimento.							

5 Los nematodos *C. elegans* vivos divergieron mucho genéticamente de los parásitos tilénquidos tales como el nematodo de los quistes de la soja y el nematodo de los nudos de la raíz. Por tanto, la actividad nematocida de estos oxadiazoles contra las larvas L1 y las larvas L4 de *C. elegans* confirman que esta sustancia química es muy activa contra diversas especies y etapas de nematodos.

Ejemplo 4: Ensayo de toxicidad aguda en ratón.

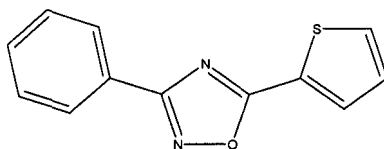
10 Se realizó el ensayo de la toxicidad oral aguda en ratones de acuerdo con el procedimiento de ensayo P203.UDP, según administra Eurofins/Product Safety Laboratories (Dayton, Nueva Jersey). Se obtuvieron ratones albinos derivados de CD-1/Swiss y se alojaron en grupos en jaulas suspendidas con la parte inferior sólida. Los ratones se alimentaron de pienso para roedores y se suministró agua corriente filtrada *a voluntad*. Tras la aclimatación al escenario de laboratorio, un grupo de animales se sometió a ayuno durante la noche eliminando el alimento de las jaulas. Tras el periodo de ayuno, se seleccionaron tres ratones hembras basándose en la vitalidad y en los pesos corporales iniciales. Se calcularon las dosis individuales del compuesto a partir de estos pesos corporales.

15 Se preparó la sustancia de ensayo en forma de una mezcla de un 1 % (50 mg/kg) o un 5 % (500 mg/kg) en peso a peso (p/p) en una solución al 0,5 % en p/p de carboximetilcelulosa (CMC) en agua destilada. Se usó un homogeneizador de tejidos para crear una mezcla homogénea. Se administró una dosis de 50 o 500 mg/kg a tres ratones sanos por nivel de dosis mediante intubación oral utilizando una aguja de sonda para alimentación forzada en forma de bola con punta unida a una jeringuilla. Tras la administración, los animales se devolvieron a sus jaulas, y se repuso el alimento inmediatamente tras la dosificación.

20 Se observó a los animales para establecer la mortalidad, los signos de fuerte toxicidad y cambios en la conducta durante las primeras horas posteriores a la dosificación y al menos una vez al día durante hasta 14 días. Se registraron los pesos corporales antes del inicio y en los días 7 y 14 o tan pronto como fue posible después de la muerte.

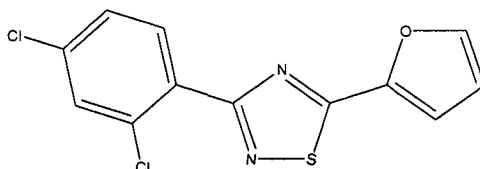
Se obtuvieron los resultados para los siguientes compuestos:

25 1822:



A una dosis de 50 mg/kg todos los animales sobrevivieron, aumentaron su peso corporal, y parecieron activos y sanos. No hubo signos de fuerte toxicidad, efectos farmacológicos adversos, o conductas anómalas. A una dosis de 500 mg/kg todos los animales murieron en tres días de la administración de la sustancia de ensayo.

30 5960**:



A una dosis de 500 mg/kg todos los animales sobrevivieron, aumentaron su peso corporal, y parecieron activos y sanos. No hubo signos de fuerte toxicidad, efectos farmacológicos adversos, o conductas anómalas.

Basándose en estos estudios en ratones, la toxicidad oral de 1822 parece estar entre 50 mg/kg y 500 mg/kg y que 5960 sea mayor de 500 mg/kg. En comparación, las DL50 orales de aldicarb, oxamilo y fenamifos en ratones son de 300 ug/kg, 2,3 mg/kg y 22,7 mg/kg respectivamente. En consecuencia, aunque la sustancia química de oxadiazol de la presente invención tiene un amplio espectro de actividad nematocida, ninguno de estos compuestos muestra una considerable mejora en la seguridad sobre los estándares de organofosfatos y carbamatos comerciales y sobre el principio activo abamectina (DL50 oral en ratón 13,6 mg/kg) del tratamiento nematocida de las semillas Avicta™.

Ejemplo 5: Protocolos de ensayo avanzados en invernadero

10 Ensayo de incorporación antes de la plantación (PPI)

El ensayo PPI examina el efecto de la incorporación previa de los compuestos en el suelo y un envejecimiento más largo para simular procedimientos de aplicación nematocida en surcos en el campo. El ensayo PPI expone compuestos a un mayor volumen de suelo y el secado que puede dar como resultado una unión más importante con el suelo. Se envejecieron los compuestos durante periodos más largos que pueden conducir a una degradación biótica y abiótica más extensa que limita además la actividad.

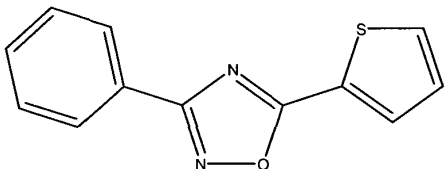
El suelo se trató químicamente (mezcla de suelo arenoso) durante todos los días de tratamiento (por ejemplo, 7 d, 14 d, 21 d) los tratamientos se distribuyeron en macetas en sus macetas adecuadas. En el mismo día se sembraron las macetas de tratamiento del 7d. Una semana después se aplicaron los huevos y 14 d después de la aplicación de los huevos se recogió el ensayo. Los tratamientos de 14 d se plantaron 7 d después de la primera plantación. La plantación de 14 d y la inoculación de 7 d se sucedieron en el mismo día. Una semana después los tratamientos de 14 d se inocularon con huevos. Estos se recogieron 14 d después de la inoculación. Los tratamientos de 21 d se plantaron 14 d después de la primera plantación. La inoculación de 14 d y la plantación de 21 d se realizaron en el mismo día. Una semana después, las plantas de 21 d se inocularon con huevos. El tratamiento de 7 d se recogió el mismo día que la inoculación de 21 d. 14 d después de la inoculación de 21 d se recogieron las plantas.

Tratamiento	Plantación	Inoculación	Recogida
7 d	día 0	día 7	día 21
14 d	día 7	día 14	día 28
21 d	día 14	día 21	día 35

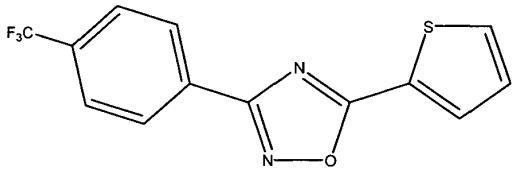
25 Para cada compuesto se preparó una reserva utilizando 4 mg de material en 4 ml de acetona. Se mezcló el suelo colocando 80 ml de suelo de campo y 320 ml de arena en una bolsa de plástico y mezclando bien. Se realizó la formulación para el tratamiento añadiendo 2,13 ml (tasa de 8 kg/ha), 1,06 ml (tasa de 4 kg/ha) o 0,53 ml (tasa de 2 kg/ha) a un vial y aumentando este con 10 ml en X100 al 0,05 %. A continuación se trató el suelo añadiendo los 10 ml completos a 400 ml de la mezcla en la bolsa. El suelo tratado se mezcló inmediatamente bien en la bolsa precintada para distribuir el compuesto igualmente. Se usaron aproximadamente 95 ml para rellenar cada maceta de 5,1 cm cuadrados hasta la parte superior con algo de compresión y compactación del suelo. Para cada compuesto y para los tratamientos de control se rellenaron 4 macetas. Todas las macetas se regaron hasta que estuvieron húmedas pero sin que hubiera escorrentía por el fondo.

35 El ensayo PPI simula tasas de 8, 4 y 2 kg incorporados en una profundidad de 15 cm en el campo y son equivalentes a tasas de aplicación a surcos de 2, 1 y 0,5 kg/ha en el ensayo de invernadero con pepino en macetas normalizadas de 5,1 cm.

Tabla 5A: Los estudios de siete días incorporaron antes de la plantación nematodos de los nudos de la raíz en plantas de pepino

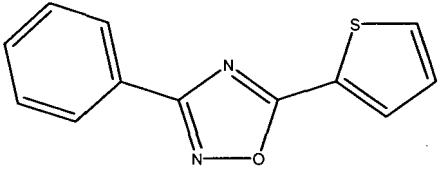
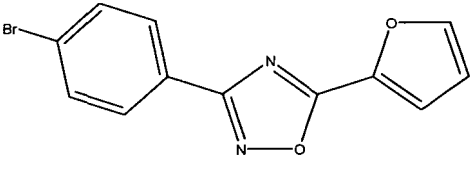
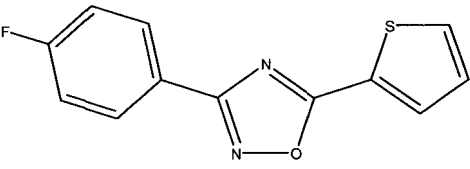
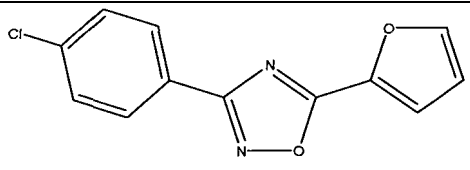
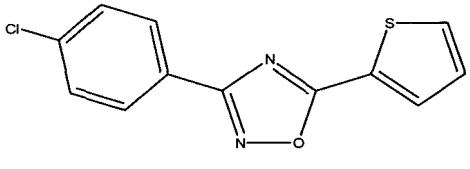
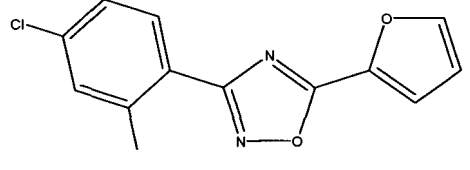
Nombre	Análogo	tasa de 8 kg/ha*	tasa de 4 kg/ha*
1822		99	99

(continuación)

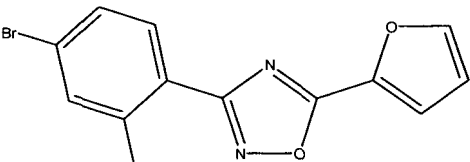
Nombre	Análogo	tasa de 8 kg/ha*	tasa de 4 kg/ha*
5213		98	85
Fenamifos		100	96

*Los datos muestran el control en porcentajes (es decir, reducción de las agallas) con respecto al tratamiento con el blanco del control.

Tabla 5B: Los estudios de catorce días antes de la plantación incorporaron nematodos de los nudos de la raíz en plantas de pepino

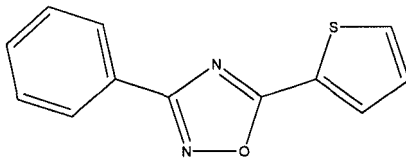
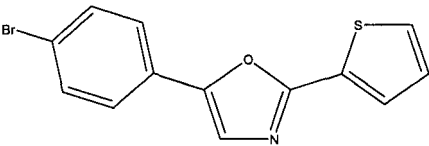
Nombre	Análogo	tasa de 8 kg/ha*	tasa de 4 kg/ha*	tasa de 2 kg/ha*
1822		100 ^a	97 ^a	67 ^a
5467		100 ^a	76 ^a	71 ^a
5479		100 ^a	89 ^a	71 ^a
5523		99 ^a	87 ^a	59 ^a
5527		96 ^a	90 ^a	57 ^a
5823		100 ^a 100 ^b	98 ^a 94 ^b	85 ^a

(continuación)

Nombre	Análogo	tasa de 8 kg/ha*	tasa de 4 kg/ha*	tasa de 2 kg/ha*
5825		96 ^a	98 ^a	69 ^a
Fenamifos		100 ^a 100 ^b	99 ^a 100 ^b	88 ^a

*Los datos muestran el control en porcentajes (es decir, reducción de las agallas) con respecto al tratamiento con el blanco del control. Los datos con las mismas letras se toman del mismo ensayo.

Tabla 5C: Los estudios de invernadero incorporaron antes de la plantación nematodos de los nudos de la raíz en plantas de pepino

Nombre	Análogo	tasa de 8 kg/ha*	tasa de 4 kg/ha*
1822		95	82
4776**		80	50
Fenamifos		99	84

*Los datos muestran el control en porcentajes (es decir, reducción de las agallas) con respecto al tratamiento con el blanco del control.

5

Ejemplo 6: Evaluación de campo del nematicida en verano de compuestos incorporados antes de la plantación (PPI) para el control de *Meloidogyne incognita* en calabaza

Se perforaron orificios en macetas de ensayo de 33 cm de diámetro de 41 cm de profundidad en suelo arcilloso y se rellenan con una mezcla de 80 % de arena y 20 % de suelo franco limoso. El compuesto de la técnica para cada tratamiento se disolvió en 50 ml de acetona que contenía 250 µl de tensioactivo Triton X-100. Se añadió esta solución a 450 ml de agua y se vertió en una mezcla 95:1 de arena/suelo en un mezclador de tambor rotatorio. Mientras el tambor rotatorio continuaba haciendo rotar la mezcla se añadieron 66 g de raíces de tomate troceadas, con agallas, y se distribuyeron vigorosamente. El suelo tratado fue suficiente para rellenar 15 cm de la parte superior de cada una de las 6 macetas replicadas, estimulando de esta manera un tratamiento PPI. A continuación, se regaron las macetas ligeramente y se inyectó una mezcla de huevos y larvas de *M. incognita* a 5 cm de profundidad en 5 puntos en el interior de la maceta (100 kg de huevos/larvas en 10 ml por maceta). Calabazas de tres semanas de edad (cv. Liberator III) con 1 hoja verdadera completamente expandida se plantaron 4 días después del tratamiento del suelo, una por maceta.

10

15

	vigor 0-3 16DAP	vigor 0-3 21 DAP	peso de la raíz (g) 31 DAP	peso de la parte superior (kg) 31 DAP	fruto total (kg)	% de agallas 31 DAP	alimentación de la raíz (3=ave) 31 DAP
5523 4kg	3,0	3,0	26,3	0,45	0,56	26	3,0
5823 4kg	3,0	3,0	22,6	0,65	0,65	3	2,7

(continuación)

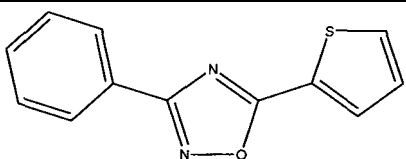
	vigor 0-3	vigor 0-3 21	peso de la raíz (g) 31	peso de la parte superior (kg) 31	fruto total	% de agallas	alimentación de la raíz (3=ave)
5891 4kg fostiazato	3,0	2,8	27,5	0,65	0,55	28	3,0
2kg	3,0	3,0	26,4	0,91	0,57	5	2,3
oxamilo 4 kg blanco	2,7	2,5	37,0	0,53	0,49	85	3,0
	1,5	1,2	23,4	0,14	0,17	90	2,7

El inóculo de agallas troceadas combinado con los huevos/formas juveniles proporcionó una presión elevada y un rápido desarrollo de los síntomas. Las aplicaciones PPI de DC5823 proporcionaron un excelente control a 4 kg/ha. DC5523 y DC5891 proporcionaron también un significativo control a 4 kg/ha.

Ejemplo 7: Ensayo de tratamiento de semillas del nematodo de nudos de la raíz en plantas de pepino y del nematodo de los quistes de la soja en plantas de soja

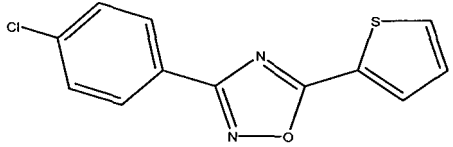
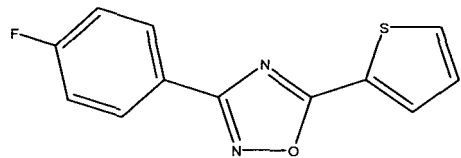
Para una concentración dada, el agente químico se disolvió en 500 µl de acetona y se añadió un gramo de semillas de pepino (ensayo RKN) o de semillas de soja (ensayo SCN) (por ejemplo, 20 mg de principio activo en 500 µl de acetona más 1 g de semillas). Las soluciones de semillas se agitaron hasta que todas las semillas se cubrieron vigorosamente con la solución química. A continuación se dejó evaporar la acetona secando al aire las semillas. Se plantaron las semillas en macetas de 5,1 cm que contenían suelo arenoso y a continuación se inocularon las macetas con 1000 huevos de *Meloidogyne incognita* (RKN) o 1000 huevos de *Heterodera glycines* (SCN) por maceta tres días después de la plantación. Las plantas se puntuaron en función de las agallas 14 días después de la inoculación de los huevos para RKN o 28 días después de la inoculación de los huevos para SCN.

Tabla 7A: Actividad de tratamiento de las semillas contra el nematodo de los nudos de la raíz utilizando semillas de pepino

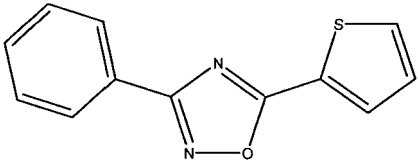
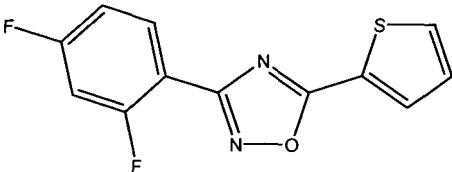
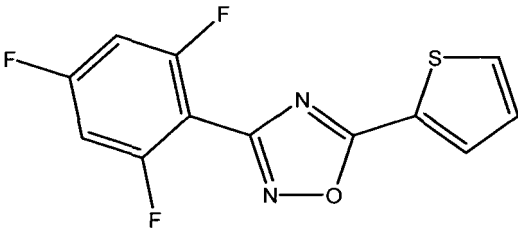
Nombre	Análogo	20 mg ai/gramo de semilla*
1822		76
Abamectina		84

*Los datos muestran el control en porcentajes (es decir, reducción de las agallas) con respecto al tratamiento con el blanco del control. N° de controles positivos para la abamectina a 10 mg ai/gramo de semilla.

Tabla 7B: Actividad de tratamiento de las semillas contra el nematodo de los quistes de la soja utilizando semillas de soja

Nombre	Análogo	1,5 mg*	0.375 mg*
5527		71 ^a	43 ^a
5479		88 ^a 83 ^b	67 ^a 69 ^b

(continuación)

Nombre	Análogo	1,5 mg*	0.375 mg*
1822		70 ^a	58 ^a
5847		80 ^b	66 ^b
5878		77 ^b	43 ^b
Oxamilo		71 ^b	4 ^b
Tiodicarb		-23 ^a	6 ^a
Abamectina		-24 ^a	-14 ^a

*los datos muestran el porcentaje de reducción de quistes con respecto al tratamiento con el blanco del control. Las tasas son mg de ai/gramos de semillas. Los datos con las mismas letras se toman del mismo ensayo.

Los análogos de oxadiazol son nematocidas versátiles que muestran actividad como tratamientos de semillas además de aplicaciones en surcos y procedimientos de incorporación previa a suelos.

5 Ejemplo 8: Las estructuras reivindicadas no inducen un marcador de la apoptosis en células de mamíferos y no destruyen nematodos provocando la apoptosis

Los estudios previos han mostrado que la inducción de la caspasa-3 proteasa proapoptótica mediante la escisión de sustratos fluorógenos específicos es un procedimiento fiable de medir la inducción de la apoptosis, y se han identificado determinados oxadiazoles de tiofeno y furano cloro y bromo sustituidos después de la selección de alto rendimiento para la inducción de la caspasa-3 en células de mamíferos (Zhang HZ, Kasibhatla S, Kuemmerle J, Kemnitzer W, Ollis-Mason K, Qiu L, Crogan-Grundy C, Tseng B, Drewe J, Cai SX. Discovery and structure-activity relationship of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers and potential anticancer agents. J Med Chem. 2005 48(16):5215-23).

Para evaluar si las clases de compuestos de la presente invención pueden inducir la apoptosis, se determinó la actividad de la caspasa-3 tras la exposición del compuesto en células H4IIE derivadas de hepatoma de rata utilizando un sustrato de caspasa (DEVD, Asp-Glu-Val-Asp) marcado con una molécula fluorescente, 7-Amino-4-metilcoumarina (AMC). La caspasa 3 escinde el tetrapéptido entre D y AMC, liberando de esta manera el AMC verde fluorógeno. Tras la exposición del artículo del ensayo a las células en placas de 96 pocillos, se aspiró el medio procedente de las placas y se añadió PBS a cada pocillo. Se almacenaron las placas a -80°C para lizar las células y se almacenaron las muestras hasta un posterior análisis. En el día del análisis, se retiraron las placas del congelador y se descongelaron. Se añadió tampón caspasa con sustrato fluorescente a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se midió la liberación de AMC en un espectrofluorómetro a una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Se expresaron los valores en unidades fluorescentes relativas (UFR). A diferencia del paclitaxel, camptotecina, y estaurosporina, que se notificaron capaces de inducir la apoptosis en una variedad de líneas de células a dosis por debajo de las dosis de 1 µM, no se observó inducción de la caspasa-3 para DC1822 y DC5823 a concentraciones de hasta 300 µM en este sistema.

Para confirmar que estos compuestos no afectan a los nematodos mediante la inducción de la apoptosis, Se evaluaron los mutantes de *Caenorhabditis elegans* defectivos en la ruta apoptótica, los mutantes *ced-3(n717)* y *ced-4(N1162)* (Ellis HM, Horvitz HR. Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*. 1986 Cell 44:817-829), para la susceptibilidad a 10 µg/ml de DC5823 en placas de agar NGM. No fueron observables diferencias fenotípicas en la susceptibilidad entre la cepa de *C. elegans* natural (N2 Bristol) y los mutantes *ced-3* y *ced-4*, incluyendo el tiempo hasta a mortalidad.

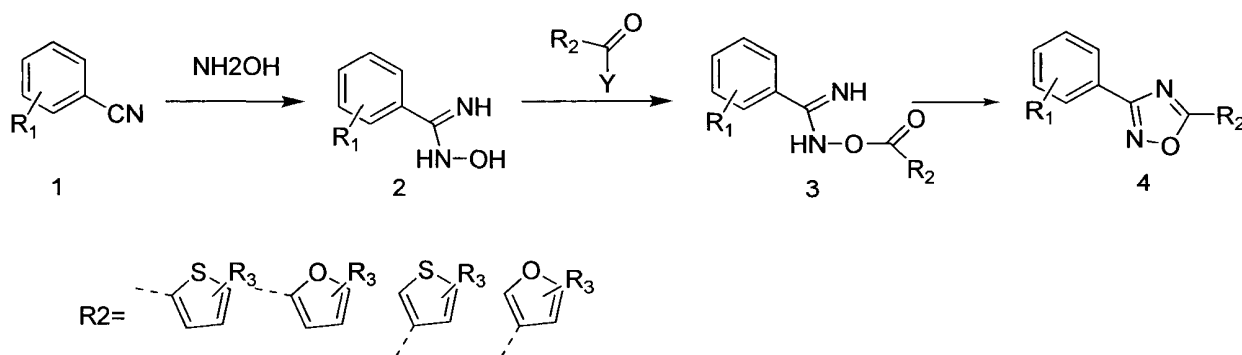
Estos datos indican que las estructuras reivindicadas no afectan a la apoptosis tanto en células de mamíferos como de nematodos.

Ejemplo 9: Descripción de la síntesis de los compuestos de la Fórmula IV a V.

Los compuestos de la presente invención de las Fórmulas IV a V se pueden preparar utilizando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

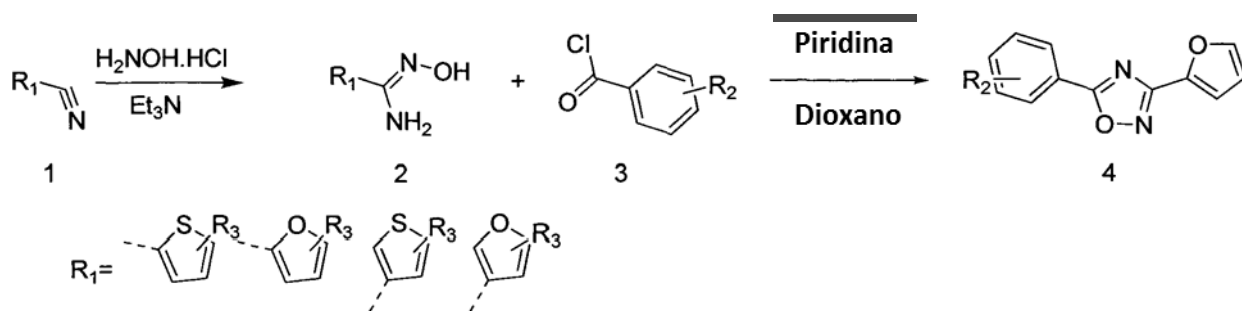
Específicamente, los compuestos de la presente invención con las Fórmulas IVa y IVb se pueden preparar como se ilustra en la reacción ilustrativa en el Esquema 1. El benzonitrilo 1 se convirtió en el correspondiente hidroxiimidato 2 cuando se hizo reaccionar con el clorhidrato de hidroxilamina en presencia de DIEA en metanol a temperatura ambiente durante la noche. A continuación el benzohidroxiimidato 2 se aciló con un cloruro de carbonilo (R_2 -CO-Y) de furano o tiofeno en presencia de piridina, seguido por la deshidratación de DCC para dar el producto de 1,2,4-oxadiazol 3,5 disustituido.

Esquema 1: Esquema sintético de los compuestos de la Fórmula IVa y IVb



Específicamente, los compuestos de la presente invención con Fórmulas Va y Vb se pueden preparar como se ilustra en la reacción ilustrativa en el esquema 2.

Esquema 2: Esquema sintético de los compuestos de la Fórmula Va y Vb



En primer lugar, el análogo adecuado de furano o tiofeno, nitrilo 1 se convirtió al correspondiente hidroxiimidato 2 haciéndolo reaccionar con hidroxilamina en metanol en presencia de DIEA. Después, el intermedio 2 se hizo reaccionar con el cloruro de benzoílo 3 adecuadamente sustituido en piridina dioxano para dar el 1,2,4-oxadiazol 3,5 disustituido producto 4.

Fórmula IVa Ejemplo: 3-(4-Cloro-2-metil-fenil)-5-furan-2-il-[1,2,4]-oxadiazol:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se disolvió 4-cloro-2-metilbenzonitrilo (10 g, 66 mmol) en 200 ml de metanol. Se añadió a la mezcla cloruro de hidroxilamonio (4,56 g, 66 mmol) seguido por DIEA (diisopropiletilamina) (23 ml, 132 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Los disolventes se eliminaron. El residuo se disolvió en 200 ml de $CHCl_3$. A la mezcla se añadió cloruro de 2-furoílo (10,5 ml, 66 mmol) seguido por DIEA (23 ml, 132 mmol).

Tras la finalización de la reacción, se extrajo la mezcla con cloroformo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

5 El residuo se disolvió en 200 ml de dioxanos. Se añadió a la mezcla 1 equiv. de DIC (*N,N*-diisopropilcarbodiimida) seguido por 1 equiv. de DIEA. La mezcla se calentó a continuación a temperatura de reflujo durante la noche. Tras finalizar la reacción, se enfrió la mezcla. Los disolventes se eliminaron al vacío. A continuación se extrajo el residuo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en un gradiente de acetato de etilo / hexanos al 0-20 % para dar como resultado 4,96 g del compuesto deseado 3-(4-cloro-2-metil-fenil)-5-furan-2-il-[1,2,4]-oxadiazol en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento global del 28,8 %.

10 Fórmula Molecular: C₁₃H₉ClN₂O₂; PM 260,04; Pureza del HPLC 99,9 % (254 nm); CL-ENEM: t_R = 7,55 min; MS m/z 261,1 (M+1); RMN ¹H (250 MHz, D₆-DMSO): 8,18-8,19 (m, 1H), 7,98-8,01 (d, J = 8,3, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 6,87-6,89 (m, 1H), 2,59 (s, 3H)

Fórmula IVa Ejemplo: 3-(4-Bromo-2-metil-fenil)-5-furan-2-il-[1,2,4]-oxadiazol:

15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se disolvió 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (5 g, 25 mmol) en 200 ml de metanol. Se añadió a la mezcla cloruro de hidroxilamonio (1,72 g, 25 mmol) seguido por DIEA (diisopropiletilamina) (8,7 ml, 50 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Los disolventes se eliminaron. El residuo se disolvió en 200 ml de CHCl₃. A la mezcla se añadió cloruro de 2-furoilo (3,97 ml, 25 mmol) seguido por DIEA (8,7 ml, 50 mmol).

20 Tras la finalización de la reacción, se extrajo la mezcla con cloroformo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo se disolvió en 200 ml de dioxanos. Se añadió a la mezcla 1 equiv. de DIC (*N,N*-diisopropilcarbodiimida) seguido por 1 equiv. de DIEA. La mezcla se calentó a continuación a temperatura de reflujo durante la noche. Tras finalizar la reacción, se enfrió la mezcla. Los disolventes se eliminaron al vacío. A continuación se extrajo el residuo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en un gradiente de acetato de etilo / hexanos al 0-20 % para dar como resultado 2,23 g del compuesto deseado 3-(4-Bromo-2-metil-fenil)-5-furan-2-il-[1,2,4]-oxadiazol como un polvo de color blanco con un rendimiento global del 36 %.

25 Fórmula química: C₁₃H₉BrN₂O₂; PM: 305,13; Pureza de HPLC >99,0 %; (254 nm) ENEM: t_R = 7,81 min; MS m/z 305,1 (M+1); RMN ¹H (250 MHz, D₆-DMSO): 8,18-8,19 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 8,3, 1H), 7,58-7,70 (m, 3H), 6,86 - 6,90 (m, 1H), 2,59 (s, 3H)

Fórmula Va Ejemplo: 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol

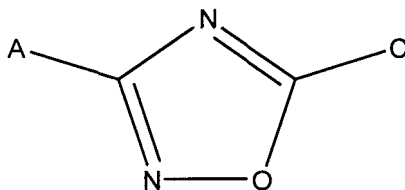
A una solución de 2 furonitrilo (1,9 g, 20 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g, 20 mmol) y trietilamina (2,1 g, 20 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se agitó con EtOAc (50 ml). El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para obtener un aceite espeso, 2,5 g (99 %). El espectro de RMN-H concordaba con el compuesto de hidroxiamidina deseado que se había contaminado con Et₃N.HCl. El producto bruto resultado de esta reacción se usó sin la purificación en la siguiente etapa. A una suspensión del ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (3,4 g, 20 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (3,2 g, 25 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, momento en el que se disolvieron todos los sólidos.

35 La mezcla se concentró a vacío y se arrastró con diclorometano para eliminar el exceso de cloruro de oxalilo. El cloruro de ácido residual se capturó en dioxano/piridina (10/1,55 ml) y se añadió compuesto de hidroxiamidina (2,5 g, 20 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para dar 6,2 g de producto bruto.

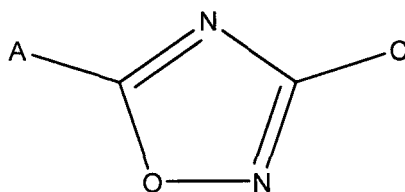
45 La recristalización de MeOH (40 ml) proporcionó el 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol 2,6 g (rendimiento del 47 %). Fórmula Molecular: C₁₃H₉ClN₂O₂; PM 260,04; pureza determinada mediante HPLC: >99,9 % (216 nm); 99,9 % (324 nm); CL- ENEM: t_R = 9,46 min; MS m/z 261,1 (M+1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 8,10 (dd, J = 8,1, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,18-7,22 (d, J = 2,7, 0,9, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 2,89 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de control de nematodos, comprendiendo el procedimiento administrar a una planta, una semilla o suelo, una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV), Fórmula (V), o una sal del mismo:



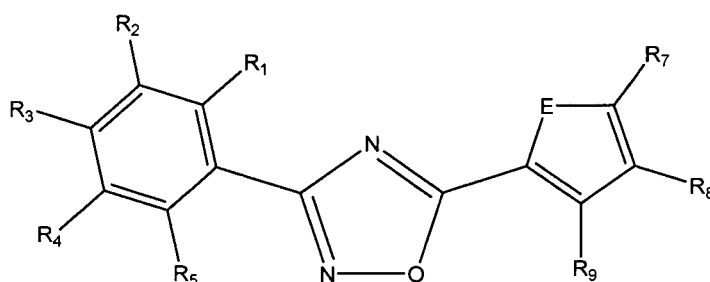
Fórmula IV



Fórmula V

en las que,

- 10 A se selecciona entre fenilo, pirazilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O; y
C se selecciona entre tienilo, furanilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: F, Cl, CH₃ y OCF₃.
- 15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que A es pirazilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O.
- 20 4. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que A es fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O.
5. El procedimiento de reivindicación 2 en el que A es oxazolilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O.
6. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que A es isoxazolilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O.
- 25 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que C es tienilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: F, Cl, CH₃ y OCF₃.
8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que C es furanilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: F, Cl, CH₃ y OCF₃.
9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que C es oxazolilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: F, Cl, CH₃ y OCF₃.
- 30 10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que C es isoxazolilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: F, Cl, CH₃ y OCF₃.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula IVa o una sal del mismo,

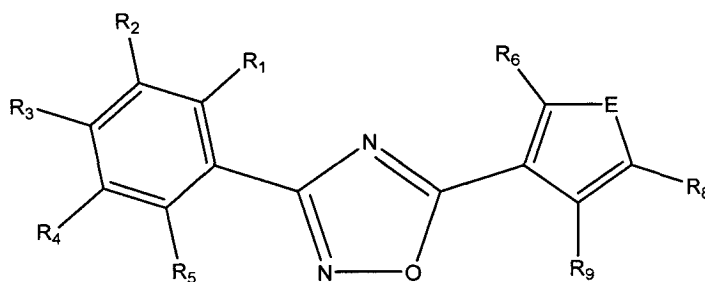


Fórmula IVa

en la que,

- 5 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;
 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF₃;
 R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;
 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y F;
 R₉ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH₃ y OCF₃; y
 E es O u S.

- 10 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula IVb o una sal del mismo



Fórmula IVb

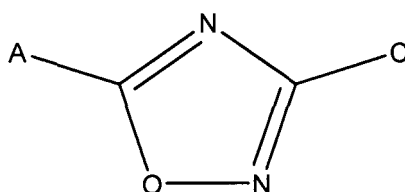
en la que,

- 15 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;
 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF₃;
 R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;
 R₈ se selecciona entre hidrógeno y F;
 R₆ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH₃ y OCF₃; y
 20 E es O u S.

13. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en el que E es O.

14. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en el que E es S.

15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (V)



Fórmula V

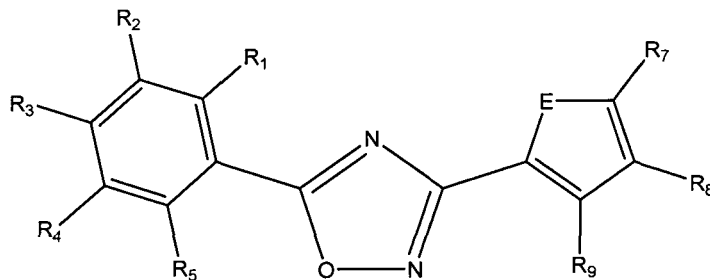
en la que,

25

A se selecciona entre fenilo, pirazilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O; y

5 C se selecciona entre tienilo, furanilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: F, Cl, CH₃ y OCF₃.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula Va o una sal del mismo,



Fórmula Va

10

en la que,

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃,

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF₃;

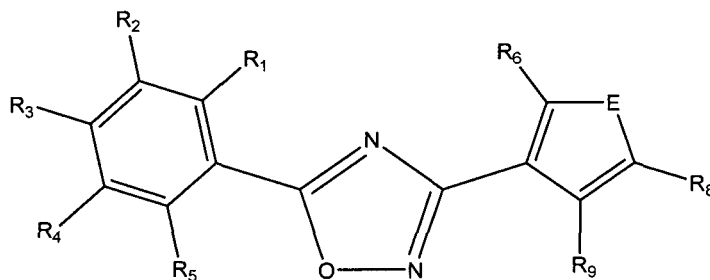
15 R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y F;

R₉ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, y OCF₃; y

E es O u S.

17. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula Vb o una sal del mismo,



Fórmula Vb

20

en la que,

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;

25 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF₃;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;

R₈ se selecciona entre hidrógeno y F;

R₆ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH₃ y OCF₃; y

E es O u S.

30 18. El procedimiento de la reivindicación 16 o 17, en el que E es O.

19. El procedimiento de la reivindicación 16 o 17, en el que E es S.

20. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la composición incluye uno o más de: un tensioactivo y un codisolvente.

21. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la composición incluye uno o más de: un fungicida, un herbicida y otro pesticida.
22. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la composición se aplica a una planta.
- 5 23. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la composición se aplica a una semilla.
24. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la composición se aplica al suelo.
25. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición se aplica a una planta o semilla de una planta susceptible a la infección debida a un nematodo seleccionado entre el grupo que consiste en: *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum*, *B. malayi* y *Globodera pallida*;
 10 o debida a un nematodo de uno de los siguientes géneros: *Pratylenchus*, *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Rotylenchulus*, *Hoplolaimus*, *Belonolaimus*, *Longidorus*, *Paratrichodorus*, *Ditylenchus*, *Xiphinema*, *Helicotylenchus*, *Radopholus*, *Hirschmanniella*, *Tylenchorhynchus* y *Trichodorus*.
26. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el insecticida, fungicida, herbicida o el pesticida se selecciona entre el grupo que consiste en: avermectina, ivermectina, milbemicina, imidacloprida, aldicarb, oxamilo, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenceno, flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, fosetilal, siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol, piraclostrobina, trifloxisulfuron, glifosato y halosulfuron.
- 15 27. Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (IV) o (V) se selecciona entre:
- 20 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 5-(furan-2-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol,
 3-(4-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-(4-fluorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 25 3-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-(4-bromofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-(4-bromofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-(2,4-diclorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 30 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol y
 3-(4-clorofenil)-5-(furan-3-il)-1,2,4-oxadiazol.
28. El procedimiento de la reivindicación 27, en el que se aplica una cantidad eficaz de 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol a la planta, semilla o suelo.
- 35

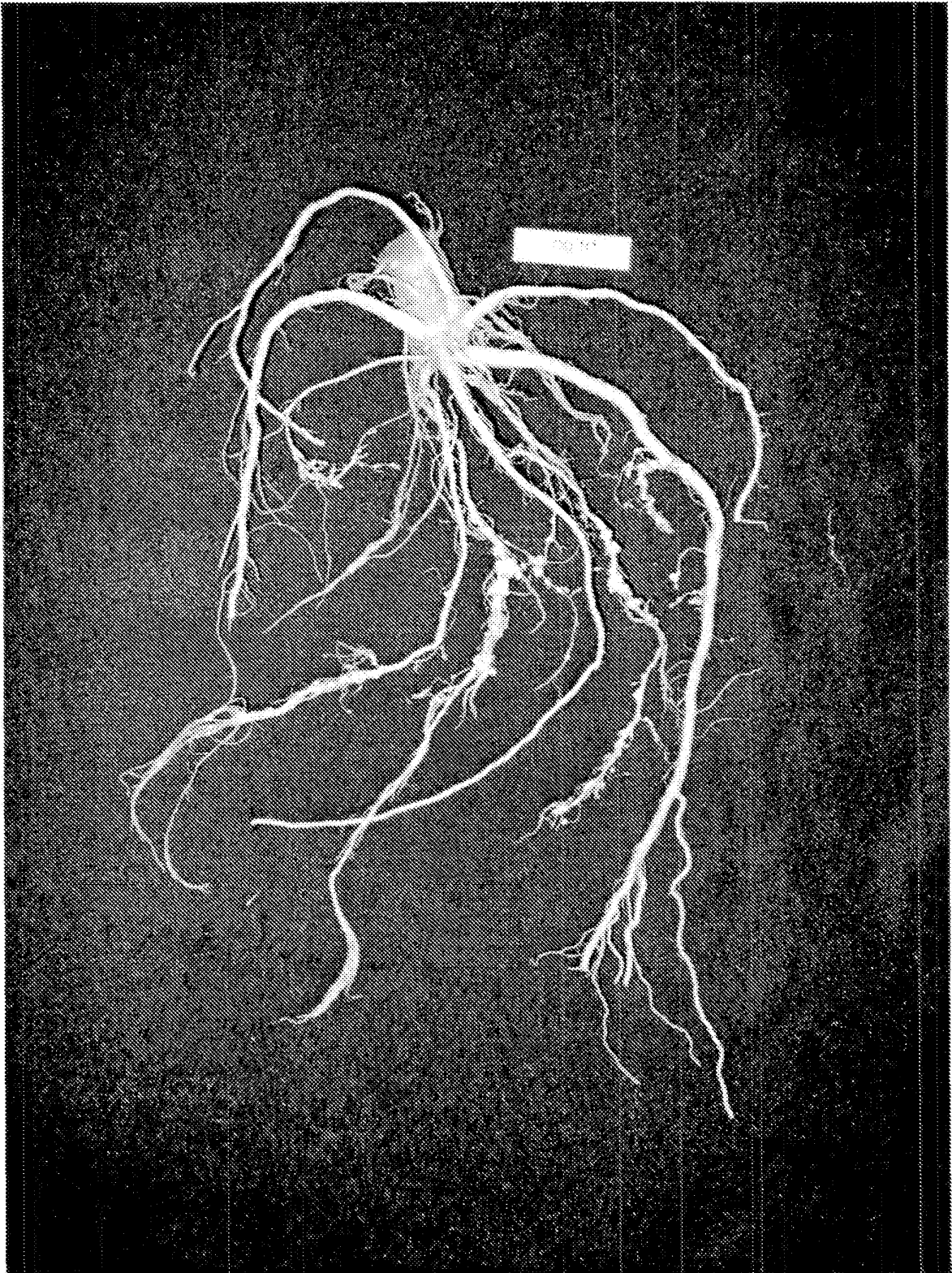


Figura 1: Raíces de plantas no tratadas (ensayo de otoño)

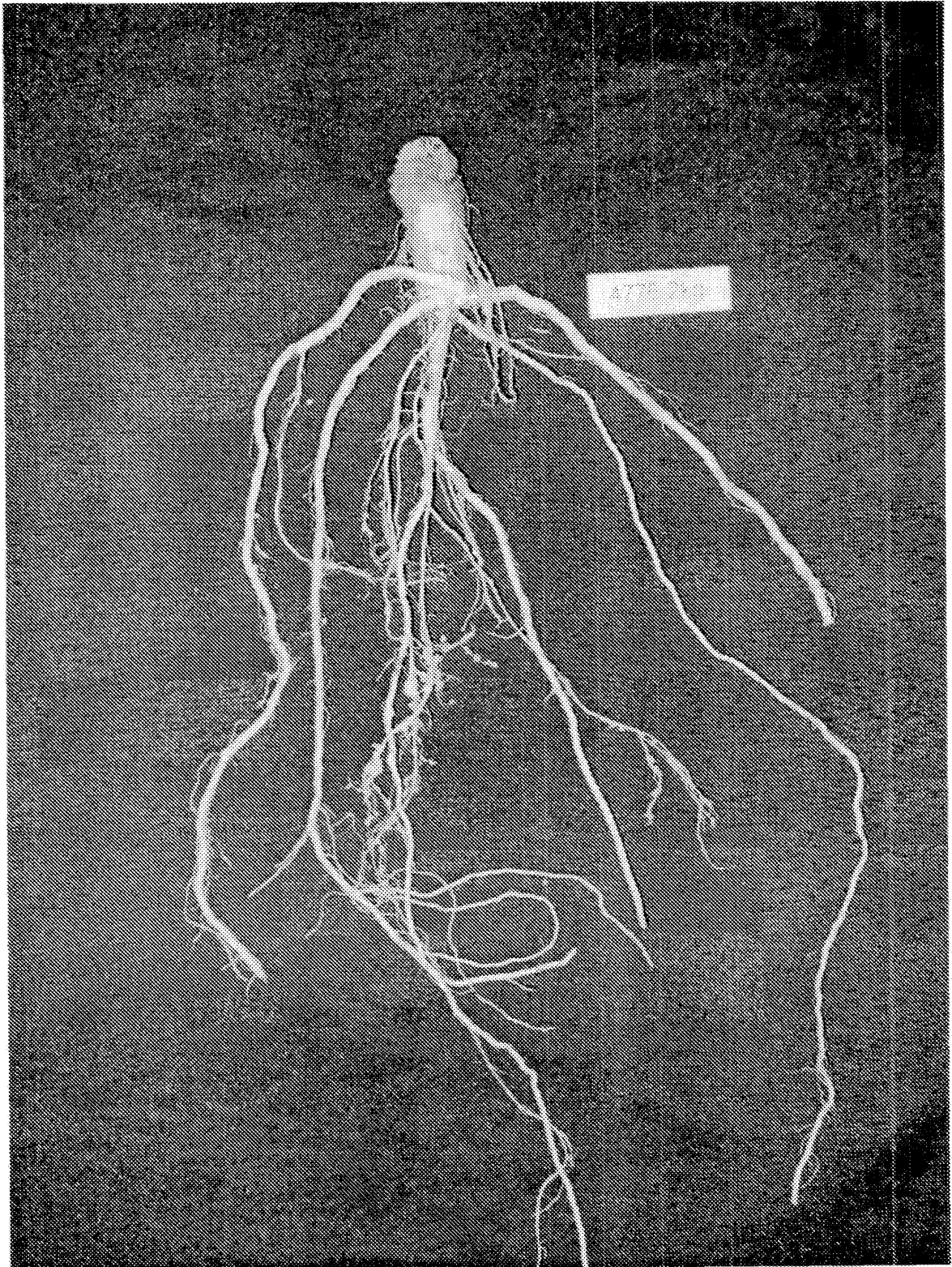


Figura 2: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ha de ai 4776 (ensayo de otoño)

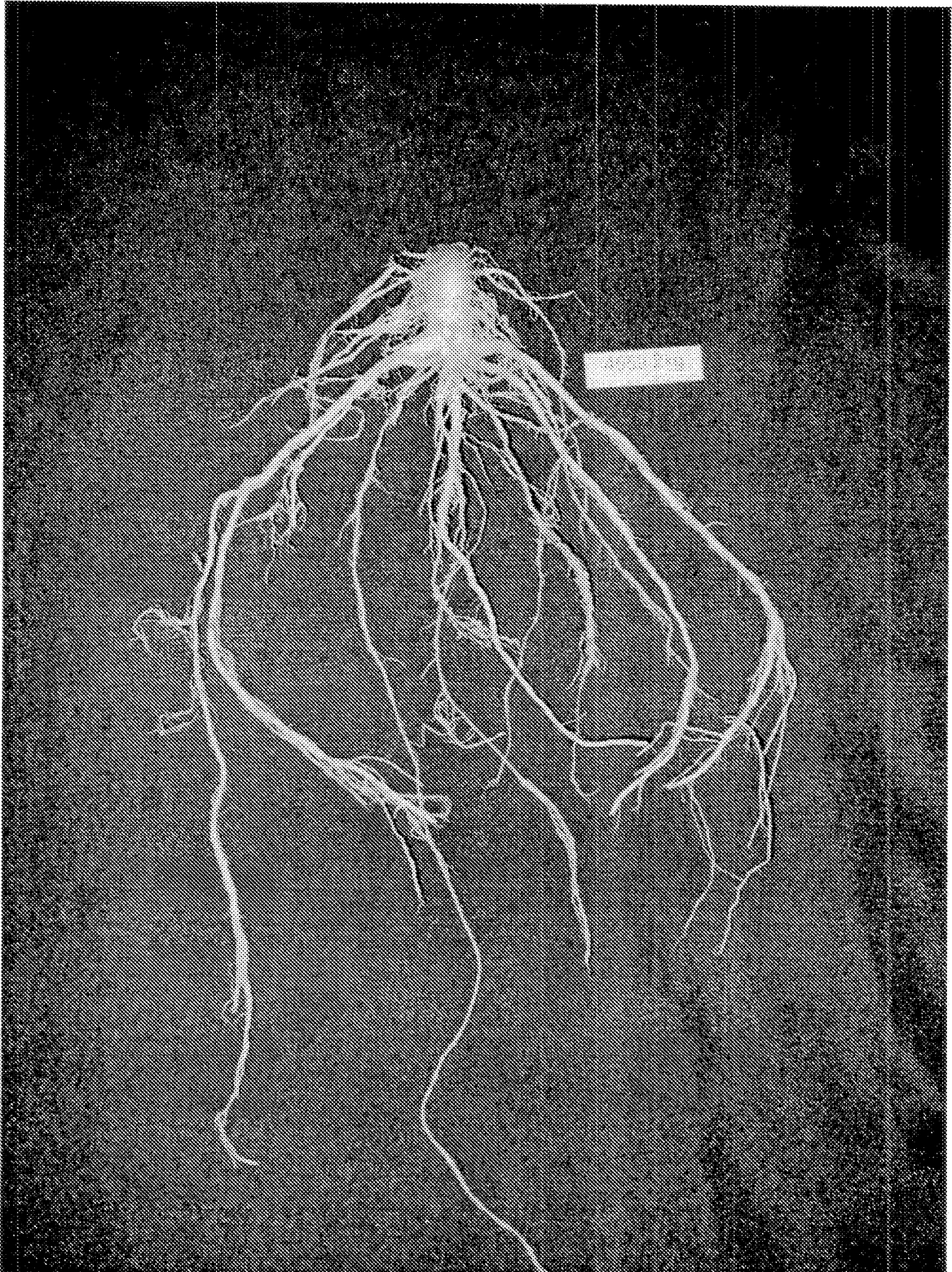


Figura 3: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ha de ai 4559 (ensayo de otoño)

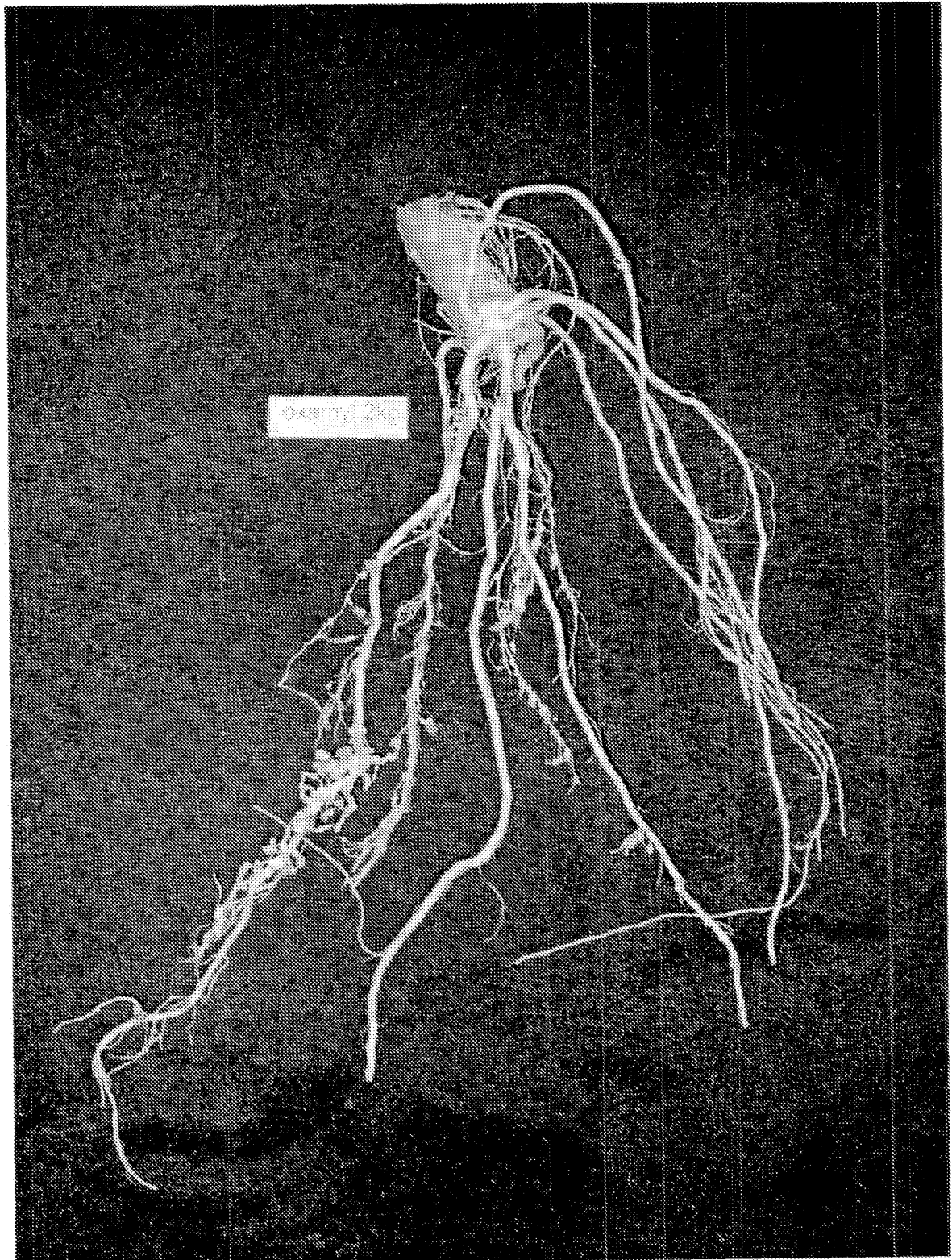


Figura 4: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ha de ai oxamilo (ensayo de otoño)



Figura 5: Raíces de plantas no tratadas (ensayo de verano)

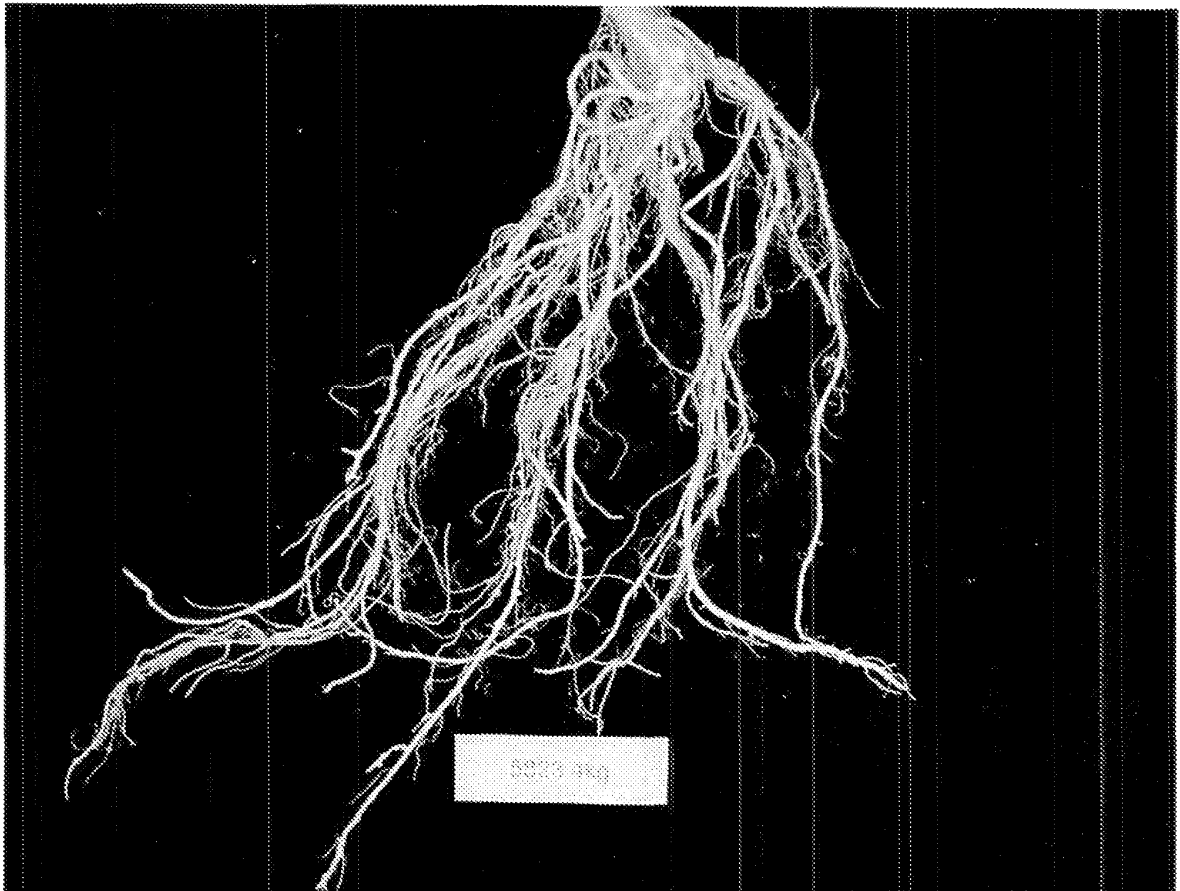


Figura 6: Raíces de plantas tratadas con 4 kg/ha de ai 5823 (ensayo de verano)

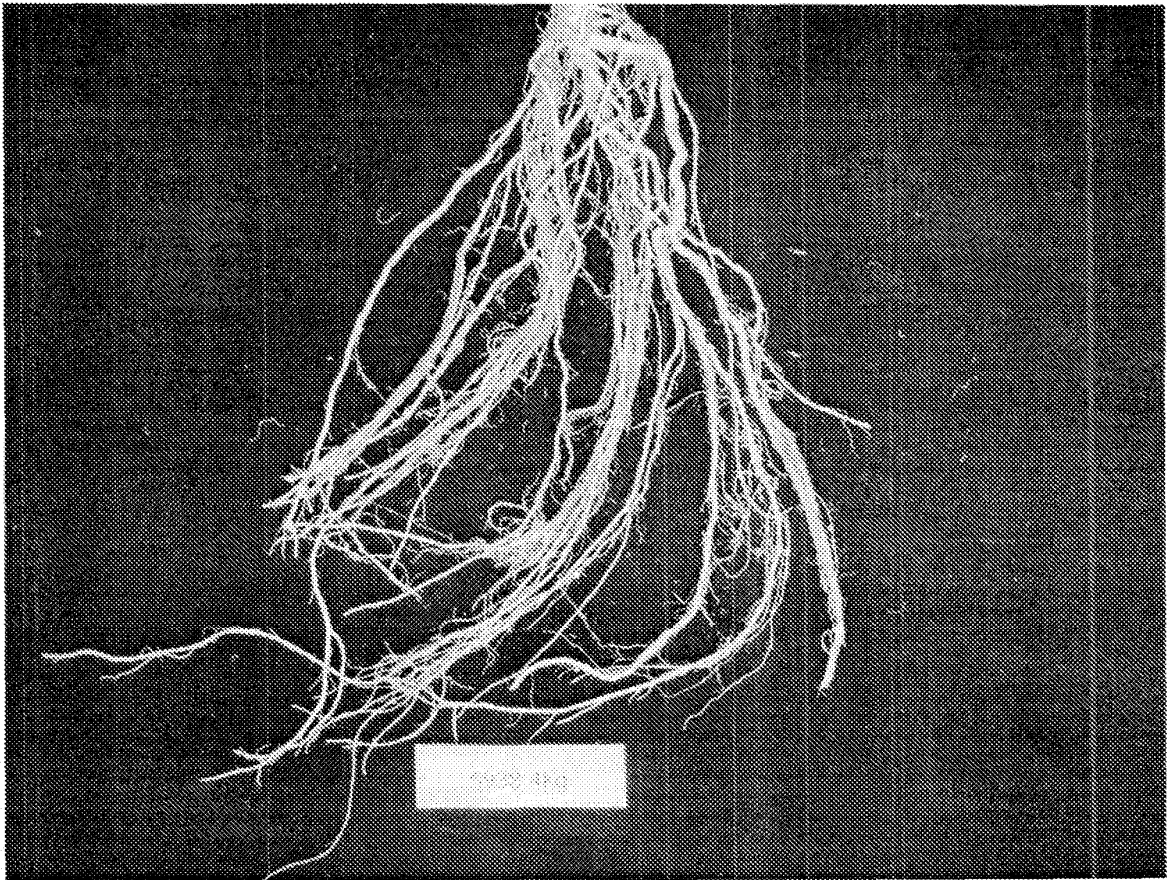


Figura 7: Raíces de plantas tratadas con 4 kg/ha de ai 5938 (ensayo de verano)