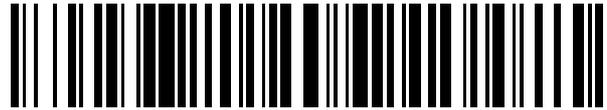


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 873**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**A61P 33/10** (2006.01)  
**A61K 31/422** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2010 E 10741639 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2396321**

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

30 Prioridad:

**10.02.2009 US 151482 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:

**SLOMCZYNSKA, URSZULA;  
DIMMIC, MATT W.;  
HAAKENSEN, JR., WILLIAM P. y  
WIDEMAN, AL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 542 873 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 nemátodos

**Antecedentes**

- 5 Los nemátodos (derivados de la palabra griega "hilo") son organismos activos, flexibles y alargados que viven sobre superficies húmedas o medios líquidos, incluyendo películas de agua en el suelo y tejidos húmedos dentro de otros organismos. Mientras que sólo se han identificado 20.000 especies de nemátodos, se estima que existen realmente de 40.000 a 10 millones. Muchas especies de nemátodos han evolucionado para convertirse en parásitos de gran éxito en plantas y animales y son responsables de significativas pérdidas económicas en agricultura y ganadería y de morbilidad y mortalidad en humanos (Whitehead (1998) *Plant Nematode Control*. CAB International, Nueva York).
- 10 Los parásitos nemátodos de las plantas pueden infestar todas las partes de las plantas, incluyendo las raíces, los brotes de flores en desarrollo, las hojas, y los tallos. Los parásitos de las plantas se clasifican en función de sus hábitos de alimentación en las categorías amplias ectoparásitos migratorios, endoparásitos migratorios, y endoparásitos sedentarios. Los endoparásitos sedentarios, que incluyen los nemátodos del nudo de la raíz (*Meloidogyne*) y los nemátodos de los quistes (*Globodera* y *Heterodera*) inducen sitios de alimentación y establecen infecciones de larga duración dentro de las raíces que con frecuencia son muy perjudiciales para los cultivos (Whitehead, véase más arriba). Se estima que los nemátodos parásitos cuestan a las industrias hortícolas y agrícolas más de 78 mil millones de dólares en todo el mundo al año, basado en una media estimada de un 12 % de pérdida anual extendida a todos los cultivos principales. Por ejemplo, se estima que los nemátodos causan pérdidas en la soja de aproximadamente 3,2 miles de millones de dólares anualmente en todo el mundo (Barker y col. (1994) *Plant and Soil Nematodes: Societal Impact and Focus for the Future*. Comisión sobre Prioridades y Necesidades Nacionales en Nematología. Servicio Cooperativo Estatal de Investigación, Departamento de Agricultura de Estados Unidos y Sociedad de Nematólogos). Diversos factores hacen urgente la necesidad de controles de los nemátodos seguros y eficaces. El crecimiento continuo de la población, las hambrunas, y la degradación medioambiental han agudizado la preocupación por la sostenibilidad de la agricultura, y las nuevas regulaciones gubernamentales pueden impedir o restringir severamente el uso de muchos agentes antihelmínticos agrícolas disponibles.
- 15 Hay una muy pequeña gama de productos químicos disponibles para controlar eficazmente los nemátodos (Becker (1999) *Agricultural Research Magazine* 47(3):22-24; patente estadounidense N° 6.048.714). En general, los nematicidas químicos son compuestos altamente tóxicos conocidos por causar un daño medioambiental sustancial y se están restringiendo cada vez más en cuanto a cantidades y lugares en los que se pueden usar. Por ejemplo, el fumigante del suelo bromuro de metilo, que se ha usado eficazmente para reducir las infestaciones de nemátodos en una variedad de cultivos de especialidad, está regulado por el Protocolo de Montreal de las Naciones Unidas como una sustancia que agota el ozono y está sufriendo una eliminación gradual 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 de productos básicos se vean impactados de forma significativa si no se encuentra un sustituto adecuado para el bromuro de metilo. Análogamente, los nematicidas de amplio espectro tales como el Telone (diversas fórmulaciones de 1,3-dicloropropeno) tienen restricciones significativas en cuanto a su uso debido a problemas toxicológicos (Carter (2001) *California Agriculture*, 55(3):12-18). Los pesticidas de organofosfatos y carbamatos son otra importante clase de nematicidas que está sometida a una revisión reguladora y varios de estos compuestos actualmente están siendo eliminados gradualmente (por ejemplo, fenamifós, terbufós, cadusafós).
- 20 Hasta la fecha se ha conseguido con escaso éxito encontrar sustitutos eficaces y seguros para los nematicidas convencionales, eficaces pero tóxicos. Un ejemplo reciente de la escasa eficacia de muchos sustitutos potenciales de organofosfatos y carbamatos más recientes es el estudio de alternativas al fenamifós para la gestión de los parásitos nemátodos de las plantas en hierba bermuda. En estos ensayos, ninguno de los tratamientos experimentales redujo las densidades de población de los parásitos nemátodos de las plantas, o promovió de modo consistente el rendimiento visual del césped o la producción de raíces del césped (Crow (2005) *Journal of Nematology*, 37(4):477-482). Por consiguiente sigue existiendo la urgente necesidad de desarrollar procedimientos eficaces y seguros para el medioambiente para controlar los parásitos nemátodos de las plantas. Algunas especies de plantas son conocidas por ser altamente resistentes a los nemátodos. Las mejor documentadas de ellas incluyen caléndulas (*Tagetes spp.*), rattlebox (*Crotalaria spectabilis*), crisantemos (*Chrysanthemum spp.*), semilla de 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*, el compuesto fotodinámico alfa-tertienilo se ha demostrado que representa la potente actividad nematicida de las raíces. Las semillas de ricino se aran por debajo en forma de abono verde antes de realizar el cultivo de la semilla. Sin embargo, una desventaja importante de la planta de ricino es que la semilla contiene compuestos tóxicos (tales como la ricina) que puede matar humanos, mascotas, y ganado y es también altamente alergénica. En la mayoría de los casos, sin embargo, el principio o principios activos con actividad nematicida en plantas no han sido descubiertos y sigue siendo difícil obtener productos nematicidas comercialmente exitosos a partir de estas plantas resistentes o transferir la resistencia a los cultivos de importancia agronómica tales como la soja y el algodón.
- 25 La resistencia genética a determinados nemátodos está disponible en algunas variedades cultivadas comerciales (por ejemplo, la soja), pero estas son limitadas en número y la disponibilidad de variedades cultivadas tanto con

características agronómicas deseables como con resistencia es limitada. Además, la producción de variedades comerciales resistentes a los nemátodos mediante el cultivo convencional de plantas basado en la recombinación genética mediante cruzamientos sexuales es un proceso lento y está obstaculizado con frecuencia por una falta de germoplasma apropiado. Los medios químicos para controlar los nemátodos parásitos de las plantas continúan siendo esenciales para muchos cultivos que carecen de una resistencia natural adecuada o una fuente de resistencia transgénica. En los mercados de especialidades, las dificultades económicas que resultan de la infestación de nemátodos son particularmente elevadas en fresas, plátanos, y otras frutas y verduras de gran valor. En los mercados de cultivos de gran superficie, el daño debido a los nemátodos es máximo en la soja y el algodón. Hay docenas de cultivos adicionales, sin embargo, que sufren una infestación de nemátodos importante incluyendo la patata, el pimiento, la cebolla, los cítricos, el café, la caña de azúcar, las plantas ornamentales de invernadero y los céspedes de campos de golf.

Para ser útiles en la agricultura moderna, los nematicidas deben tener una gran potencia, un amplio espectro de actividad frente a diferentes cepas de nemátodos y no deben ser tóxicos para los organismos no objetivo. Los parásitos nemátodos de los vertebrados (por ejemplo, humanos, ganado y animales de compañía) incluyen ascárides intestinales, anquilostomas, oxiuros, tricocéfalos, y filarias. Pueden ser transmitidos de diversos modos, incluyendo mediante la contaminación del agua, la penetración por la piel, las picaduras de insectos, o mediante la ingestión de comida contaminada.

En animales domesticados, el control de nemátodos o "desparasitación" es esencial para la viabilidad económica de los productores de ganado y es una parte necesaria de la atención veterinaria de animales de compañía. Los nemátodos parásitos causan mortalidad en animales (por ejemplo, el gusano del corazón en perros y gatos) y morbilidad como resultado de que los parásitos inhiben la capacidad del animal infectado para absorber los nutrientes. La deficiencia de nutrientes inducida por los parásitos lleva a enfermedades y retraso en el crecimiento en ganado y animales de compañía. Por ejemplo, en ganado y rebaños lecheros, una sola infección sin tratar por el gusano pardo del estómago puede limitar permanentemente la capacidad de un animal para convertir el alimento en masa muscular o leche.

Dos factores contribuyen a la necesidad de nuevos antihelmínticos y vacunas para controlar los nemátodos parásitos en animales. En primer lugar, algunas de las especies más prevalentes de los nemátodos parásitos del ganado están desarrollando resistencia a los fármacos antihelmínticos disponibles en la actualidad, lo que significa que estos productos están perdiendo su eficacia. Estos acontecimientos no son sorprendentes ya que hay pocos fármacos antihelmínticos eficaces disponibles y la mayoría de ellos se están usando continuamente. Algunas especies de parásitos han desarrollado resistencia a la mayoría de los antihelmínticos (Geents 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 las cosas, ya que la pérdida de sensibilidad del parásito a un fármaco con frecuencia va acompañada de resistencia lateral, es decir, resistencia a otros fármacos de la misma clase (Sangster & Gill (1999) *Parasitology Today* 15(4):141-146). En segundo lugar, hay algunos problemas de toxicidad para los compuestos principales actualmente disponibles.

Las infecciones por gusanos nemátodos parásitos también dan como resultado una mortalidad y morbilidad humana sustancial, especialmente en regiones tropicales de África, Asia, y América. La Organización Mundial de la Salud estima que 2,9 miles de millones de personas están infectadas, y en algunas áreas, el 85 % de la población es portadora de gusanos. Mientras que la mortalidad es rara en proporción a las infecciones, la morbilidad es sustancial y rivaliza en todo el mundo con la diabetes y el cáncer de pulmón en las medidas de los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD).

Ejemplos de nemátodos parásitos en humanos incluyen anquilostomas, filarias, y oxiuros. Los anquilostomas (1,3 miles de millones de infecciones) son la causa principal de la anemia en millones de niños, dando como resultado un retraso en el crecimiento y un deterioro del desarrollo cognitivo. Las filarias invaden los vasos linfáticos, dando como resultado extremidades permanentemente hinchadas y deformadas (elefantiasis), y los ojos, causando la ceguera de los ríos africana. El gran ascáride *Ascaris lumbricoides* infecta a más de mil millones de personas en todo el mundo y causa malnutrición y enfermedad intestinal obstructiva. En países desarrollados, los oxiuros son comunes y se transmiten con frecuencia entre los niños en la guardería.

Incluso en infecciones parasitarias asintomáticas, los nemátodos pueden privar también al huésped de nutrientes valiosos y aumentar la capacidad de otros organismos para establecer infecciones secundarias. En algunos casos, las infecciones pueden causar enfermedades debilitantes y pueden dar como resultado anemia, diarrea, deshidratación, pérdida de apetito, o la muerte.

A pesar de algunos avances en la disponibilidad de fármacos y la infraestructura de la sanidad pública y la casi eliminación de un nemátodo tropical (el gusano de Guinea transmitido por el agua), la mayoría de las enfermedades por nemátodos siguen siendo problemas insolubles. El tratamiento de enfermedades causadas por anquilostomas con fármacos antihelmínticos, por ejemplo, no ha proporcionado un control adecuado en regiones de alta incidencia ya que se produce una rápida reinfección tras el tratamiento. De hecho, en los últimos 50 años, mientras que las tasas de infección por nemátodos han caído en los Estados Unidos, Europa, y Japón, el número total de infecciones en todo el mundo ha seguido al ritmo de crecimiento de la población mundial. Iniciativas a gran escala por parte de

gobiernos regionales, la Organización Mundial de la Salud, fundaciones, y compañías farmacéuticas están ahora en marcha tratando de controlar las infecciones por nemátodos con los instrumentos actualmente disponibles, que incluyen tres programas para el control de *Onchocerciasis* (ceguera de los ríos) en África y América usando ivermectina y control del vector; la Alianza Global para Eliminar la Filariasis Linfática usando DEC, albendazol, e ivermectina; y el Programa de Erradicación del Gusano de Guinea de gran éxito. Hasta que se descubran vacunas eficaces y seguras para prevenir las infecciones parasitarias por nemátodos, los fármacos antihelmínticos se seguirán usando para controlar y tratar las infecciones parasitarias por nemátodos tanto en humanos como en animales domésticos.

Se han divulgado determinados tiazoles (documento US 4.908.357) y oxazoles insecticidas (documento US 4.791.124) y pirazoles nematicidas (documento US 6.310.049) en el estado de la técnica. La presente invención divulga otros oxazoles, oxadiazoles y tiadiazoles con actividad nematicida sorprendentemente potente mostrando una actividad comparable a la de los estándares comerciales. La potencia nematicida a nivel comercial no se ha demostrado previamente con oxazoles, oxadiazoles y tiadiazoles. De modo importante, estos compuestos son ampliamente activos contra los nemátodos pero seguros para los organismos no objetivo.

El documento US 4.791.124 divulgaba determinados oxazoles y tiazoles con actividad nematicida frente a *Meloidogyne incognita* (nemátodo del nudo de la raíz) a 10 partes por millón. Sin embargo, los compuestos no se valoraron a dosis menores y no mostraban tener una potencia comparable a la de los estándares comerciales.

El documento US 6.310.049 divulgaba determinados pirazoles nematicidas con actividad frente al nemátodo del nudo de la raíz. Diversos compuestos pirazol se ha demostrado que tienen actividad a 100 ppm en un ensayo *in vitro* con un pequeño subgrupo de compuestos que tienen actividad a 50 ppm en un invernadero en suelo. Se divulga un compuesto con actividad en invernadero a 20 ppm y un solo compuesto con actividad en invernadero a 5 ppm. No queda claro si cualquiera de estos compuestos tiene una potencia comparable a la de los estándares comerciales.

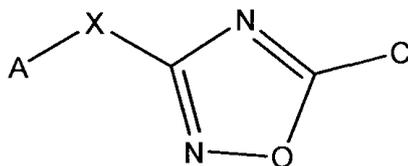
Se divulgan algunos compuestos oxadiazoles que tienen anillos de tiofeno o de furano sustituidos pero no anillos de tiofeno o de furano sin sustituir como inductores de apoptosis y útiles como quimioterapéuticos contra determinados cánceres (Zhang y col. 2005 *J Med Chem.* 48(16):5215-23). A pesar de algunas similitudes químicas superficiales los análogos nematicidas de esta invención no inducen apoptosis en células de mamíferos y tienen igual potencia contra los nemátodos *C. elegans* de tipo silvestre y los mutantes *ced-3* o *ced-4* de *C. elegans* deficientes en apoptosis. Estos análogos, por tanto, son estructural y funcionalmente diferentes de los oxadiazoles que inducen apoptosis divulgados por Cai y col. en el documento US 7.041.685. El documento WO 98/57969 divulga compuestos que tienen un 1,2,4-oxadiazol sustituido con una trifluoropiridina y un resto fenoxi, benciloxi, o fenotioxi y su uso contra los nemátodos. El documento WO 00/35913 divulga compuestos que tienen un 1,2,4-oxadiazol sustituido con una trifluoropiridina y un heteroariloxi o heteroariltioxi y su uso contra nemátodos.

## Sumario

En el presente documento se describen composiciones y procedimientos para controlar los nemátodos, por ejemplo, los nemátodos que infestan las plantas o los sitios de las plantas. Los nemátodos que parasitan animales también se pueden controlar usando los compuestos descritos en el presente documento.

Se describen en el presente documento composiciones nematicidas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos que tienen cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento.

Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula VIII o una sal del mismo,



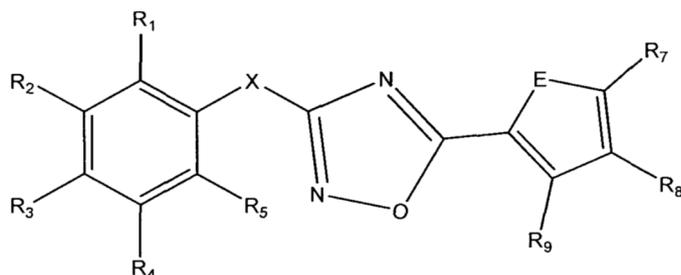
Fórmula VIII

en la que,

A es un arilo opcionalmente sustituido, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, en los que dichos sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, ureido, ciano, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, tioril, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, azido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y carboxilo, y C(H)O;

C es furanilo, oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, cloro, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y X es O o S.

Un compuesto de Fórmula VIIIa o una sal del mismo,



Fórmula VIIIa

en la que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>:

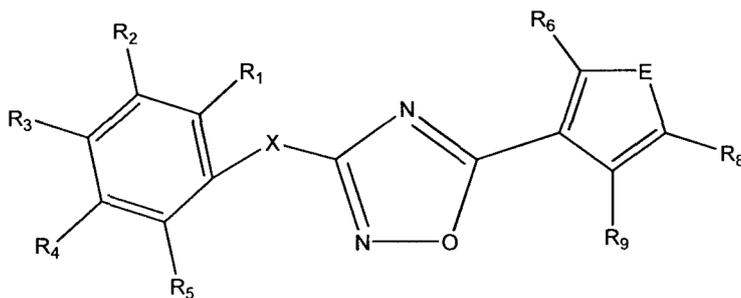
5 R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN y C(H)O;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

E es O; y

X es O o S.

Un compuesto de Fórmula VIIIb o una sal del mismo,



Fórmula VIIIb

10

en la que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN y C(H)O;

15 R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

E es O; y

X es O o S.

En determinadas realizaciones: el compuesto tiene la Fórmula VIIIb y X y E son ambos O.

20 También se describe en el presente documento un procedimiento para el control de nemátodos indeseados, comprendiendo el procedimiento administrar a las plantas, a las semillas o al suelo una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas VIII, VIIIa y VIIIb.

En algunos casos el procedimiento implica controlar parásitos nemátodos de las plantas y comprende administrar a las plantas sometidas al ataque de tales nemátodos, a las semillas de tales plantas o al suelo en el que tales plantas crecen o se van a plantar.

25 También se describe una composición nematicida que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas VIII, VIIIa y VIIIb a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nemátodo parásito.

En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un tensioactivo acuoso. 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, Physan y Toximul

TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un co-disolvente. Ejemplos de co-disolventes que se pueden usar incluyen lactato de etilo, mezclas de co-disolventes soyato de metilo/lactato de etilo (por ejemplo, Stepsol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, N-alquilpirrolidonas (por ejemplo, las series 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 adicionalmente otros pesticidas (por ejemplo, nematicidas, insecticidas o fungicidas) tales como una avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamilo, fenamifós, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, y fosetil-Al. Fungicidas útiles incluyen, aunque no se limitan a los mismos, siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición puede comprender también herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfurón, glifosato, halosulfurón) y otros productos químicos para el control de enfermedades (por ejemplo, quitosano).

También se describe una composición nematicida que comprende: análogos del oxadiazol o mezclas de análogos seleccionados de entre los compuestos 3-(4-clorofenoxi)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(3-clorofenoxi)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

En diversas realizaciones la composición comprende adicionalmente un tensioactivo acuoso. 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, Physan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un co-disolvente. Ejemplos de co-disolventes que se pueden usar incluyen lactato de etilo, mezclas de co-disolventes soyato de metilo/lactato de etilo (por ejemplo, Stepsol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, N-alquilpirrolidonas (por ejemplo, las series 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 adicionalmente otros pesticidas (por ejemplo, nematicidas, insecticidas o fungicidas) tales como una avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamilo, fenamifós, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, y fosetil-Al. Fungicidas útiles incluyen, aunque no se limitan a los mismos, siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición puede comprender también herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfurón, glifosato, halosulfurón) y otros productos químicos para el control de enfermedades (por ejemplo, quitosano).

También se describe un procedimiento para el control de nemátodos parásitos indeseados (por ejemplo, nemátodos distintos a *C. elegans*), incluyendo el procedimiento administrar a las plantas, a las semillas o al suelo una composición nematicida que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento en cualquiera de las composiciones nematicidas descritas en el presente documento.

En algunos casos, el nemátodo infecta a las plantas y la composición nematicida se aplica al suelo o a las plantas. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo antes de plantar. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo después de plantar. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo usando un sistema de goteo. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo usando un sistema de inundación. En algunos casos, la composición nematicida se aplica a las raíces de las plantas o al follaje de las plantas (por ejemplo, hojas, tallos). En algunos casos la composición nematicida se labra en el suelo o se aplica en los surcos. En algunos casos, la composición nematicida se aplica a las semillas. En algunos casos, el nemátodo parásito infecta a un vertebrado. En algunos casos, la composición nematicida se administra a un vertebrado no humano. En algunos casos, la composición nematicida se administra a un humano. En algunos casos, la composición nematicida se formula en forma de una poción para ser administrada a un animal no humano. En algunos casos, la composición nematicida se formula en forma de un fármaco para administración oral. En algunos casos, la composición nematicida se formula en forma de un fármaco inyectable. En algunos casos, la composición nematicida se formula para aplicaciones tópicas tales como unciones dorsales continuas, o para su uso en chapas o collares.

También se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una infección) causado por un nemátodo parásito, (por ejemplo, *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum*, *B. malayi*) en una planta huésped. El procedimiento incluye administrar a la planta huésped una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula VIII, VIIIa o VIIIb. El compuesto puede ser administrado mediante diversos medios que incluyen preplantación, postplantación y como aditivo alimentario, poción, aplicación externa, píldora o mediante inyección. El nemátodo parásito (por ejemplo, *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum*, *B. malayi*) se puede inhibir poniendo en contacto el nemátodo (en cualquier etapa de crecimiento), con un compuesto que tiene la Fórmula VIII, VIIIa o VIIIb.

Se puede conseguir reducir la viabilidad o la fecundidad o ralentizar el crecimiento o el desarrollo o inhibir la infectividad de un nemátodo usando un compuesto nematicida que tiene la Fórmula VIII, VIIIa o VIIIb. Esto se puede conseguir poniendo en contacto el nemátodo con un compuesto que tiene la Fórmula VIII, VIIIa o VIIIb; (c) reducir la viabilidad o la fecundidad del nemátodo parásito.

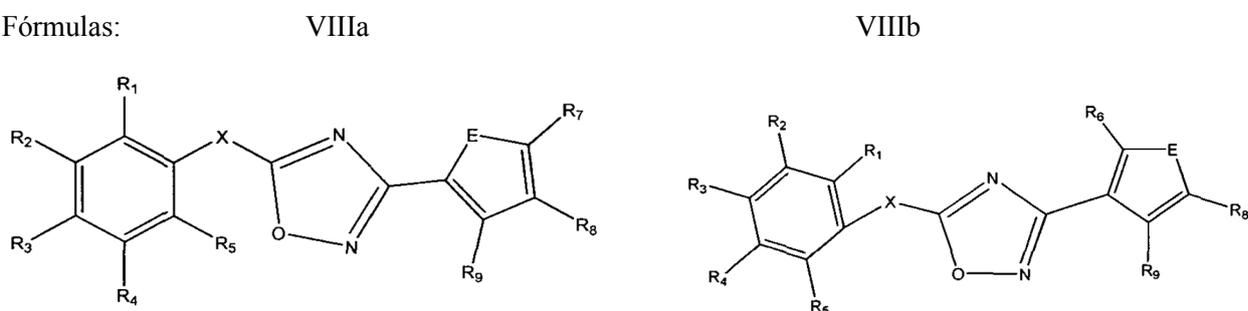
La viabilidad, el crecimiento, o la fecundidad de un nemátodo parásito se puede conseguir exponiendo el nemátodo a un compuesto que tiene la Fórmula VIII, VIIIa o VIIIb. También se describe un procedimiento de protección de una planta frente a una infección por nemátodos, comprendiendo el procedimiento aplicar a la planta, al suelo, o a las semillas de la planta un compuesto un compuesto que tiene la Fórmula VIII, VIIIa o VIIIb.

- 5 El compuesto que tiene la Fórmula VIII, VIIIa o VIIIb se puede usar para preparar un medicamento para la protección de un vertebrado (por ejemplo, un pájaro o un mamífero) frente a una infección por nemátodos. El pájaro puede ser un ave domesticada (por ejemplo, un pollo, un pavo, un pato, o un ganso). El mamífero puede ser un animal domesticado, por ejemplo, un animal de compañía (por ejemplo, un gato, un perro, un caballo o un conejo) o animales de granja (por ejemplo, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, una alpaca o una llama) o puede ser un humano.

En el presente documento se describen procedimientos para controlar los parásitos nemátodos mediante la administración a plantas, a semillas o al suelo de un compuesto descrito en el presente documento. Los procedimientos incluyen administrar a plantas, a semillas o al suelo una composición nematicida que comprende:

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

Fórmulas:



en las que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

- 20 R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN y C(H)O;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

E es O; y X es O o S.

- 25 Las composiciones pueden incluir también un tensioactivo acuoso. 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, Physan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un co-disolvente. Ejemplos de co-disolventes que se pueden usar incluyen lactato de etilo, mezclas de co-disolventes soyato de metilo/lactato de etilo (por ejemplo, Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, N-alquilpirrolidonas (por ejemplo, las series 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 adicionalmente otros pesticidas (por ejemplo, nematicidas, insecticidas o fungicidas) tales como una avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamilo, fenamifós, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzeno (PCNB), flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, y fosetil-Al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición puede comprender también herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfurón, glifosato, halosulfurón) y otros productos químicos para el control de enfermedades (por ejemplo, quitosano).

- 40 También se presenta un procedimiento para el control de nemátodos indeseados que comprenden administrar a plantas, a semillas o al suelo una composición nematicida que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de entre 3-(4-clorofenoxi)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(3-clorofenoxi)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

- 45 En determinadas realizaciones del procedimiento, la composición comprende adicionalmente un tensioactivo acuoso. 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, Physan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un potenciador

de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye adicionalmente un co-disolvente. Ejemplos de co-disolventes que se pueden usar incluyen lactato de etilo, mezclas de co-disolventes soyato de metilo/lactato de etilo (por ejemplo, Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, N-alquilpirrolidonas (por ejemplo, las series 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 adicionalmente otros pesticidas (por ejemplo, nematicidas, insecticidas o fungicidas) tales como una avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamilo, fenamifós, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobeneno (PCNB), flutolanilo, metalaxilo, mefonoxam, y fosetil-Al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición puede comprender también herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfurón, glifosato, halosulfurón) y otros productos químicos para el control de enfermedades (por ejemplo, quitosano); el nemátodo infecta a las plantas y la composición nematicida se aplica al suelo o a las plantas; la composición nematicida se aplica al suelo antes de plantar; la composición nematicida se aplica al suelo después de plantar; la composición nematicida se aplica al suelo usando un sistema de goteo; la composición nematicida se aplica al suelo usando un sistema de inundación; la composición nematicida se aplica a las raíces de las plantas; la composición pesticida se aplica a las semillas; la composición nematicida se aplica al follaje de las plantas; el nemátodo infecta a un vertebrado; la composición nematicida se administra a un pájaro o a un mamífero no humano; la composición nematicida se administra a un humano; la composición nematicida se formula en forma de una poción para ser administrada a un animal no humano; la composición nematicida se formula en forma de un fármaco para administración oral; y la composición nematicida se formula en forma de un fármaco inyectable.

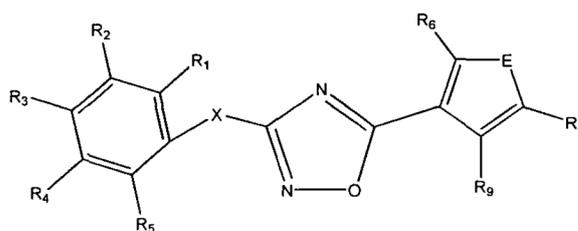
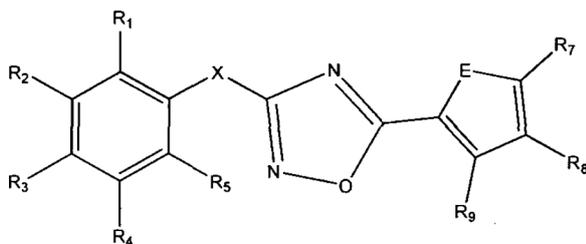
Los procedimientos descritos en adelante son particularmente valiosos para el control de los nemátodos que atacan a las raíces de plantas de cultivos deseados, plantas ornamentales, y céspedes. Las plantas de cultivos deseados puede ser, por ejemplo, de soja, algodón, maíz, tabaco, trigo, fresas, tomates, plátano, caña de azúcar, remolacha azucarera, patatas, o cítricos.

También se describe un alimento nematicida para un vertebrado no humano que incluye: (a) un alimento; y (b) una composición nematicida, incluyendo una composición nematicida descrita en el presente documento.

En algunos casos, el alimento se selecciona de entre soja, trigo, maíz, sorgo, mijo, alfalfa, trébol, y centeno.

Se describen también alimentos que han sido complementados 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 para animales; y (b) una cantidad eficaz de un compuesto nematicida o mezclas de los compuestos que tienen cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, por ejemplo que tienen una de las fórmulas siguientes:



Fórmulas: VIIIa

VIIIb

en las que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN y C(H)O;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

E es O; y X es O o S.

El alimento puede ser seleccionado de entre soja, trigo, maíz, sorgo, mijo, alfalfa, trébol, y centeno.

Tal y como se usa en el presente documento, un agente con "actividad antihelmíntica o antihelmíntico o antihelminthos" es un agente que, cuando se ensaya, tiene actividad nematicida medible o da como resultado una

reducción de la fertilidad o esterilidad en los nemátodos de modo que no tengan descendencia o esta sea menos viable, o comprometa la capacidad del nemátodo para infectar o reproducirse en su huésped, o interfiere con el crecimiento o el desarrollo de un nemátodo. El agente puede mostrar también propiedades como repelente de nemátodos. En el ensayo, el agente se combina con los nemátodos, por ejemplo, en un pocillo de una placa de microtitulación, en medios sólidos o líquidos o en el suelo que contiene el agente. Organizados los nemátodos se disponen sobre los medios. Se miden el tiempo de supervivencia, la viabilidad de la descendencia, y/o el movimiento de los nemátodos. Un agente con "actividad antihelmíntica o antihelmíntico o antihelmintos" puede, por ejemplo, reducir el tiempo de supervivencia de los nemátodos adultos con respecto a adultos análogamente organizados sin exponer, por ejemplo, en aproximadamente un 20 %, un 40 %, un 60 %, un 80 %, o más. Como alternativa, un agente con "actividad antihelmíntica o antihelmíntico o antihelmintos" puede causar también que los nemátodos dejen de replicarse, regenerarse, y/o producir progenie viable, por ejemplo, en aproximadamente un 20 %, un 40 %, un 60 %, un 80 %, o más. El efecto puede ser evidente inmediatamente o en generaciones sucesivas.

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

El término "alquilo" tal y como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otros grupos se refiere a radicales tanto de cadena lineal como ramificada de hasta diez átomos de carbono. Grupos alquilo C1-10 típicos incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, 3-pentilo, hexilo y octilo.

El término "alqueno" tal y como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otros grupos significa un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena se limite a ello, que incluye al menos un doble enlace entre dos de los átomos de carbono de la cadena. Grupos alqueno típicos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

El término "alquino" se usa en el presente documento para significar un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena se limite a ello, en la que existe al menos un triple enlace entre dos de los átomos de carbono de la cadena. Grupos alquino típicos incluyen etinilo, 1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, y 2-butinilo.

Los grupos alcoxi contienen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilo C1-10 mencionados anteriormente. Los grupos alquiltio contienen azufre sustituido con uno de los grupos alquilo C1-10 mencionados anteriormente. Los grupos amino incluyen  $-N_2$ ,  $-NHR_{15}$  y  $-NR_{15}R_{16}$ , en los que  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son grupos cicloalquilo o alquilo C1-10, 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 otros grupos para formar un anillo, tal como una piperazina.

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

Los grupos arilo comunes incluyen arilo C6-14, preferiblemente arilo C6-10. Los grupos arilo C6-14 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.

El término "arilalquilo" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alquilo C1-10 anteriormente mencionados sustituido con cualquiera de los grupos arilo C6-14 anteriormente mencionados. Preferiblemente el grupo arilalquilo es bencilo, fenetilo o naftilmetilo. Los grupos arilalquilo preferidos son aril C1 alquilo y aril C2 alquilo. El término "arilalqueno" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alqueno C2-10 anteriormente mencionados sustituido con cualquiera de los grupos arilo C6-14 anteriormente mencionados.

El término "arilalquino" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alquino C2-10 anteriormente mencionados sustituido con cualquiera de los grupos arilo C6-14 anteriormente mencionados.

El término "ariloxi" se usa en el presente documento para significar oxígeno sustituido con uno de los grupos arilo C6-14 anteriormente mencionados. Los grupos ariloxi comunes incluyen fenoxi.

El término "arilalcoxi" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alcoxi C1-10 anteriormente mencionados sustituido con cualquiera de los grupos arilo anteriormente mencionados. Los ejemplos de grupos arilalcoxi incluyen benciloxi y fenetiloxi.

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

Los grupos acilamino (acilamido) incluyen cualquier acilo (alcanoílo) C1-6 unido a un nitrógeno amino, por ejemplo, acetamido, cloroacetamido, propionamido, butanoílamido, pentanoílamido y hexanoílamido, así como grupos

acilamino C1-6 sustituidos con arilo, por ejemplo, benzoflamido, y pentafluorobenzoflamido. Los grupos aciloxi comunes son cualquier acilo (alcanoilo) C1-6 unido a un grupo oxi (-O-), por ejemplo, formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi y hexanoiloxi.

5 El término heterociclo se usa en el presente documento para significar un sistema de anillos monocíclico con 3-7 miembros o bicíclico con 7-10 miembros saturado o parcialmente saturado, que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, N, y S, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los grupos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados comunes  
10 incluyen grupos tetrahidrofuranilo, piranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, isocromanilo, cromanilo, pirazolidinil pirazolinilo, tetronoilo y tetramoilo.

El término "heteroarilo" tal y como se emplea en el presente documento se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo; 6, 10 o 14 electrones  $\pi$  compartidos en una disposición cíclica; y que contiene átomos de  
15 carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo (tiofenilo), benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo (furanilo), piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantinilo, pirrolilo, incluyendo sin limitación 2H-pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo (piridinilo), incluyendo sin limitación 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo,  
20 quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acrinidinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, 1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona, 7-aminoisocumarina, pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona, pirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidinilo, incluyendo sin limitación pirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-ilo, 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, bencimidazolilo, 2-oxindolilo y 2-oxo-bencimidazolilo. Cuando el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno en un anillo, tal átomo de nitrógeno  
25 puede estar en forma de un N-óxido, por ejemplo, un N-óxido de piridilo, un N-óxido de pirazinilo y un N-óxido de pirimidinilo.

El término "heteroariloxi" se usa en el presente documento para significar oxígeno sustituido con uno de los grupos heteroarilo anteriormente mencionados. Los grupos heteroariloxi útiles incluyen piridiloxi, piraziniloxi, pirroliloxi, pirazoliloxi, imidazoliloxi y tiofeniloxi.

30 El término "heteroarilalcoxi" se usa en el presente documento para significar cualquiera de los grupos alcoxi C1-10 anteriormente mencionados sustituido con cualquiera de los grupos heteroarilo anteriormente mencionados. Un pirrolalquilo preferido es pirrol C1 alquilo. Los grupos furanilalquilo, tienilalquilo, oxazolilalquilo e isoxazolilalquilo preferidos son furanil C1 alquilo, tienil C1 alquilo, oxazolil C1 alquilo e isoxazolil C1 alquilo, respectivamente.

Un potenciador de la permeación es por lo general un agente que favorece los compuestos activos de la invención. Un co-disolvente (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 puede prepararse en forma concentrada que incluye muy poca o nada de agua. La composición se puede diluir con agua o algún otro disolvente antes de su uso para tratar las plantas, las semillas, el suelo o los vertebrados.

40 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción que sigue. 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 detallada

En el presente documento se describen determinados compuestos, que son análogos del oxadiazol con potente actividad nematocida de amplio espectro.

Los compuestos nematocidas se pueden suministrar a las plantas de modo exógeno, mediante pulverizadores, por ejemplo. Estos compuestos se pueden aplicar también en forma de un recubrimiento de semillas. Los compuestos pueden ser aplicados a las plantas o al entorno de las plantas que necesitan el control de los nemátodos, o a los animales o a la comida de los animales que necesitan un control de los parásitos nemátodos. Las composiciones se pueden aplicar mediante, por ejemplo, técnicas de goteo o de inundación. Con las aplicaciones de goteo los compuestos pueden ser aplicados directamente a la base de la plantas o al suelo inmediatamente adyacente a las plantas. La composición puede ser aplicada mediante sistemas de irrigación por goteo existentes. Este procedimiento es particularmente aplicable para algodón, fresas, tomates, patatas, hortalizas y plantas ornamentales. De modo alternativo, se puede usar una aplicación por inundación cuando se aplica una cantidad suficiente de composición nematocida de modo que drene a la zona de las raíces de la plantas. La técnica de inundación se puede usar para una variedad de cultivos y céspedes. La técnica de inundación se puede usar también para animales. Preferiblemente, las composiciones nematocidas se administrarán oralmente para favorecer

la actividad frente a los nemátodos parásitos internos. Las composiciones nematicidas se pueden administrar también en algunos casos mediante inyección del huésped animal o mediante aplicaciones tópicas.

La concentración de la composición nematicida debe ser suficiente para controlar al parásito sin causar una fitotoxicidad significativa a la planta deseada o una toxicidad indebida al huésped animal. Los compuestos divulgados en esta invención tienen un buen rango terapéutico.

Los presentes inventores han descubierto de modo sorprendente que determinados análogos del oxadiazol (por ejemplo, el 3-(4-clorofenoxi)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, el 3-(3-clorofenoxi)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol) tienen una potencia nematicida comparable a la de los estándares de organofosfatos y carbamatos y, además, muestran una excelente selectividad por los nemátodos en plantas y animales. Así pues, estos análogos proporcionarán compuestos útiles para el control de los parásitos nemátodos.

Los agentes nematicidas descritos en el presente documento puede ser aplicados junto con otros agentes pesticidas. El segundo agente puede ser aplicado, por ejemplo, simultáneamente o secuencialmente. Tales agentes pesticidas pueden incluir, por ejemplo, avermectinas para aplicaciones animales.

Las composiciones nematicidas anteriormente mencionadas se pueden usar para tratar enfermedades o infestaciones causadas por los nemátodos de las siguientes géneros, ilustrativos y no limitantes: *Anguina*, *Ditylenchus*, *Tylenchorhynchus*, *Pratylenchus*, *Radopholus*, *Hirschmanniella*, *Nacobbus*, *Hoplolaimus*, *Scutellonema*, *Rotylenchus*, *Helicotylenchus*, *Rotylenchulus*, *Belonolaimus*, *Heterodera*, otros nemátodos de los quistes, *Meloidogyne*, *Criconemoides*, *Hemicycliophora*, *Paratylenchus*, *Tylenchulus*, *Aphelenchoides*, *Bursaphelenchus*, *Rhadinaphelenchus*, *Longidorus*, *Xiphinema*, *Trichodorus*, y *Paratrachodorus*, *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 nemátodos 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 adicionalmente la invención.

## Ejemplos

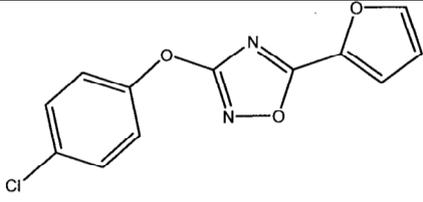
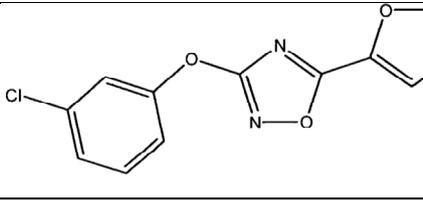
**Ejemplo 1:** Ensayo de diversos compuestos nematicidas contra *M. incognita* en un ensayo de invernadero miniaturizado.

**Resumen:** El compuesto de ensayo se disuelve en una solución de acetona y se añade a agua. Una plántula de pepino germinado se dispone en un vial con arena seca y la solución producto químico-agua se añade inmediatamente. Veinticuatro horas después se añaden huevos de *Meloidogyne incognita* a los viales y de 10 a 12 días más tarde las raíces se evalúan para determinar el agallamiento ocasionado por los nemátodos.

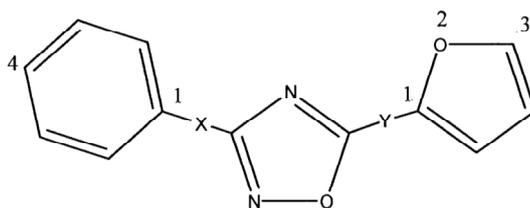
**Procedimiento:** Las semillas de pepino se germinan durante 3 días en toallas de papel húmedas. Los gérmenes aceptables deben tener una longitud de 3 a 4 cm con algunas raíces laterales empezando a brotar. Se preparan soluciones madre de producto químico en una mezcla de acetona y Triton X100 (412 mg en 500 ml) hasta una concentración final de 5 mg/ml. La solución madre de producto químico se añade después a 10 ml de agua desionizada más Triton X 100 al 0,015 % y se mezcla a fondo. Esto es suficiente para ensayar cada condición por triplicado. Se añaden 10 ml de arena seca a cada vial. En ese momento la solubilidad de la producto químico se determina visualmente y se registra como ppt (precipitados grandes) o turbio (precipitados finos). Las plántulas se plantan inclinando el vial y depositando la plántula en la orientación correcta de modo que los cotiledones estén justo por encima de la arena e inclinandolo de nuevo después para cubrir las radículas con arena. Se añaden 3,3 ml de la mezcla agua/producto químico a cada vial y los viales se colocan en estantes bajo paneles de luz fluorescentes. Los viales se inoculan dos días después de plantar añadiendo 500 huevos de vermiformes *M. incognita* a cada vial en 50 ul de agua desionizada o agua de manantial. Los viales se mantienen entonces bajo las lámparas fluorescentes a temperatura ambiente y se riegan según sea necesario con 1 ml de agua desionizada, normalmente dos veces durante la duración del ensayo. La cosecha de las plantas de pepino se efectúa de 10 a 12 días después de la inoculación lavando las raíces para eliminar la arena. Se asigna una clasificación de las agallas en las raíces y una clasificación de la fitotoxicidad visual usando las siguientes escalas: escala de clasificación de las agallas (agalla: % de la masa de las raíces con agallas): 0 = 0-5 %; 1 = 6-20 %; 2 = 21-50 %; y 3 = 51-100 %. El promedio de clasificación de las agallas por triplicado se calcula después: verde = 0,00-0,33 (sin agallas); amarillo = 0,67-1,33

(agallamiento leve); naranja = 1,67-2,33 (agallamiento moderado); rojo = 2,67-3,00 (agallamiento severo). Se asigna también una escala de la fitotoxicidad visual (Tox Vis.; reducción visual de la masa de las raíces comparada con la del control): rs1 = atrofia leve; rs2 = atrofia moderada; rs3 = atrofia severa.

5 Tabla 1: Potentes análogos 2-furano de oxadiazoles nematicidas que muestran sustituciones ilustrativas compatibles con alta actividad

| Nombre                                     | Análogo   | Clasificaciones de las agallas a 8 ppm |
|--|---|--|
| 3  |  | 0                                      |
| 4  |  | 0                                      |
| Oxamilo (1 ppm)                            |   | 1,33                                   |
| *Los datos se toman del mismo experimento. |   |  |

10 Una serie de sustituciones dobles o sencillas en el anillo aromático de seis miembros de los fenil-2-furano oxadiazoles son compatibles con una alta actividad nematicida. Ejemplos de sustituciones sencillas preferidas incluyen, aunque no se limitan a las mismas, halógenos, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub> especialmente en la posición "para" (posición 4) del anillo de fenilo. El anillo de fenilo puede estar sustituido también con varios sustituyentes de un modo compatible con una alta eficacia nematicida. El sistema de numeración de los anillos se muestra a continuación.



### Ejemplo 2: Protocolos de ensayo generales en invernadero

15 Plantación y crecimiento de soja: Se plantan semillas de soja en 100 % de arena en macetas de plástico cuadradas de 5,10 cm (dos pulgadas). El tratamiento químico se efectúa cuando la soja muestra el primer trifoliado que comienza a salir a alrededor de 10 a 12 días después de plantar. Al menos cuatro horas después de la aplicación del producto químico se aplican huevos del nemátodo del quiste de la soja (NQS) y, 28 días después de la inoculación de los huevos, se cosecha el ensayo.

20 Plantación y crecimiento de pepino: Las semillas de pepino se plantan en una mezcla de suelo arenoso en macetas de plástico cuadradas de 5,10 cm (dos pulgadas). Cuando los cotiledones están totalmente abiertos y justo cuando la primera hoja comienza a salir, normalmente 7 días después de plantar, se aplica el producto químico para el tratamiento de 7 días. Una semana más tarde se aplica el producto químico para el tratamiento de 0 días. Se usan plantas separadas para cada aplicación. Las plantas están generalmente en el estadio de 1-2 hojas en ese momento. Al menos cuatro horas después de la aplicación del producto químico las macetas se inoculan con huevos del nemátodo del nudo de la raíz (NNR). Las plantas se clasifican en función del agallamiento 14 días después de la inoculación de los huevos.

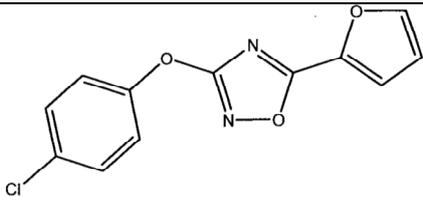
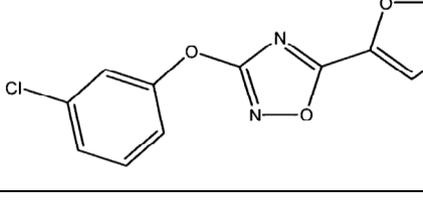
Formulación del producto químico y aplicación: Un miligramo de producto químico por cuatro macetas es igual a un kilogramo por hectárea de producto químico. Un ensayo estándar usa cuatro repeticiones. Para tasas por encima de

2 kg/ha, se pesa la cantidad deseada de producto químico en un vial de 30 ml (ejemplo: tasa de 8 kg/ha = 8 mg de producto químico en un vial de 30 ml). El producto químico se disuelve en 2 ml de un disolvente apropiado, generalmente acetona. Para tasas por debajo de 2 kg/ha, se pesan 2 miligramos de producto químico en el vial y se disuelven en 2 ml del disolvente. Se pipetea entonces la cantidad apropiada de concentrado químico en un vial de 30 ml separado y se añade disolvente para llevar el volumen a 2 ml (ejemplo 0,5 kg/ha = 0,5 ml de concentrado + 1,5 ml de disolvente). Cada concentrado disuelto se lleva entonces hasta un total de 20 mililitros usando una solución tensioactiva de Triton X 100 al 0,05 %.

Producto químico y aplicación al nemátodo: Las macetas que se van a tratar están húmedas pero no saturadas. En cada una de las cuatro macetas, se pipetean cinco mililitros de la solución química apropiada hasta la superficie media asegurándose de evitar el contacto con la base de la planta. Inmediatamente después de la aplicación del producto químico, usando una boquilla de nebulización, la superficie de las macetas se humedece lo suficiente como para saturar el riego de la maceta con el producto químico. La aplicación del producto químico se efectúa por la mañana.

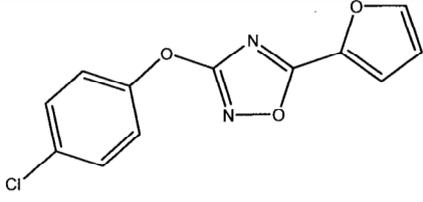
Los huevos de nemátodo, bien NQS o bien NNR, se añaden a agua destilada para crear una concentración de 1000 huevos de vermiformes por litro de agua. Al menos cuatro horas después del tratamiento químico los huevos se aplican a las macetas tratadas más las plantas no tratadas de control. Se hace un pequeño agujero de aproximadamente 1 cm de profundidad en la superficie de las macetas. Se pipetea un mililitro de la suspensión de huevos de nemátodo en el agujero. Inmediatamente después se cubre con cuidado el agujero. El riego de las plantas de ensayo se limita entonces a únicamente agua según sea necesario, para evitar que se marchiten, durante un periodo de 24 horas. Tras el riego limitado de 24 horas, se efectúa el riego normal por subirrigación durante la duración del ensayo.

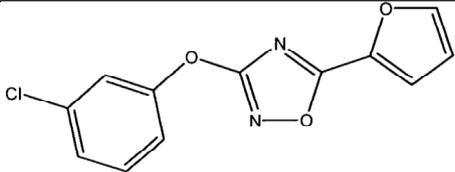
Tabla 2A: Ensayo de invernadero en suelo para NNR en plantas de pepino

| Nombre    | Análogo   | Día 0, tasa 1 kg/ha* |
|-----------|---|----------------------|
| 3         |  | 89 %                 |
| 4         |  | 83 %                 |
| Fenamifós |   | 100 %                |

\*Los datos muestran el porcentaje de control (es decir, la reducción del agallamiento) con respecto al tratamiento blanco de control. Los datos se toman del mismo experimento.

Tabla 2B: Ensayo de invernadero en suelo para NQS en plantas de soja

| Nombre | Análogo   | Día 0, tasa 0,25 kg/ha*               |
|--------|---|---------------------------------------|
| 3      |  | 79 % <sup>a</sup> , 79 % <sup>b</sup> |

|   |  |                                       |
|---|--|---------------------------------------|
| 4   |  | 67 % <sup>a</sup> , 78 % <sup>b</sup> |
| Oxamilo   |  | 67 % <sup>b</sup>                     |
| Fenamifós   |  | 90 % <sup>a</sup>                     |
| *Los datos muestran el porcentaje de control (es decir, la reducción de los quistes) con respecto al tratamiento blanco de control. Los datos con las mismas letras se toman del mismo experimento. |  |                                       |

Determinados oxadiazoles son nematicidas altamente eficaces en suelo bioactivo con potencias comparables a las del fenamifós y el oxamilo.

**Ejemplo 3:** protocolos de ensayo para *Belonolaimus longicaudatus* (nematodo de agujón).

- 5 Se mantienen poblaciones de nemátodos de agujón (*Belonolaimus longicaudatus*) en césped St. Augustine en suelo en macetas de 15 cm. Al inicio del ensayo el césped se retira de las macetas y el suelo que contiene los huevos de nemátodo, juveniles, y adultos se subdivide en macetas que contienen cada una un volumen de 125 cm<sup>3</sup>. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en 3 ml de acetona usando 3, 6, o 15 mg para conseguir tasas de aplicación por área de superficie equivalente de 2, 4, o 10 kg/ha, respectivamente. La solución madre de 3 ml de acetona se añade a 30 ml de agua, y 5 ml de esa solución se usan para inundar cada una de las 6 macetas de ensayo repetidas preparadas tal y como se ha descrito anteriormente. Las macetas tratadas que contienen los nemátodos se incuban en el laboratorio a una temperatura ambiente de aproximadamente 25 °C. Después de 3 días el suelo de cada maceta se lava en un aparato Baermann modificado compuesto por una rejilla que soporta una capa de papel de filtro sobre la que se coloca la muestra de suelo y se dispone en un plato de agua. Las muestras se incuban después a 25 °C durante 24 horas para permitir que los nemátodos vivos migren a través del papel y la rejilla y a un depósito de agua donde se recogerán para contarlos con un microscopio óptico. Los nemátodos que han muerto o han quedado inmovilizados por los compuestos de ensayo no son capaces de migrar al depósito.

**Ejemplo 4:** protocolos de ensayo para *C. elegans*

- 20 Se ensayaron diversos compuestos para determinar la actividad nematicida contra *C. elegans* usando ensayos de contacto en pocillos. Los ensayos se llevaron a cabo tal y como se describe a continuación. Los compuestos de ensayo se solubilizaron en DMSO a 10 mg/ml para obtener soluciones madre x 100. Se preparó una serie de diluciones mediante dilución de la solución madre con DMSO. Para cada ensayo de pocillo se añaden 4 µl de la dilución apropiada a un pocillo de una placa de ensayo.

- 25 Se añade una alícuota de 400 µl de caldo bacteriano (en tampón M9 con ampicilina y niastina) a cada pocillo de la placa de ensayo. Se añaden los gusanos y la placa de ensayo se coloca en un agitador rotatorio y se mantiene a 20 °C. Los gusanos se examinan y se anotan a las 4 h, 24 h, 48 h y 72 h.

- 30 Se usaron en el ensayo gusanos L1 y gusanos L4. Los gusanos L1 se preparan sembrando los huevos en una placa sin una capa de alimentación bacteriana. Los huevos eclosionan y se detienen el estadio L1. Esta población en el estadio L1 se usa entonces para obtener una solución madre para los experimentos. Para obtener una solución madre en el estadio L4 se toma un número pequeño de gusanos de una placa sobrecrecida y sin alimentar de gusanos y se siembra en una placa con una capa de alimentación bacteriana. Se añade una alícuota de 25 µl de gusanos a cada pocillo en el ensayo.

- 35 Para demostrar que estos compuestos no afectan a los nemátodos por inducción de apoptosis, se evaluaron *Caenorhabditis elegans mutants* defectuoso en la ruta apoptótica, y 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 determinar la susceptibilidad a 10 µg/ml de DC5823 en placas de agar NGM. No se observaron diferencias fenotípicas observables en cuanto a la susceptibilidad entre la cepa de *C. elegans* de tipo silvestre (N2 Bristol) y los mutantes ced-3 y ced-4, incluyendo el tiempo hasta la mortalidad. Estos datos indican que las estructuras reivindicadas no influyen en la apoptosis en células de mamíferos o en nemátodos.

- 40 **Ejemplo 5:** Ensayo de toxicidad aguda en ratón.

Se efectuó un ensayo de toxicidad oral aguda en ratones de acuerdo con el procedimiento de ensayo P203.UDP, administrado por Eurofins/Laboratorios para la Seguridad de los Productos (Dayton, New Jersey). Se obtuvieron ratones derivados de Swiss albino/CD-1 y el grupo se alojó en jaulas suspendidas de fondo sólido. Los ratones fueron alimentados con comida para roedores y se les suministró agua de grifo filtrada a voluntad. Tras la

aclimatación al entorno del laboratorio, un grupo de animales se mantuvo en ayunas durante la noche retirando el alimento de las jaulas. Tras el periodo en ayunas, se seleccionaron tres ratones hembra en función de su vitalidad y peso corporal inicial. Las dosis de compuesto individual se calcularon a partir de estos pesos corporales.

5 La sustancia de ensayo se preparó en forma de una mezcla al 1 % (50 mg/kg) o al 5 % (500 mg/kg) en peso (p/p) en una solución de carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5 % p/p en agua destilada. Se usó un homogeneizador de tejidos para obtener una mezcla homogénea. Se administró una dosis de 50 o 500 mg/kg a los tres ratones sanos por nivel de dosis mediante intubación oral usando una aguja para sonda nasogástrica acabada en una bola unida a una jeringa. Tras la administración, los animales se devolvieron a sus jaulas, y se les restituyó el alimento inmediatamente después de la dosificación.

10 Los animales se observaron para determinar la mortalidad, los signos de toxicidad evidente y los cambios de comportamiento durante las primeras horas tras la dosificación y al menos una vez al día durante un periodo de hasta 14 días. Los pesos corporales se registraron antes del comienzo y en los Días 7 y 14 o lo antes posible tras la muerte.

**Ejemplo 6:** Protocolos de ensayo de invernadero avanzado

15 Ensayo de pre-plantación incorporado (PPI): El ensayo de PPI examina el efecto de la preincorporación de los compuestos al suelo y el envejecimiento más prolongado a simular en procedimientos de arado en surcos para la aplicación de nematicidas en el campo. El ensayo de PPI expone a los compuestos a un mayor volumen de suelo y secado lo que puede dar como resultado una unión más intensa al suelo. Los compuestos se envejecen también durante periodos más largos lo que lleva a una degradación biótica y abiótica más extensa limitando más la actividad.

20 El suelo tratado químicamente (mezcla de suelo arenoso) para todos los días de tratamiento (por ejemplo, 7 días, 14 días, 21 días) los tratamientos se coloca en las macetas apropiadas. El mismo día se siembran las macetas del tratamiento de 7 días. Una semana más tarde se aplican los huevos y 14 días después de la aplicación de los huevos se cosecha el ensayo. Los tratamientos de 14 días se plantan 7 días después de primera plantación. La plantación del de 14 días y la inoculación del de 7 días se producen el mismo día. Una semana más tarde los tratamientos de 14 días se inoculan con huevos. Estos se cosechan 14 días después de la inoculación. Los tratamientos de 21 días se plantan 14 días después de la primera plantación. La inoculación del de 14 días y la plantación del de 21 días se efectúan el mismo día. Una semana más tarde las plantas del de 21 días se inoculan con huevos. El tratamiento de 7 días se cosecha el mismo día que la inoculación del de 21 días. Catorce días después de la inoculación se cosechan las plantas del de 21 días.

| Tratamiento | Plantación | Inoculación | Cosecha |
|-------------|------------|-------------|---------|
| 7 días      | día 0      | día 7       | día 21  |
| 14 días     | día 7      | día 14      | día 28  |
| 21 días     | día 14     | día 21      | día 35  |

35 Para cada compuesto se prepara una solución madre usando 4 mg de material en 4 ml de acetona. El suelo se mezcla colocando 80 ml de suelo de campo y 320 ml de arena en una bolsa de plástico y mezclando bien. La formulación para el tratamiento se efectúa 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 enrasándolo con 10 ml de X 100 al 0,05 %. El suelo se trata entonces añadiendo los 10 ml totales a los 400 ml de mezcla de la bolsa. El suelo tratado se mezcla bien inmediatamente en la bolsa sellada para distribuir el compuesto uniformemente. Se usan aproximadamente 95 ml para llenar cada maceta cuadrada de 5,1 cm (2-pulgadas) hasta arriba con un poco de compresión y allanamiento del suelo. Para cada compuesto y para los tratamientos control se llenan 4 macetas. Todas las macetas se riegan hasta que estén húmedas pero sin escurrir por el fondo.

40 El ensayo de PPI simula las tasas de 8, 4 y 2 kg/ha incorporadas a 15 cm de profundidad en el campo y es equivalente a las tasas de aplicación por inundación de 2, 1 y 0,5 kg/h en el ensayo de invernadero estándar de pepino en macetas de 5,1 cm (2 pulgadas).

**Ejemplo 9:** Ensayo de tratamiento en semillas del nemátodo del nudo de la raíz en plantas de pepino y del nemátodo del quiste de la soja en plantas de soja

45 Para una concentración dada el producto químico se disuelve en 500 µl de acetona y se añade un gramo de semillas de pepino (ensayo NNR) o semillas de soja (ensayo NQS) (por ejemplo, 20 mg de ingrediente activo en 500 µl acetona más 1 gramo de semillas). Las soluciones de semillas se agitan hasta que todas las semillas se cubrieron totalmente con la solución del producto químico. Después se dejó evaporar la acetona mediante secado con aire de las semillas. La semillas se plantan en macetas de 5,1 cm (2 pulgadas) que contienen suelo arenoso y a continuación las macetas se inoculan con 1000 huevos de *Meloidogyne incognita* (NNR) o 1000 huevos de *Heterodera glycines* (NQS) por maceta tres días después de plantar. Las plantas se clasifican en función del

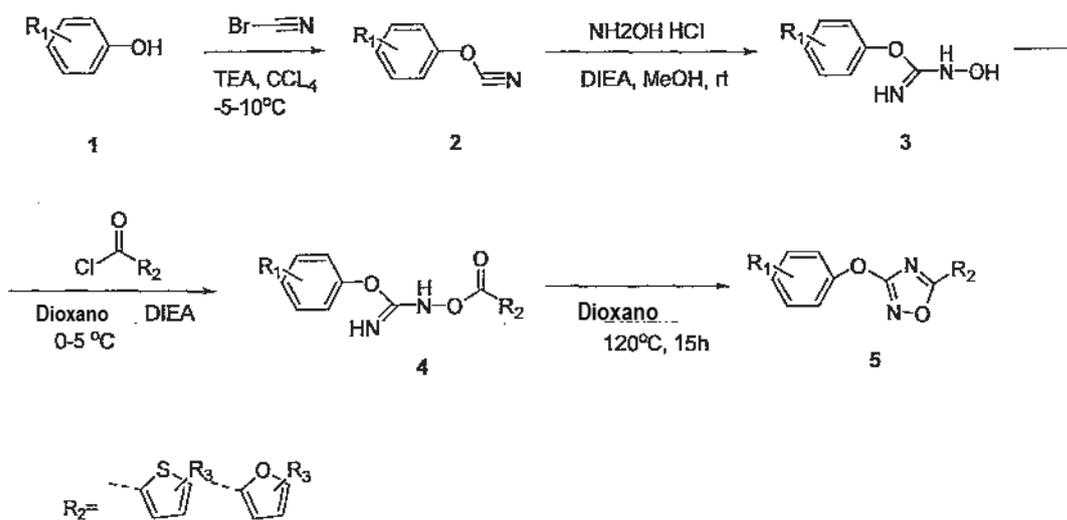
agallamiento 14 días después de la inoculación de los huevos para NNR o 28 días después de la inoculación de los huevos para NQS.

**Ejemplo 10:** Descripción de la síntesis de los compuestos de la Fórmula VIII.

5 Los compuestos de esta invención de la Fórmula VIII se pueden preparar usando procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Específicamente, los compuestos de esta invención con la Fórmula VIII se pueden preparar tal y como se ilustra mediante la reacción ejemplo del Esquema 1.

Esquema 1: esquema de la síntesis de los compuestos de Fórmula VIIIa



10 En primer lugar, se hace reaccionar bromuro de cianógeno en tetraclorometano con el análogo de fenol 1 apropiado en presencia de trietilamina para dar el correspondiente cianato 2 el cual, en la siguiente etapa, se convierte en la correspondiente amidoxima 3 mediante reacción con hidroxilamina en metanol en presencia de DIEA. Después, la amidoxima 3 se hace reaccionar con el análogo apropiado de cloruro de acilo para dar un precursor lineal 4 que tras su ciclación proporciona el deseado 3,5-disustituido-1,2,4-oxadiazol 5.

15 **Ejemplo de la Fórmula VIIIa: 3-(4-Cloro-fenoxi)-5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol**

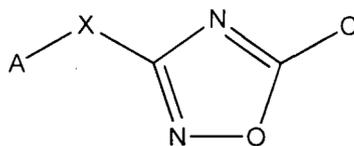
La solución de bromuro de cianógeno (222 mg, 2,1 mmol, 1,05 eq) en tetraclorometano (1,5 ml) se enfrió hasta -5 °C. Se añadió una solución de 4-clorofenol (256 mg, 2 mmol, 1 eq) en de tetraclorometano (1,5 ml) en una porción a la mezcla. La mezcla resultante se agitó vigorosamente mientras que se añadía TEA (0,28 ml, 2 mmol, 1 eq) gota a gota. Tras una agitación adicional de 15 min la reacción se completó (monitorizada por LC-MS). La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron a vacío para proporcionar el cianato deseado (200 mg, 65 %), que se usó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

25 A la solución de 1-cloro-4-cianatobenceno (200 mg, 1,3 mmol, 1 eq) en MeOH (2 ml) se añadió clorhidrato de NH<sub>2</sub>OH (160 mg, 2,3 mmol, 1,8 eq) seguido de DIEA (0,45 ml, 2,6 mmol, 2 eq) a 5 °C. Después de una agitación de 15 min a temperatura ambiente la reacción se completó (por LC-MS). La mezcla de reacción se diluyó con HCl 2 M (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH 8 con hidróxido de sodio 2 M y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y se lavó con salmuera (2 x 40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a vacío para dar el hidroxycarbamidato de 4-clorofenilo objetivo con un rendimiento del 70 %. El compuesto se usó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

30 A la mezcla de hidroxycarbamidato de 4-clorofenilo (0,5 mmol, 1 eq) y DIEA (1,25 mmol, 2,5 eq) en dioxano se añadió gota a gota cloruro de furan-2-carbonilo (0,53 mmol, 1,05 eq) a 0 - 5 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó entonces durante 0,5-1 h o hasta que se completó según se determinó mediante análisis de LC-MS de la mezcla de reacción. La reacción de ciclodeshidratación se realizó a reflujo (115-120 °C) durante la noche. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante purificación HPLC para proporcionar el 3-(4-clorofenoxi)-5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol deseado con un rendimiento del 50 % y una pureza del 99,9 %. LC-MS [M+H]<sup>+</sup> 263,3 (C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H, requiere 263,65). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (d, 1H, J = 1,75), 7,63 (d, 1H, J = 3,5), 7,55 (d, 2H, J = 8,8), 7,46 (d, 2H, J = 8,8), 6,87 (m, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula VIII o una sal del mismo,



Fórmula VIII

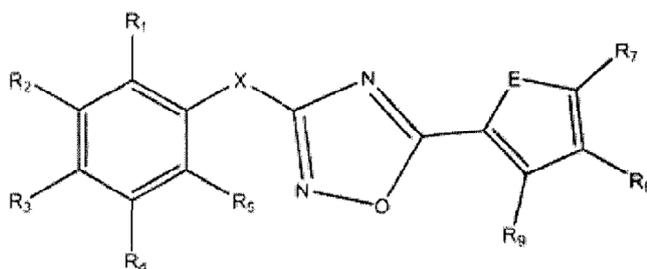
5 en la que,

A es un arilo opcionalmente sustituido, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, en los que dichos sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, ureido, ciano, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, tiol, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, azido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y carboxi, y C(H)O;

C es furanilo, oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, cloro, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y

X es O o S.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula VIIIa o una sal del mismo,



Fórmula VIIIa

en la que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, y CF<sub>3</sub>;

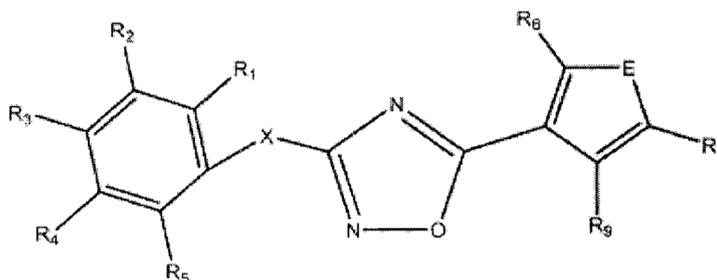
20 R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN, y C(H)O;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>;

E es O; y

X es O o S.

3. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula VIIIb o una sal del mismo,



25

Fórmula VIIIb

en la que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, y CF<sub>3</sub>;

5 R<sub>3</sub> se selecciona de entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN, y C(H)O;

R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>;

E es O; y

X es O o S.

4. El compuesto de la reivindicación 2 o 3 en la que X es O.

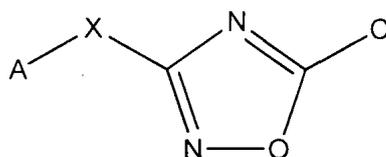
10 5. El compuesto de la reivindicación 2 o 3 en la que X es S.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en la que el compuesto es 3-(4-clorofenoxi)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en la que el compuesto es 3-(3-clorofenoxi)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

8. Un procedimiento de control de nemátodos indeseados, comprendiendo el procedimiento administrar a una planta, a una semilla, o al suelo una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula VIII o una sal del mismo,

15



Fórmula VIII

en la que,

20 A es un arilo opcionalmente sustituido, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, en los que dichos sustituyentes se seleccionan de entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, ureido, ciano, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil, tiol, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, azido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y carboxi, y C(H)O;

25 C es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, cloro, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y

X es O o S.

9. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que la composición comprende un tensioactivo.

30 10. El procedimiento de la reivindicación 8 o 9 en el que la composición incluye uno o más de los siguientes: un fungicida, un herbicida, y un pesticida.

11. Una composición nematicida que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nemátodo parásito.

12. La composición nematicida de la reivindicación 11, en el que la composición comprende un tensioactivo.

35 13. La composición nematicida de la reivindicación 11 o 12, en el que la composición comprende uno o más de los siguientes: un fungicida, un herbicida, y un pesticida.

14. La composición nematicida de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la composición comprende un co-disolvente.