

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 466**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (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 14167104 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2786992**

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:

20.02.2018

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;
SHORT, BARRY J.;
CHEESERIGHT, TIM y
CRAWFORD, MICHAEL J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 655 466 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. Si bien se han identificado solamente 20.000 especies de nematodos, se estima que existen en la actualidad entre 40.000 y 10 millones. Muchas especies de nematodos han evolucionado para ser parásitos de gran éxito en plantas y animales y son responsables de importantes pérdidas económicas en la agricultura y la ganadería así como de la morbilidad y la mortalidad en seres humanos (Whitehead (1998) *Plant Nematode Control*. CAB International, Nueva York). Los nematodos parásitos de las 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 de alimentación en las amplias categorías de ectoparásitos migratorios, endoparásitos migratorios y endoparásitos sedentarios. Los endoparásitos sedentarios, que incluyen los nematodos del nudo de la raíz (*Meloidogyne*) y los nematodos del quiste (*Globodera* y *Heterodera*) inducen sitios de alimentación y establecen infecciones a largo plazo en raíces que a menudo son muy perjudiciales para los cultivos (Whitehead, *supra*). Se estima que los nematodos parásitos cuestan a las industrias de la horticultura y la agricultura más de 78 mil millones de dólares al año en el mundo, en base a una media estimada del 12 % de pérdidas anuales en todos los cultivos principales. Por ejemplo, se estima que los nematodos causan anualmente pérdidas en la soja de aproximadamente 3,2 mil 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*). Varios factores hacen que sea necesario de forma urgente controles seguros y eficaces de los nematodos. El continuo crecimiento de la población, las hambrunas y la degradación ambiental han acrecentado la preocupación por la sostenibilidad de la agricultura, y las nuevas regulaciones gubernamentales pueden impedir o restringir rigurosamente el uso de muchos agentes antihelmínticos agrícolas disponibles.

Hay una pequeña gama de productos químicos disponibles para controlar de manera eficaz los nematodos (Becker (1999) *Agricultural Research Magazine*, 47(3):22-24; patente de Estados Unidos n.º 6.048.714). En general, los nematicidas químicos son compuestos altamente tóxicos conocidos por causar daños ambientales sustanciales y las cantidades y ubicaciones en las que se pueden utilizar están cada vez más restringidas. Por ejemplo, el fumigante de suelo bromuro de metilo que se ha estado utilizando eficazmente para reducir las infestaciones de nematodos en una variedad de cultivos especiales está regulado por el Protocolo de Montreal de las Naciones Unidas como una sustancia que agota la capa de ozono y su uso está experimentando una reducción paulatina en los EE.UU. y en todo el mundo (Carter (2001) *California Agriculture*, 55(3):2). Se espera que las industrias de la fresa y otros cultivos agrícolas se vean afectadas significativamente si no se encuentra un sustituto adecuado del bromuro de metilo. Del mismo modo, los nematicidas de amplio espectro tales como Telone (varias formulaciones de 1,3-dicloropropeno) experimentan importantes restricciones en su uso debido a las preocupaciones toxicológicas (Carter (2001) *California Agriculture*, 55(3):12-18). Los pesticidas de organofosfatos y carbamatos son otra clase importante de nematicidas sometidos a una revisión reguladora y varios de estos compuestos están siendo actualmente eliminados paulatinamente (p. ej., fenamifos, terbufos, cadusafos).

40 Hasta la fecha se ha tenido poco éxito en la búsqueda de sustitutos seguros y eficaces de los nematicidas tóxicos convencionales pero eficaces. Un reciente ejemplo de la escasa eficacia de muchos reemplazos potenciales de organofosfatos y carbamatos innovadores es el estudio de alternativas a fenamifos para la gestión de los nematodos parásitos de las plantas de hierba Bermuda. En estos ensayos, ninguno de los tratamientos experimentales redujo la densidad de población de los nematodos parásitos de las plantas, ni promovió de forma consistente el rendimiento visual del césped o la producción de raíces del césped (Crow (2005) *Journal of Nematology*, 37(4):477-482). En consecuencia, persiste la necesidad urgente de desarrollar procedimientos eficaces ambientalmente seguros de control de nematodos parásitos de las plantas.

Algunas especies de plantas son conocidas por ser muy resistentes a los nematodos. Las mejor documentadas de éstas incluyen caléndula (*Tagetes* spp.), cascabel (*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*, se ha demostrado que el compuesto fotodinámico alfa-tertienilo tiene en cuenta la fuerte actividad nematicida de las raíces. Las higuierillas se entierran como abono verde antes de que se realice 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, animales domésticos y al ganado y es también altamente alérgica. En la mayoría de los casos, sin embargo, el principio o principios activos para la actividad nematicida de la planta no se ha descubierto y sigue siendo difícil derivar productos nematicidas de éxito comercial de estas plantas resistentes o transferir la resistencia a cultivos de importancia agronómica, tales como soja y algodón. La resistencia genética a ciertos nematodos está disponible en algunos cultivares comerciales (p. ej., soja), pero estos están restringidos en número y la disponibilidad de cultivares con características y resistencia agronómica deseables es limitada. Además, la producción de variedades comerciales resistentes a nematodos por fitomejoramiento convencional basado en la

recombinación genética mediante cruces sexuales es un procedimiento lento y, a menudo, se ve obstaculizado además por una falta de germoplasma apropiado.

5 Los medios químicos de control de nematodos parásitos de las 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, las dificultades económicas causadas por la infestación de nematodos es particularmente alta en fresas, plátanos y otros vegetales y frutos de alto valor. En los mercados de cultivos en grandes superficies, el daño causado por los nematodos es mayor en soja y algodón. Sin embargo, hay docenas de cultivos adicionales que padecen infestaciones significativas de nematodos incluyendo patata, pimienta, cebolla, cítricos, café, caña de azúcar, plantas ornamentales de invernaderos y céspedes de campos de golf.

10 Para ser útiles en la agricultura moderna, los nematicidas han de tener una alta potencia, un amplio espectro de actividad frente a diferentes cepas de nematodos y no deben ser tóxicos para los organismos no objetivo.

15 Los nematodos parásitos de vertebrados (p. ej., seres humanos, ganado y animales de compañía) incluyen ascárides intestinales, anquilostomas, oxiuros, tricocéfalos y filarias. Pueden ser transmitidos mediante varias maneras, incluyendo la contaminación del agua, penetración en la piel, picaduras de insectos o por ingestión de alimentos contaminados.

20 En los animales domesticados, el control de los nematodos o "desparasitación" es esencial para la viabilidad económica de los productores de ganado y es una parte necesaria de la atención veterinaria de los animales de compañía. Los nematodos parásitos causan mortalidad en los animales (p. ej., gusano del corazón en perros y gatos) y morbilidad como resultado de la capacidad de los parásitos para inhibir del animal infectado la absorción de los nutrientes. La deficiencia de nutrientes inducida por parásitos conduce a la enfermedad y al retraso en el crecimiento en ganado y animales de compañía. Por ejemplo, en el ganado vacuno y las vacas lecheras, una sola infección no tratada con el gusano intestinal marrón puede restringir de forma permanente la capacidad de un animal para convertir el alimento en masa muscular o leche.

25 Dos factores contribuyen a la necesidad de antihelmínticos y vacunas innovadores para el control de nematodos parásitos de animales. En primer lugar, algunas de las especies más frecuentes de nematodos parásitos de animales de granja están volviéndose resistentes a los fármacos antihelmínticos disponibles en la actualidad, lo que significa que estos productos están perdiendo su eficacia. Este desarrollo no es sorprendente ya que pocos fármacos antihelmínticos eficaces están disponibles y la mayoría han sido utilizados de forma continua. Algunas especies parasitarias 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, puesto que la pérdida de sensibilidad del parásito a un fármaco está a menudo acompañada por la resistencia secundaria, es decir, la resistencia a otros fármacos de la misma clase (Sangster & Gill (1999) *Parasitology Today* 15(4):141-146). En segundo lugar, existen algunos problemas con la toxicidad de los compuestos principales disponibles en la actualidad.

35 Las infecciones por gusanos nematodos parásitos también dan lugar a la mortalidad y a la morbilidad sustanciales en seres humanos, especialmente en las regiones tropicales de África, Asia y América. La Organización Mundial de la Salud estima que 2,9 mil millones de personas están infectadas, y en algunas zonas, 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 mediciones de años de vida potencialmente perdidos (AVPP).

45 Ejemplos de nematodos parásitos humanos incluyen anquilostomas, filarias y oxiuros. Los anquilostomas (1,3 mil millones de infecciones) son la principal causa de anemia en millones de niños, lo que resulta en un retraso en el crecimiento y un desarrollo cognitivo. Las filarias invaden los ganglios linfáticos, dando como resultado extremidades permanentemente hinchadas y deformadas (elefantiasis), y los ojos, causando ceguera de los ríos en África. La lombriz intestinal grande *Ascaris lumbricoides* infecta a más de mil millones de personas en el mundo y causa la desnutrición y la enfermedad intestinal obstructiva. En los países desarrollados, los oxiuros son comunes y con frecuencia se transmiten por niños en guarderías.

50 Incluso en las infecciones parasitarias asintomáticas, los nematodos aún pueden privar 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 resultar en anemia, diarrea, deshidratación, pérdida de apetito o muerte.

55 A pesar de algunos avances en la disponibilidad de fármacos y en infraestructuras de salud pública y la eliminación casi total de un nematodo tropical (el gusano de Guinea transmitido por agua), la mayoría de las enfermedades producidas por nematodos sigue siendo un problema de difícil solución. El tratamiento de enfermedades anquilostomiasis con fármacos antihelmínticos, por ejemplo, no ha proporcionado un control adecuado en regiones de alta incidencia, ya que se produce una rápida reinfección después del tratamiento. De hecho, durante los últimos 50 años, mientras que las tasas de infección por nematodos han disminuido en los Estados Unidos,

5 Europa y Japón, el número total de infecciones en todo el mundo ha seguido el ritmo de la creciente población mundial. Iniciativas a gran escala por parte de los gobiernos regionales, la Organización Mundial de la Salud, fundaciones y empresas farmacéuticas están tratando de controlar las infecciones por nematodos con las herramientas disponibles en la actualidad, incluyendo tres programas para el control de la oncocercosis (ceguera de los ríos) en África y América utilizando ivermectina y control de vectores; La Alianza Global para la Eliminación de la Filariasis Linfática utilizando DEC, albendazol e ivermectina; y el exitoso Programa de Erradicación del Gusano de Guinea. Hasta que se descubran vacunas seguras y eficaces para prevenir las infecciones por nematodos parásitos, seguirán utilizándose fármacos antihelmínticos para controlar y tratar las infecciones por nematodos parásitos en seres humanos y animales domésticos.

10 Se han desvelado en la técnica ciertos oxazoles (documento US 4.791.124) y tiazoles (documento US 4.908.357) insecticidas y pirazoles nematicidas (documento US 6.310.049). El documento US 2002/0013326 notifica que determinadas 4-haloalquil-3-oxazolipiridinas y 4-haloalquil-5-oxazolipirimidinas son útiles para el control de nematodos. La presente invención desvela otros oxazoles con actividad nematicida sorprendentemente potente que muestra actividad comparable a los estándares comerciales. No se ha demostrado hasta ahora potencia nematicida a nivel comercial con oxazoles. Es importante destacar que, estos compuestos son ampliamente activos contra los nematodos pero seguros frente a organismos no objetivo.

20 El documento US 4.791.124 desveló ciertos oxazoles y tiazoles con actividad nematicida contra *Meloidogyne incognita* (nematodo del nudo de la raíz) a 10 partes por millón. Sin embargo, los compuestos no se titularon a dosis más bajas, y como puede verse en la tabla 1D en la presente memoria, ciertos análogos de tiazol que parecen ser altamente eficaces a 8 ppm no son comparables en potencia a los estándares comerciales ya que no retienen actividad nematicida apreciable a 1 ppm.

25 El documento US 6.310.049 desvela ciertos pirazoles nematicidas con actividad contra nematodos del nudo de la raíz. Se muestra que varios 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 situado en el suelo. Un compuesto se desvela por tener actividad en invernadero a 20 ppm y un único compuesto por tener actividad en invernadero a 5 ppm. No está claro si alguno de estos compuestos tiene una potencia comparable a los estándares comerciales, es decir, a 1 ppm. Como puede verse en la tabla 1d en la presente memoria, se aprecia actividad nematicida para 3-(furan-2-il)-5-fenil-1H-pirazol a 8 ppm pero no a 1 ppm, mientras que muchos oxazoles y oxadiazoles tienen potencia nematicida comparable a los estándares comerciales a 1 ppm.

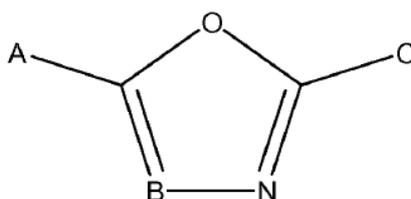
30 Se desvelan algunos compuestos oxadiazoles que tienen anillos de furano o tiofeno sustituidos, pero no anillos de furano o tiofeno no sustituidos como inductores de la apoptosis y son útiles como agentes quimioterapéuticos contra ciertos tipos de cáncer (Zhang y col. 2005 *J Med Chem.* 48(16):5215-23). A pesar de algunas similitudes químicas superficiales, los análogos nematicidas de la presente invención no inducen la apoptosis en células de mamíferos y tienen una potencia semejante contra los nematodos *C. elegans* tipo silvestre y los mutantes *ced-3* o *ced-4* de *C. elegans* deficientes en apoptosis. Estos análogos son por lo tanto estructural y funcionalmente distintos de los oxadiazoles que inducen la apoptosis desvelados por Cai y col. en el documento US 7.041.685.

Sumario

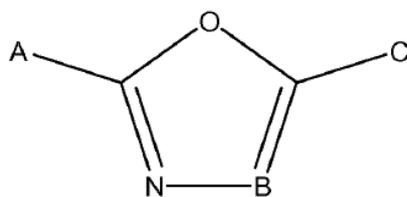
40 Las composiciones y procedimientos de control de nematodos se describen en la presente memoria, p. ej., los nematodos que infestan plantas o sitio de las plantas. Los nematodos que parasitan animales también pueden ser controlados utilizando los procedimientos y compuestos descritos en la presente memoria.

En la presente memoria se describen composiciones nematicidas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria, por ejemplo los compuestos que se muestran a continuación.

45 En particular, la presente invención proporciona un procedimiento de control de nematodos parásitos de las plantas, comprendiendo el procedimiento la administración a una planta, una semilla, o un suelo de una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o una sal del mismo,



Fórmula I



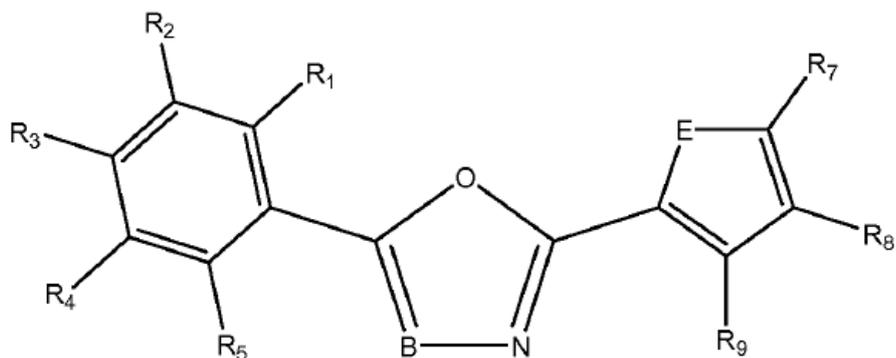
Fórmula II

en la que,

- 5 A es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;
 B es C(H) o C(CH₃); y
 C es furanilo que puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: flúor, cloro, CH₃, OCF₃.

En diversas realizaciones: A es fenilo; B es C(H); B es C(CH₃); y C es furanilo.

- 10 Asimismo se proporciona un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que la composición comprende un compuesto que tiene la Fórmula Ia o una sal del mismo,



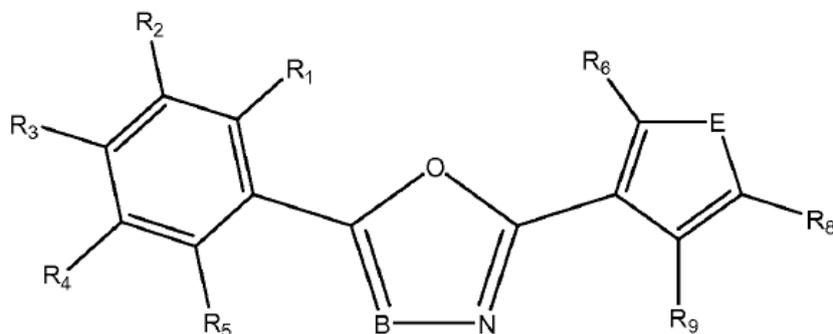
Fórmula Ia

en la que,

- 15 R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃ con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno;
 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, C(H)O;
 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor
 R₉ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, OCF₃;
 20 B es C(H) o C(CH₃); y
 E es O.

- 25 En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula Ia: R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor, con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, y R₃ se selecciona entre Cl, Br y F; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno y R₃ se selecciona entre Cl y Br.

Asimismo se proporciona un procedimiento que se ha descrito anteriormente, en el que la composición comprende un compuesto que tiene la Fórmula Ib o una sal del mismo,



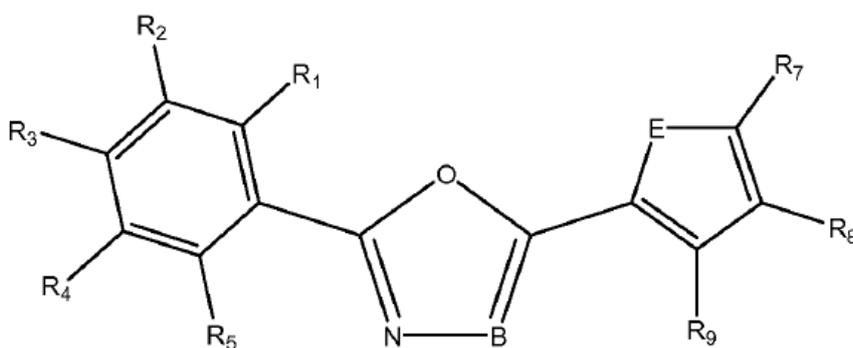
Fórmula Ib

en la que,

- 5 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, C(H)O;
 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); y
 E es O.

- 10 En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula Ib: R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor, con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, y R₃ se selecciona entre Cl, Br y F; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno y R₃ se
 15 selecciona entre Cl y Br.

Asimismo se proporciona un procedimiento que se ha descrito anteriormente, en el que la composición comprende un compuesto que tiene la Fórmula IIa



Fórmula IIa

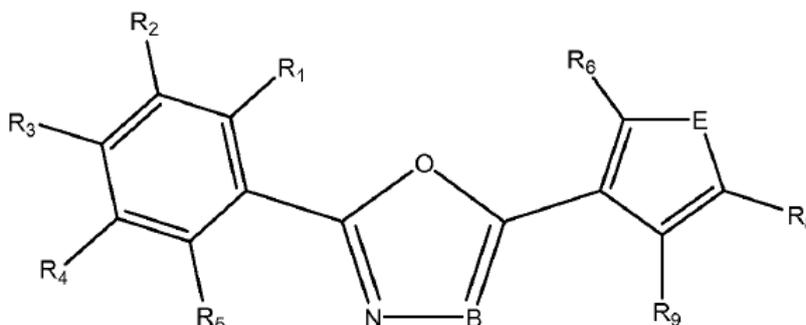
en la que,

- 20 R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃; con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente H;
 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, CF₃;
 R₃ se selecciona entre H, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN, C(H)O;
 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre H y F;
 25 R₉ se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH₃, OCF₃;
 B es C(H), C(CH₃); y
 E es O.

En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa: R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno; R₁ y R₅ se

seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor, con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, y R₃ se selecciona entre Cl, Br y F; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno y R₃ se selecciona entre Cl y Br.

- 5 Asimismo se proporciona un procedimiento que se ha descrito anteriormente, en el que la composición comprende un compuesto que tiene la Fórmula IIb o una sal del mismo,



Fórmula IIb

en la que,

- 10 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;
 B es C(H) o C(CH₃); y
 E es O.

- En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb: R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno, y R₃ se selecciona entre Cl, Br y F; R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor con la condición de que R₁ y R₅ no pueden ser simultáneamente hidrógeno y R₃ se selecciona entre Cl y Br.

También se describe en la presente memoria un procedimiento de control de nematodos no deseados, el procedimiento comprende la administración a plantas, semillas o suelo de una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb sin las condiciones.

- 25 También se describe en la presente memoria un procedimiento de control de nematodos no deseados, el procedimiento comprende la administración a plantas, semillas o suelo de una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb con las condiciones.

También se describe una composición nematicida que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb sin las condiciones a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nematodo parásito.

- 30 También se describe una composición nematicida que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb con las condiciones a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nematodo parásito.

En algunos casos, la composición nematicida incluye además un tensioactivo acuoso. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse 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 (p. ej., ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además un co-disolvente. Ejemplos de co-disolventes que pueden usarse incluyen lactato de etilo, combinaciones de co-disolvente soyato de metilo/lactato de etilo (p. ej., Stepisol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, N-alquilpirrolidonas (p. ej., la serie Agsolex), un aceite a base de petróleo (p. ej., aromático 200) o un aceite mineral (p. ej., aceite de parafina)). En algunos casos, la composición nematicida incluye además otro pesticida (p. ej., nematicida, insecticida o fungicida), tal como avermectina (p. ej., ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefonoxam, y foseetil-al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonil, miclobutanil, azoxistrobina, clorotalonil, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición también puede comprender

herbicidas (p. ej., trifloxisulfurona, glifosato, halosulfurona) y otros productos químicos para el control de enfermedades (p. ej., quitosano).

También se describe una composición nematicida que comprende: análogos de oxazol o mezclas de análogos seleccionados entre el grupo que consiste en los compuestos 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)oxazol, 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(furan-2-il)oxazol, 5-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(furan-3-il)oxazol, 5-(2,4-difluorofenil)-2-(furan-2-il)oxazol, 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(furan-2-il)oxazol, 5-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(furan-3-il)oxazol.

En diversas realizaciones, la composición comprende además un tensioactivo acuoso. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse 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 (p. ej., ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además un co-disolvente. Ejemplos de co-disolventes que pueden usarse incluyen lactato de etilo, combinaciones de co-disolvente de soyato de metilo/lactato de etilo (p. ej., Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, N-alquilpirrolidonas (p. ej., la serie Agsolex), un aceite a base de petróleo (p. ej., aromático 200) o un aceite mineral (p. ej., aceite de parafina)).

En algunos casos, la composición nematicida incluye además otro pesticida (p. ej., nematicida, insecticida o fungicida), tales como avermectina (p. ej., ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefenoaxam y fosetil-al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonil, miclobutanil, azoxistrobina, clorotalonil, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición también puede comprender herbicidas (p. ej., trifloxisulfurona, glifosato, halosulfurona) y otros productos químicos para el control de enfermedades (p. ej., quitosano).

También se describe un procedimiento de control de nematodos parásitos no deseados (p. ej., nematodos distintos de *C. elegans*), el procedimiento incluye la administración a plantas, semillas o suelo de una composición nematicida que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria en cualquiera de las composiciones nematicidas descritas en la presente memoria.

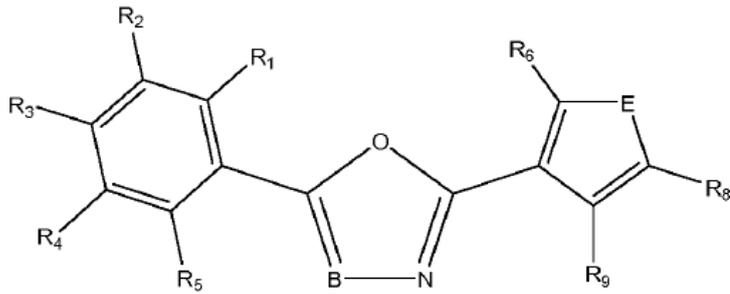
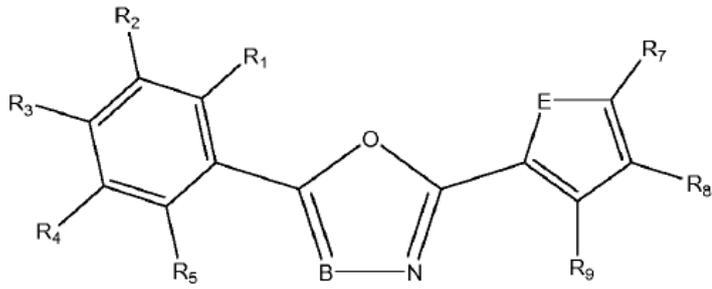
En algunos casos, los nematodos infectan plantas y la composición nematicida se aplica al suelo o a las plantas. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo antes de plantar. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo después de la plantación. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo mediante un sistema de goteo. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo utilizando un sistema de rociado. En algunos casos, la composición nematicida se aplica a las raíces de la planta o al follaje de la planta (p. ej., hojas, tallos). En algunos casos, la composición nematicida se labra en el suelo o se aplica en surcos. En algunos casos, la composición nematicida se aplica a semillas.

En la presente memoria también se describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno (p. ej., una infección) causada por un nematodo parásito, (p. ej., *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum*, *B. malayi*) en una planta huésped. El procedimiento incluye la administración a una planta huésped de una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb. El compuesto se puede administrar por varios medios que incluyen pre-plantación, post-plantación, rociado y aplicación externa.

También se describe un procedimiento de protección de una planta de una infección por nematodos, el procedimiento comprende aplicar a la planta, al suelo, o a semillas de la planta un compuesto que tiene la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa o IIb.

También se describe en la presente memoria procedimientos de control de nematodos parásitos mediante la administración de un compuesto descrito en la presente memoria. Los procedimientos incluyen la administración a plantas, semillas o suelo de una composición nematicida que comprende:

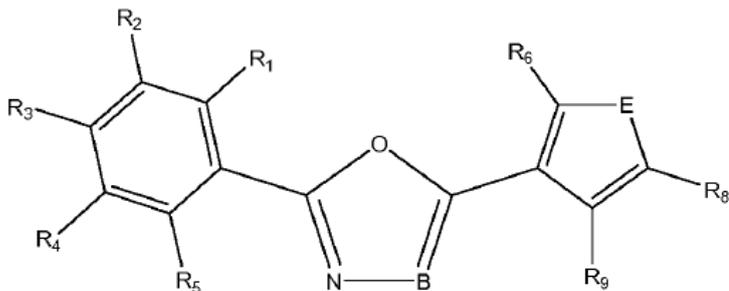
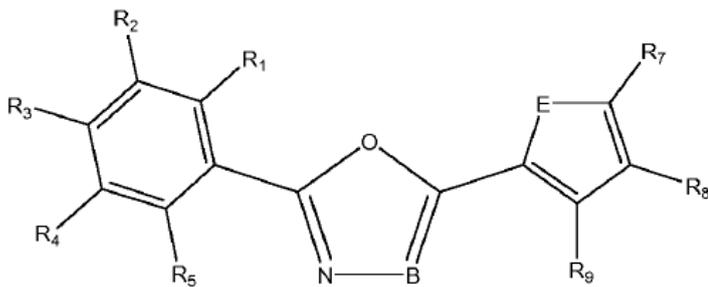
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos que tienen cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria, por ejemplo una de las siguientes fórmulas:



Fórmulas:

Ia

Ib



Fórmulas:

IIa

IIb

en la 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

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

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 o S.

10 En algunos casos, R₁ y R₅ no son H.

Las composiciones también pueden incluir un tensioactivo acuoso. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse

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 (p. ej., ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematocida incluye además un co-disolvente. Ejemplos de co-disolventes que pueden usarse incluyen lactato de etilo, combinaciones de co-disolvente de soyato de metilo/lactato de etilo (p. ej., Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, N-alquilpirrolidonas (p. ej., la serie Agsolex), un aceite a base de petróleo (p. ej., aromático 200) o un aceite mineral (p. ej., aceite de parafina)). En algunos casos, la composición nematocida incluye además otro pesticida (p. ej., nematocida, insecticida o fungicida), tal como avermectina (p. ej., ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefonoxam y fosetil-al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonil, miclobutanil, azoxistrobina, clorotalonil, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición también puede comprender herbicidas (p. ej., trifloxisulfurona, glifosato, halosulfurona) y otros productos químicos para el control de enfermedades (p. ej., quitosano).

También se presenta un procedimiento de control de nematodos no deseados que comprende la administración a plantas, semillas o suelo de una composición nematocida que comprende una cantidad eficaz de: (a) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)oxazol, 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(furan-2-il)oxazol, 5-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(furan-3-il)oxazol, 5-(2,4-difluorofenil)-2-(furan-2-il)oxazol, 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(furan-2-il)oxazol, 5-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(furan-3-il)oxazol.

En ciertas realizaciones del procedimiento, la composición comprende además un tensioactivo acuoso. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse 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 (p. ej., ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematocida incluye además un co-disolvente. Ejemplos de co-disolventes que pueden usarse incluyen lactato de etilo, combinaciones de co-disolvente de soyato de metilo/lactato de etilo (p. ej., Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, N-alquilpirrolidonas (p. ej., la serie Agsolex), un aceite a base de petróleo (p. ej., aromático 200) o un aceite mineral (p. ej., aceite de parafina)). En algunos casos, la composición nematocida incluye además otro pesticida (p. ej., nematocida, insecticida o fungicida), tal como avermectina (p. ej., ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefonoxam y fosetil-al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonil, miclobutanil, azoxistrobina, clorotalonil, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición también puede comprender herbicidas (p. ej., trifloxisulfurona, glifosato, halosulfurona) y otros productos químicos para el control de enfermedades (p. ej., quitosano); el nematodo infecta plantas y la composición nematocida se aplica al suelo o a las plantas; la composición nematocida se aplica al suelo antes de la plantación; la composición nematocida se aplica al suelo después de la plantación; la composición nematocida se aplica al suelo mediante un sistema de goteo; la composición nematocida se aplica al suelo utilizando un sistema de rociado; la composición nematocida se aplica a raíces de plantas; la composición nematocida se aplica a semillas y la composición nematocida se aplica al follaje de las plantas.

Los procedimientos descritos en adelante son particularmente valiosos para el control de nematodos que atacan las raíces de las plantas de cultivo deseadas, plantas ornamentales y praderas de césped. Las plantas de cultivo deseadas pueden ser, por ejemplo, soja, algodón, maíz, tabaco, trigo, fresas, tomates, plátano, caña de azúcar, remolacha azucarera, patatas o cítricos.

Como se usa en la presente memoria, un agente con "antihelmíntico o actividad antihelmíntica" es un agente, que cuando se sometió a ensayo, tiene una actividad que mata a los nematodos medible o resulta en una fertilidad o esterilidad reducidas en los nematodos tal que se produce una menor viabilidad o eliminación de la progenie, o compromete la capacidad del nematodo para infectar o reproducirse en su huésped, o interfiere en el crecimiento o el desarrollo de un nematodo. El agente también puede mostrar propiedades repelentes a los nematodos. En el ensayo, el agente se combina con nematodos, p. ej., en un pocillo de una placa de microtitulación, en medios líquidos o sólidos o en el suelo que contiene el agente. Los nematodos estadificados se colocan en los medios. El tiempo de supervivencia, la viabilidad de la progenie, y/o el movimiento de los nematodos se miden. Un agente con "actividad antihelmíntica o antihelmíntico" puede, por ejemplo, reducir el tiempo de supervivencia de los nematodos adultos en relación con los adultos estadificados de manera similar sin exponer, p. ej., aproximadamente un 20 %, 40 %, 60 %, 80 % o más. Como alternativa, un agente con "actividad antihelmíntica o antihelmíntico" también puede causar que los nematodos dejen de replicarse, regenerarse, y/o producir una progenie viable, p. ej., aproximadamente un 20 %, 40 %, 60 %, 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", como se emplea en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta diez átomos de carbono. Los grupos alquilo C1-10 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 la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo, significa un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena esté limitada a la misma, 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 la presente memoria para significar un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena esté limitada a la misma, en la que hay al menos un triple enlace entre dos de los átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo típicos incluyen etinilo, 1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo y 2-butinilo.

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

Los grupos alquiltio contienen azufre sustituido con uno de los grupos alquilo C1-10 mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos. También se incluyen los sulfóxidos y sulfonas de tales grupos alquiltio.

10 Los grupos amino incluyen -NH₂, -NHR₁₅ y -NR₁₅R₁₆, en el que R₁₅ y R₁₆ son grupos alquilo C1-10 o cicloalquilo, o R₁₅ y R₁₆ se combinan con N para formar una estructura de anillo, tal como una piperidina, o R₁₅ y R₁₆ se combinan con N y otro grupo para formar un anillo, tal como piperazina. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

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

15 Los grupos arilo comunes incluyen arilo C6-14, preferentemente 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.

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

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

El término "arilalquinilo" se usa en la presente memoria para significar cualquiera de los grupos alquinilo C2-10 mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo C6-14 mencionados anteriormente.

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

El término "arilalcoxi" se usa en la presente memoria para significar cualquiera de los grupos alcoxi C1-10 mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Ejemplos de grupos arilalcoxi incluyen benciloxi y fenetiloxi.

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

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

Los grupos aciloxi comunes son cualquier grupo acilo C1-6 (alcanoilo) unido a un grupo oxi(-O-), p. ej., formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi y hexanoiloxi.

40 El término heterociclo se usa en la presente memoria 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 el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, el nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, e incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno, y en el que el anillo heterocíclico puede sustituirse en un carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable.

Los grupos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados comunes incluyen grupos tetrahidrofurano, pirano, piperidino, piperazino, pirrolidino, imidazolidino, imidazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidino, morfolinilo, isocromanilo, cromanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tetraonilo y tetraonilo.

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

50 Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen tienilo (tiofenilo), benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo (furanilo), piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxanotienilo, pirrolilo, incluyendo sin limitación 2H-pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo (piridinilo), incluyendo 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, quinoxalino, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, 1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona, 7-aminoisocumarina, pirido[1,2- α]pirimidin-4-ona, pirazolo[1,5- α]pirimidinilo, incluyendo sin limitación, pirazolo[1,5- α]pirimidin-3-ilo, 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, bencimidazolilo, 2-oxindolilo y 2-oxobenzimidazolilo. Cuando el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno en un anillo, tal átomo de nitrógeno puede estar en forma de un N-óxido, p. ej., un N-óxido de piridilo, N-óxido de pirazinilo y N-óxido de pirimidinilo.

60 El término "heteroariloxi" se usa en la presente memoria para significar oxígeno sustituido con uno de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos heteroariloxi útiles

incluyen piridiloxi, piraziniloxi, pirroliloxi, pirazoliloxi, imidazoliloxi y tiofeniloxi.

El término "heteroarilalcoxi" se usa en la presente memoria para significar cualquiera de los grupos alcoxi C1-10 mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

5 Un potenciador de la permeación es generalmente un agente que facilita 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 ser producida en una forma concentrada que incluye una escasa cantidad de agua o nada.

10 La composición se puede diluir con agua o algún otro disolvente antes de su uso para el tratamiento de plantas, semillas, suelo o vertebrados.

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

15 **Descripción de los dibujos**

Figura 1: Se observa agallamiento en las plantas sin aplicaciones químicas (ensayo de otoño).

Figura 2: Se observa agallamiento típico en las plantas tratadas con 2 kg/4776 ha (ensayo de otoño).

Figura 3: Agallamiento típico en las plantas tratadas con 2 kg/4559 ha (ensayo de otoño).

20 Figura 4: Agallamiento típico en las plantas tratadas con 2 kg/ha del nematicida comercial oxamil (ensayo de otoño).

Figura 5: Se observa agallamiento en las plantas sin aplicaciones químicas (ensayo de verano).

Figura 6: Se observa agallamiento típico en las plantas tratadas con 4 kg/5823 ha (ensayo de verano).

Figura 7: Agallamiento típico en las plantas tratadas con 4 kg/5938 ha (ensayo de verano).

Descripción detallada

25 Se describen en la presente memoria ciertos compuestos, algunos de los cuales son análogos de oxazol con actividad potente de nematicidas de amplio espectro.

Se pueden suministrar compuestos nematicidas a plantas exógenamente, a través por ejemplo de aerosoles. Estos compuestos también pueden aplicarse como revestimiento de semillas. Los compuestos se pueden aplicar a plantas o al entorno de las plantas que necesitan el control de nematodos. Las composiciones se pueden aplicar, por ejemplo, por técnicas de rociado o goteo. Con aplicaciones de goteo, 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 a través de sistemas existentes de riego por goteo. Este procedimiento es particularmente aplicable a algodón, fresas, tomates, patatas, vegetales y plantas ornamentales. Alternativamente, se puede utilizar una aplicación de rociado en la que se aplica una cantidad suficiente de una composición nematicida de modo tal que se drene la zona de la raíz de las plantas. La técnica de rociado se puede utilizar para una variedad de cultivos y praderas de césped.

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

40 Se ha hallado de manera sorprendente que ciertos análogos de oxazol (p. ej., 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(tiofen-2-il)oxazol tienen potencias nematicidas comparables con los estándares de organofosfato y carbamato que muestran además una excelente selectividad para los nematodos en plantas y animales. De este modo, estos análogos proporcionarán compuestos útiles para el control de nematodos parásitos.

Los agentes nematicidas descritos en la presente memoria se pueden aplicar junto con otros agentes pesticidas. El segundo agente puede, por ejemplo, aplicarse simultánea o secuencialmente. Tales agentes pesticidas pueden incluir, por ejemplo, avermectinas para aplicaciones animales.

Las composiciones nematicidas antes mencionadas se pueden usar para tratar enfermedades o infestaciones causadas por nematodos de los siguientes géneros a modo de ejemplo no limitativos: *Anguina*, *Ditylenchus*, *Tylenchorhynchus*, *Pratylenchus*, *Radopholus*, *Hirschmanniella*, *Nacobbus*, *Hoplolaimus*, *Scutellonema*, *Rotylenchus*, *Helicotylenchus*, *Rotylenchulus*, *Belonolaimus*, *Heterodera*, otros nematodos del quiste, *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 son ilustrativos para la presente invención.

Ejemplos

5 **Ejemplo 1:** Ensayos de *M. incognita* de varios compuestos nematicidas en un ensayo miniaturizado de invernadero.

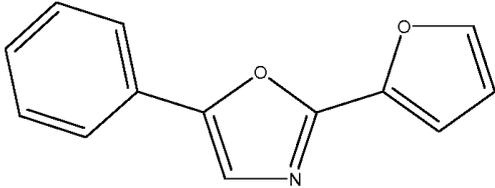
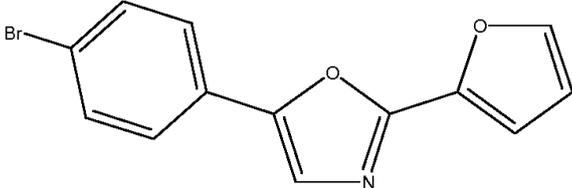
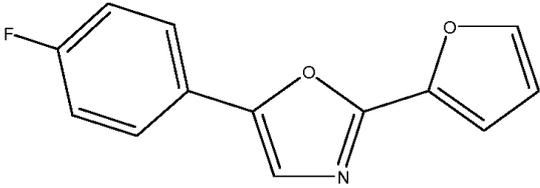
Visión de conjunto:

10 El compuesto de ensayo se disuelve en una solución de acetona y se añade a agua. Un plantón de pepino brotado se coloca en un vial con arena seca y se añade inmediatamente una solución química en agua. Veinticuatro horas más tarde se añaden huevos de *Meloidogyne incognita* a los viales y 10 a 12 días más tarde se evalúan las raíces para las agallas de nematodos.

Procedimiento:

15 Las semillas de pepino se germinan durante 3 días en papel absorbente húmedo. Los brotes aceptables deben tener de 3 a 4 cm de longitud con varias raíces laterales que acaban de emerger. Las soluciones madre de los agentes químicos se preparan en una mezcla de acetona y Triton X100 (412 mg en 500 ml) hasta una concentración final de 5 mg/ml. Se añade entonces la solución madre de agentes químicos a 10 ml de agua desionizada más Triton X100 al 0,015 % y se mezcló a fondo. Esto es suficiente para someter a ensayo cada condición por triplicado. Se añadieron diez ml de arena seca a cada vial. En este momento, se determina visualmente la solubilidad del agente químico y se registra tanto los ppt (precipitados grandes) como la turbiedad (precipitados finos). Las plántulas se plantaron inclinando el vial y colocando la plántula en la orientación correcta para que los cotiledones estén justo por encima de la arena y luego se inclinan hacia atrás para cubrir las radículas con arena. 3,3 ml de mezcla de agua/producto químico se añaden a cada vial y los viales se colocan en bandejas en bancos de luz fluorescente. Los viales se inocularon dos días después de la plantación mediante la adición de 500 huevos vermiformes de *M. incognita* a cada vial en 50 ul de agua desionizada o de manantial. Los viales se mantuvieron a continuación bajo lámparas fluorescentes a temperatura ambiente y se regaron según sea necesario con 1 ml de agua desionizada, por lo general dos veces durante la duración del ensayo. La recolección de las plantas de pepino se realiza 10 a 12 días después de la inoculación mediante el lavado de la arena de las raíces. Una puntuación del agallamiento y una puntuación de la fitotoxicidad visual se asignan utilizando las siguientes escalas: escala de puntuación de las agallas (agalla: % de masa de raíz con agallas): 0 = 0-5 %; 1 = 6-20 %; 2 = 21-50 %; y 3 = 51-100 %. Luego se calcula el promedio de la puntuación del agallamiento por triplicado: verde = 0,00-0,33 (sin agallas); amarillo = 0,67-1,33 (leve agallamiento); naranja = 1,67-2,33 (agallamiento moderado); rojo = 2,67-3,00 (agallamiento grave). También se asigna una escala de fitotoxicidad visual (Tox. vis, reducción visual en la masa de la raíz en comparación con el control.): rs1 = retraso leve; rs2 = retraso moderado; rs3 = retraso grave.

Tabla 1A: Potentes análogos de oxazol 2-tiofeno y 2-furano nematicidas que muestran ejemplos de sustituciones compatibles con una alta actividad

Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 8 ppm
5586		0,67
5587		0
5618		1,33
Oxamilo		0,67 (1 ppm)

- 5 Una variedad de sustituciones individuales sobre o en anillo aromático de seis miembros (p. ej., piridina o pirazina en lugar de fenilo) de los oxadiazoles y oxazoles de fenil-2-furano y fenil-2-tiofeno, son compatibles con una alta actividad nematocida. Los ejemplos de sustituciones individuales preferidos incluyen halógenos, CH₃, CF₃, OCF₃ y OCH₃ especialmente en la posición para (posición 4) del anillo de fenilo. El anillo de fenilo también puede ser sustituido múltiples veces de una manera compatible con una alta eficacia nematocida. El sistema de numeración del anillo se muestra a continuación.

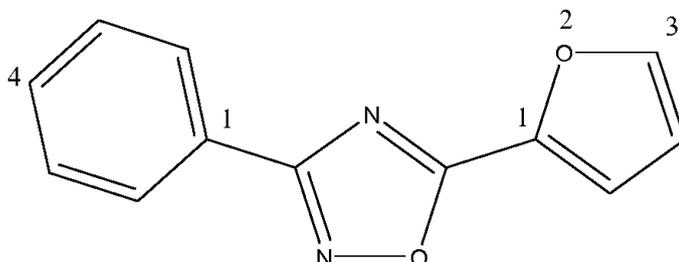
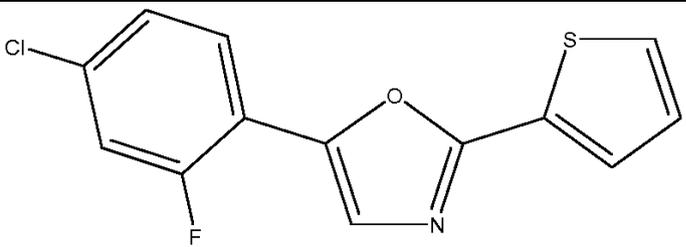
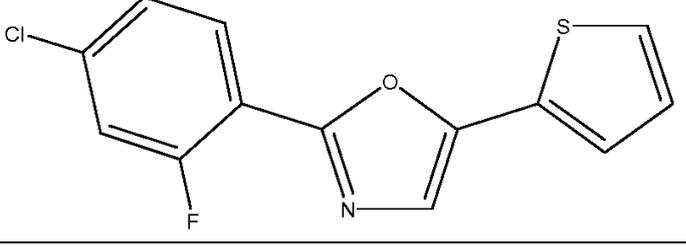
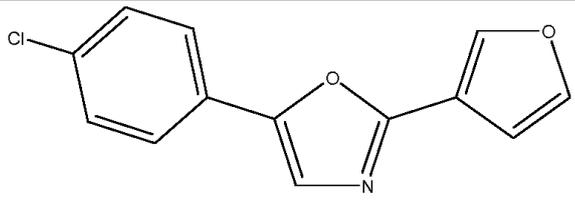


Tabla 1B: Ejemplos de análogos de oxazol nematocidas con potencia comparable a los estándares comerciales

Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 1 ppm*
5915		0,33 ^e
5970		1 ^e
Oxamilo		1 ^e
Fenamifos		0 ^e
*Los datos con las mismas letras se recogen del mismo ensayo		

- 10 Varios oxazoles 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 altamente tóxicos clasificados como productos químicos con toxicidad de Clase I por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos. También es destacable el hecho de que algunos análogos sustituidos múltiples veces sean especialmente nematocidas.

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

Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 1 ppm*
5887		1 ^b
Oxamilo		1,33 ^a , 1 ^b , 0,67 ^c
*Los datos con las mismas letras se recogen del mismo ensayo		

Los análogos de oxazol de la presente invención muestran una potenciación significativa en la potencia nematicida comparable a los pirazoles nematicidas o a los tiazoles nematicidas.

Ejemplo 2: Protocolos de ensayos generales en invernadero

Plantación y crecimiento de soja:

5 Las semillas de soja se plantan en 100 % de arena en macetas de plástico de 5,08 cm cuadrados. El tratamiento químico se realiza cuando la soja muestra el primer trifoliado que comienza a emerger en aproximadamente 10 a 12 días después de la plantación. Al menos cuatro horas después de la aplicación química, se aplican los huevos del nematodo del quiste de la soja (NQS) y 28 días después de la inoculación de los huevos, se recogió el ensayo.

Plantación y crecimiento de pepino

10 Las semillas de pepino se plantan en una mezcla de suelo arenoso en macetas de plástico de 5,08 cm cuadrados. Cuando los cotiledones se abren completamente y en cuanto la primera hoja comienza a emerger, normalmente 7 días después de la plantación, se aplica la sustancia química para el tratamiento de 7 días. Una semana después se aplica la sustancia química para el tratamiento de 0 días. Se usan plantas distintas para cada aplicación. Las plantas se encuentran ahora en general en la etapa de 1-2 hojas. Al menos cuatro horas después de la aplicación de la
15 sustancia química, las macetas se inoculan con huevos de nematodos del nudo de la raíz (NNR). Las plantas se clasifican para el agallamiento 14 días después de la inoculación de los huevos.

Formulación y aplicación química

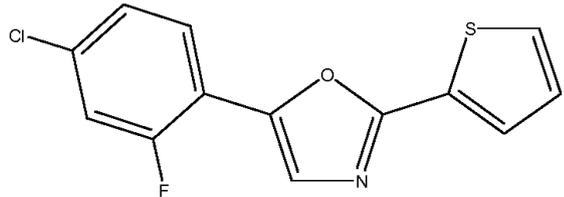
Un miligramo de sustancia química en cuatro macetas es igual a un kilogramo por hectárea de producto químico. Un ensayo convencional utiliza cuatro repeticiones. Para tasas superiores a 2 kg/ha, la cantidad deseada de producto químico se pesa en un vial de 30 ml (ejemplo: tasa de 8 kg/ha = 8 mg de producto químico en un vial de 30 ml). El
20 producto químico se disuelve en 2 ml de disolvente apropiado, generalmente acetona. Para tasas inferiores a 2 kg/ha, se pesan 2 miligramos de sustancia química en el vial y se disuelven en 2 ml de disolvente. La cantidad apropiada de producto químico concentrado se pipetea luego en un vial distinto de 30 ml y se añade 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
25 disuelto se lleva entonces hasta un total de 20 mililitros utilizando Triton X 100 al 0,05 % como solución tensioactiva.

Aplicación de la sustancia química y del nematodo

Las macetas que van a ser tratadas están húmedas pero no saturadas. Para cada una de las cuatro macetas, cinco mililitros de la solución química apropiada se pipetean a la superficie de los medios asegurándose de evitar el
30 contacto con la base de la planta. Inmediatamente después de la aplicación de la sustancia química, usando una boquilla nebulizadora, la superficie de la maceta se humedece lo suficiente como para saturar la maceta con agua de riego en la sustancia química. La aplicación de la sustancia química se lleva a cabo por la mañana.

Los huevos de nematodos, ya sea NQS o RRN, se añaden a agua destilada para crear una concentración de 1.000 huevos vermiformes por litro de agua. Al menos cuatro horas después del tratamiento químico, los huevos se aplican
35 a las macetas tratadas además de las plantas de control no tratadas. Se perfora en la superficie de la maceta un pequeño orificio de aproximadamente 1 cm de profundidad. Un mililitro de la suspensión de huevos de nematodos se pipetea en el orificio. Inmediatamente después, el orificio se cubre con cuidado. El riego de las plantas de ensayo se restringe a solamente agua, cuando sea necesario, para evitar el marchitamiento durante un periodo de 24 horas. Tras el riego restringido durante 24 horas, se efectúa un riego de subirrigación normal durante la duración del ensayo.

40 **Tabla 2A:** Ensayo con NQS en arena de invernadero en plantas de soja

Nombre	Análogo	2 kg*	1 kg*	0,5 kg*	0,25 kg*	0,1 kg*
5915					- - - 74 ^d	- - - 44 ^d
Fenamifos					26 ^d	5 ^d

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

Los oxazoles de la presente invención son nematocidas altamente eficaces contra los nematodos del quiste de la soja con potencias comparables a fenamifos que demuestran que esta área de la sustancia química tiene un amplio espectro nematocida.

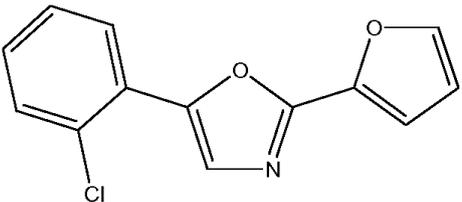
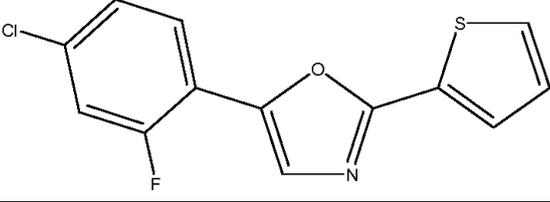
Ejemplo 3: Protocolos de ensayo de *C. elegans*

5 Varios compuestos se ensayaron para la actividad nematocida contra *C. elegans* usando ensayos de contacto en los pocillos. Los ensayos se realizaron como se describe a continuación. Los compuestos de ensayo se solubilizaron en DMSO a 10 mg/ml para crear soluciones madre 100X. Una serie de diluciones se creó mediante la dilución de la solución madre con DMSO. Para cada pocillo de ensayo se añaden 4 ul de la dilución apropiada a un pocillo de una placa de ensayo.

10 Una alícuota de 400 ul de cepa bacteriana (en tampón M9 con ampicilina y nistatina) se añade a cada pocillo de la placa de ensayo. Se añaden gusanos y la placa de ensayo se coloca en un agitador rotatorio y se mantiene a 20 °C. Los gusanos se examinaron y se puntuaron a las 4 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas.

15 Se utilizaron en el ensayo gusanos L1 y gusanos L4. Los gusanos L1 se preparan sembrando huevos en una placa sin una capa de alimentación bacteriana. Los huevos eclosionaron y se detuvieron en la etapa L1. A continuación se utiliza esta población de la etapa L1 para crear una reserva para los experimentos. Para crear una reserva de la etapa L4 se toma 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 alimentación bacteriana. Se añade una alícuota de 25 ul de gusanos a cada pocillo del ensayo.

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*
5828		1,6	1,6	1,6	no	no	no
5915		0,4	0,4	0,4	ND	ND	ND
*CE50 en partes por millón del 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.							

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

25 **Ejemplo 4:** Protocolos de ensayo avanzados en invernadero

Ensayo de incorporación antes de la plantación (PPI)

30 El ensayo PPI examina el efecto de la pre-incorporación 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 resultar en la unión más importante con el suelo. Los compuestos también se envejecen durante periodos más largos que pueden conducir a una degradación biótica y abiótica más extensa que limita aún más la actividad.

35 El suelo se trató químicamente (mezcla de suelo arenoso) durante todos los días de tratamiento (por ejemplo, 7 días, 14 días, 21 días), los tratamientos se aplicaron en sus macetas adecuadas. En el mismo día, se siembran las macetas de tratamiento del 7 día. Una semana después, se aplican los huevos y 14 días después de la aplicación de los huevos se recogió el ensayo. Los tratamientos de 14 días se plantan 7 días después de la primera plantación. La

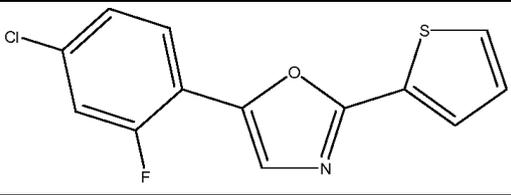
5 plantación de 14 días y la inoculación de 7 días se producen en el mismo día. Una semana más tarde, los tratamientos de 14 días se inoculan con huevos. Estos se recogen 14 días después de la inoculación. Los tratamientos de 21 días se plantan 14 días después de la primera plantación. La inoculación de 14 días y la plantación de 21 días se realizan en el mismo día. Una semana más tarde, las plantas de 21 días se inoculan con huevos. El tratamiento de 7 días se recoge el mismo día que la inoculación de 21 días. Catorce días después de la inoculación se recogen las plantas de 21 días.

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

10 Para cada compuesto se preparó una reserva usando 4 mg de material en 4 ml de acetona. El suelo se mezcla mediante la colocación de 80 ml de suelo de campo y 320 ml de arena en una bolsa de plástico y mezclando bien. La formulación para tratamiento se realiza mediante la adición de 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 se aumenta este con 10 ml en X100 al 0,05 %. El suelo se trata a continuación mediante la adición de 10 ml completos a 400 ml de la mezcla en la bolsa. El suelo tratado se mezcla inmediatamente bien en la bolsa sellada para distribuir el compuesto de manera uniforme. Aproximadamente se utilizan 95 ml para rellenar cada maceta de 5,08 cm cuadrados hasta la parte superior con algo de compresión y aplanamiento 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.

15 El ensayo PPI simula tasas de 8, 4 y 2 kg/ha incorporadas en una profundidad de 15 cm en el campo y son equivalentes a las tasas de aplicación por rociado de 2, 1 y 0,5 kg/ha en el ensayo de invernadero con pepino en macetas normalizadas de 5,08 cm.

20 **Tabla 4:** Los estudios de catorce días antes de la plantación incorporaron nematodos del nudo de la raíz en plantas de pepino

Nombre	Análogo	tasa de 8 kg/ha*	tasa de 4 kg/ha*
5915		99 ^b	70 ^b
Fenamifos		99	84

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

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

25 Los estudios anteriores han demostrado que la inducción de la caspasa-3 proteasa pro-apoptótica mediante la escisión de sustratos fluorógenos específicos es un procedimiento fiable para medir la inducción de la apoptosis, y se han identificado determinados oxadiazoles de tiofeno y furano sustituidos con cloro y bromo después de la identificación sistemática de alto rendimiento para la inducción de la caspasa-3 en células de mamíferos (Zhang HZ, Kasibhatla S, Kuemmerle J, Kernitzer 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).

30 Para evaluar si las clases de compuestos de la presente invención son capaces de inducir la apoptosis, se determinó la actividad de la caspasa-3 tras la exposición del compuesto en células H4IIE derivadas de hepatoma de rata usando un sustrato de caspasa (DEVD, Asp-Glu-Val-Asp) marcado con una molécula fluorescente, 7-amino-4-metilcumarina (AMC). La caspasa 3 escinde el tetrapéptido entre D y AMC, liberando así el AMC verde fluorógeno. Tras la exposición del artículo del ensayo a las células en placas de 96 pocillos, se aspiró el medio de las placas y se añadió TFS a cada pocillo. Las placas se almacenaron a -80 °C para lisar las células y se almacenaron las muestras hasta un análisis posterior. En el día del análisis, las placas se retiraron del congelador y se descongelaron. Se añadió tampón caspasa con sustrato fluorescente a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante una hora. La liberación de AMC se midió en un espectrofluorómetro a una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Los valores se expresan en unidades

fluorescentes relativas (UFR). A diferencia del paclitaxel, camptotecina y estaurosporina, que se notificaron capaces de inducir la apoptosis en una variedad de estirpes celulares en dosis de 1 μM o por debajo de las dosis de 1 μM dosis, no se observa inducción de la caspasa-3 para DC5915 a concentraciones de hasta 300 μM en este sistema.

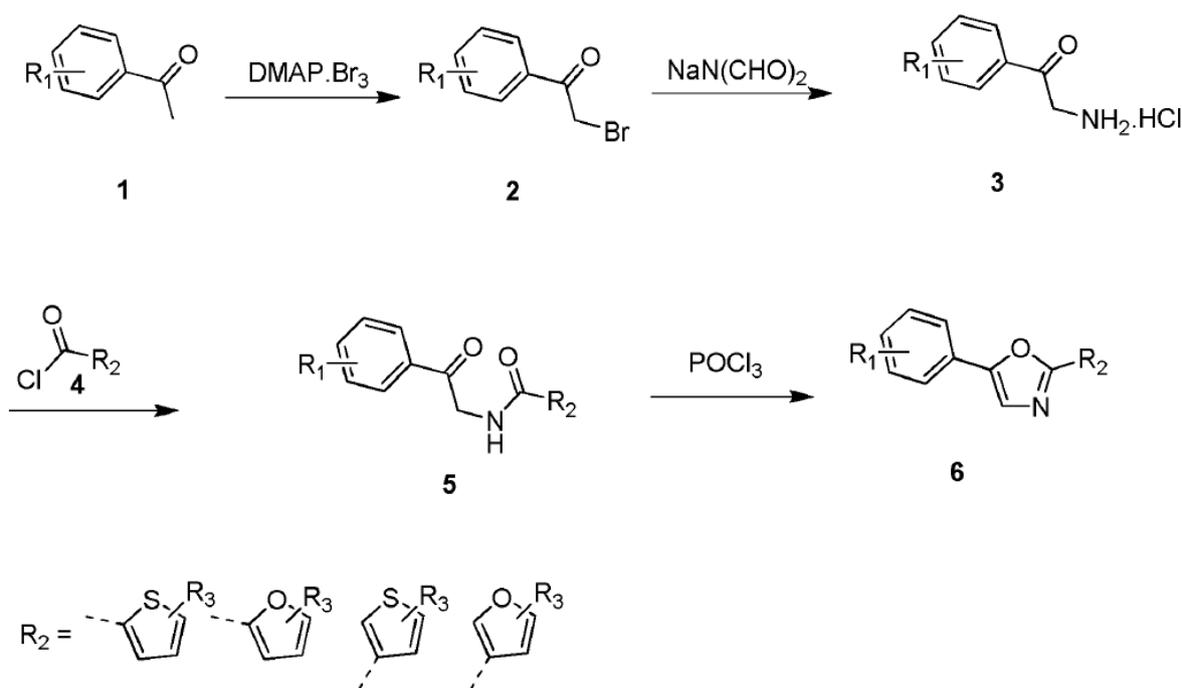
5 Para confirmar que estos compuestos no afectan a los nematodos mediante la inducción de la apoptosis, se evaluaron los mutantes de *Caenorhabditis elegans* defectuosos en la vía apoptótica, los mutantes *ced-3* (n717) y *ced-4*(N1162) (Ellis HM, Horvitz HR. *Genetic control of programmed cell death in the nematode C. elegans*. 1986 Cell 44:817-829), para la susceptibilidad a 10 $\mu\text{g/ml}$ de DC5823 en placas de agar NGM. No se observaron diferencias fenotípicas en 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.

10 Estos datos indican que las estructuras reivindicadas no afectan a la apoptosis en células de mamífero o nematodos.

Ejemplo 6: Descripción de la síntesis de los compuestos de la Fórmula I a II.

15 Los compuestos de la presente invención de las Fórmulas I a II se pueden preparar usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Específicamente, los compuestos de la presente invención con Fórmulas Ia y Ib se pueden preparar como se ilustra por la reacción a modo de ejemplo en el Esquema 1. Los aminocetonas alfa **3** se preparan a partir de las acetofenonas **1** en un procedimiento de dos etapas que implica la bromación con tribromuro 4-(dimetilamino)piridina y la posterior aminación del producto intermedio de bromuro **2** con diformilamida de sodio. La aminocetona **3** se hace reaccionar con un cloruro de acilo **4** apropiado para producir la acilaminocetona **5**. Una ciclación del precursor lineal **5** al análogo de 2,5-disustituido-1,3-oxazol **6** se logra con fosporousoxicloruro en DMF con buenos rendimientos.

Esquema 1: Esquema sintético correspondiente a los compuestos de la Fórmula Ia y Ib

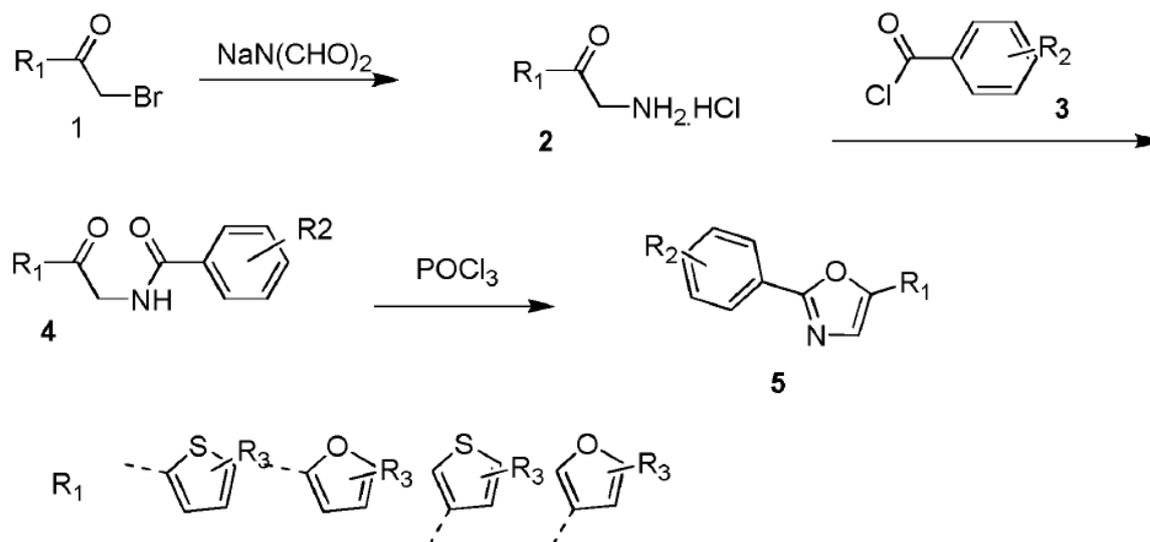


20

Específicamente, los compuestos de la presente invención con las Fórmulas IIa y IIb se pueden preparar como se ilustra por la reacción a modo de ejemplo en el Esquema 2. La alfa aminocetona **2** se prepara a partir del precursor de bromuro **1** por aminación con diformilamida de sodio y después se hace reaccionar con cloruro de acilo **3** para dar la acilaminocetona **4**. Una ciclación del precursor lineal **4** en el análogo de 2,5-disustituido-1,3-oxazol **5** se logra con fosporousoxicloruro en DMF con buenos rendimientos.

25

Esquema 2: Esquema sintético correspondiente a los compuestos de la Fórmula IIa y IIb



Específicamente, los compuestos de la presente invención con las Fórmulas IIIa y IIIb se pueden preparar como se ilustra por la reacción a modo de ejemplo en el Esquema 3. La benzohidracida **1** se hace reaccionar con el cloruro de acilo **2** en cloroformo en presencia de trietilamina (TEA) a temperatura ambiente para dar acil benzohidracida **3**. Una ciclación del diacilhidracina **3** con el compuesto de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol **4** se logra con fosporouscloruro (POCl_3) en DMF.

Ejemplo de fórmula Ia: 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(tiofen-2-il)oxazol:

Una mezcla de 4'-cloro-2'-fluoroacetofenona (17,5 g, 100 mmol), tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina (40,0 g, 110 mmol) y ácido acético (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua (150 ml) y después de agitar durante 30 min el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el producto intermedio deseado como un sólido blanco (24 g, 95 %).

A una solución del compuesto de bromuro (24 g, 90 mmol) en acetonitrilo (300 ml) se añadió diformilamida de sodio (9,0 g, 95 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió a ta durante una noche. La mezcla se filtró para eliminar NaBr . El filtrado se concentró para dar el producto intermedio de diformilamida como un aceite marrón, 23,6 g. Se añadieron EtOH (300 ml) y HCl al 30 % (90 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, tiempo durante el cual el producto se cristalizó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con diclorometano, y se secó hasta un peso constante para dar el hidrocloreto de aminocetona deseado como un sólido blanco (6,3 g, 31 %) que fue demandado como tal en la siguiente etapa.

Se realizó la síntesis de acilamino cetona como se describe en la literatura (*J. Med. Chem.* 1986, 29, 333-341). Una suspensión de hidrocloreto de 2-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanona (6,3 g, 28 mmol) en agua (50 ml) y EtOAc (100 ml) se enfrió en un baño de hielo. NaHCO_3 (11,9 g, 140 mmol) se añadió en porciones, seguido de cloruro de 2-tiofeno carbonilo (4,25 g, 29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío para dar acilamino cetona **5** como un sólido amarillo (7,7 g, 92 %). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar el producto crudo, 7,8 g, que se purificó por cristalización a partir de EtOH (25 ml). Rendimiento 5,0 g (69 %) de sólido amarillo.

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClFNO}_2$; PM 279,72

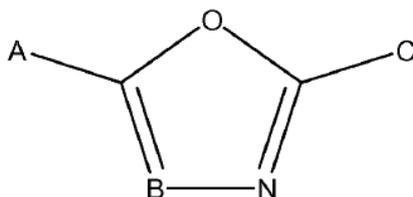
HPLC-ESMS: $t_R = 6,04$ min; m/z: 279,9 (M+H); pureza por HPLC 98,0 % (216 nm); 99 % (250 nm) $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,74-7,85 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H)

Ejemplo de fórmula Ila: 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)oxazol.

- 5 Una mezcla de 2-(2-bromoacetil)tiofeno (2,05 g, 10 mmol), sodio diformil amida (1,05 g, 11 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró para eliminar NaBr. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón, 2,0 g. Se añadió 930 ml de EtOH seguido por HCl concentrado (30 %, 10 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La concentración al vacío dio un sólido pegajoso, 2,1 g. El clorhidrato de aminocetona resultante fue contaminado por una determinada cantidad de NH₄Cl (basado en espectros de ¹H-RMN) y se usó como tal en la siguiente etapa.
- 10 Una mezcla de amina cruda.HCl en EtOAc (40 ml) y agua (20 ml) se agitó vigorosamente y se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió NaHCO₃ (8,3 g, 100 mmol), seguido de cloruro de 4-cloro-2-fluorobenzoilo (1,9 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Las capas se separaron. La capa de agua se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron en un sólido de color pardo, 2,0 g. El producto crudo resultante fue una mezcla de acilaminocetona deseada y 4-cloro-2-fluorobenzamida (formado por reacción de cloruro de amonio presente en el compuesto de acilaminocetona deseada con el cloruro de acilo).
- 15 El producto intermedio de acilaminocetona se disolvió en DMF (25 ml) y, a continuación se añadió POCl₃ (2,3 g, 15 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2,5 días. Se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3x30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un sólido/aceite de color marrón, 1,7 g. Una cromatografía en columna (Hep/EtOAc 2/1) dio 1,0 g de un sólido que aún no era puro. La cristalización de MeOH (5 ml) dio 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)oxazol puro (0,6 g, 22 %) con una pureza por HPLC > 99,0 % (215 y 254 nm).
- 20 Fórmula molecular: C₁₃H₇ClFNO₂, PM 279,72; LC-MS: t_R = 9,46 min m/z: 279,9 (M+H). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,98-8,08 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 5H), 7,8-7,14 (m, 1H).

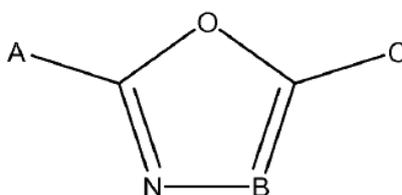
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de control de nematodos parásitos de las plantas, comprendiendo el procedimiento la administración a una planta, una semilla o un suelo de una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o una sal del mismo.



Fórmula I

5



Fórmula II

en la que,

A es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;

10

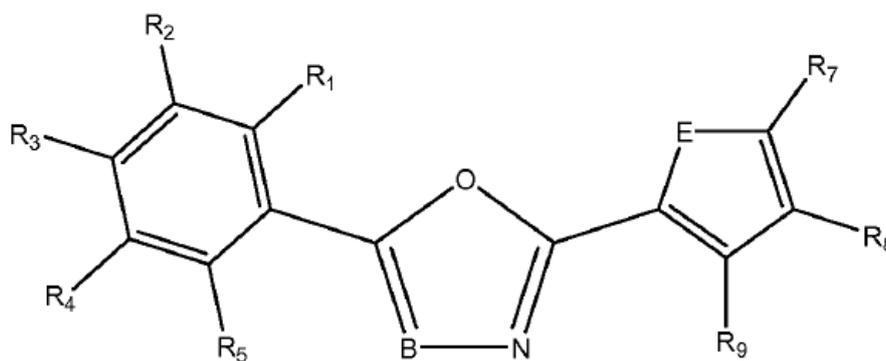
B es C(H) o C(CH₃); y

C es furanilo que puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH₃ y OCF₃.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que B es C(H).

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende un compuesto de Fórmula Ia o una sal del mismo,

15



Fórmula Ia

en la que,

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;

20

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br y CF₃;

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

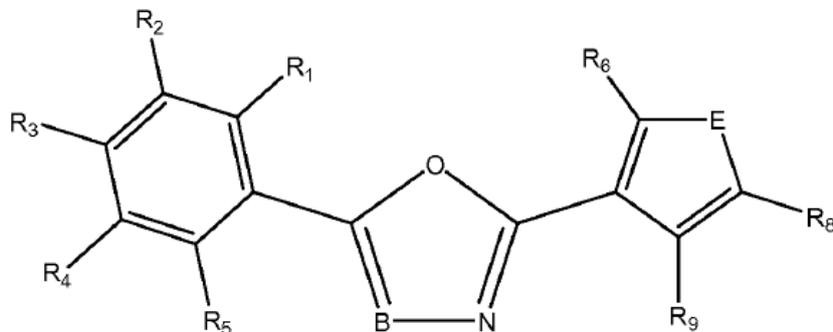
R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor;

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, CH₃ y OCF₃;

B es C(H) o C(CH₃); y

E es O.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende un compuesto de Fórmula Ib o una sal del mismo



Fórmula Ib

5 en la que,

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br y CF₃;

10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN y C(H)O;

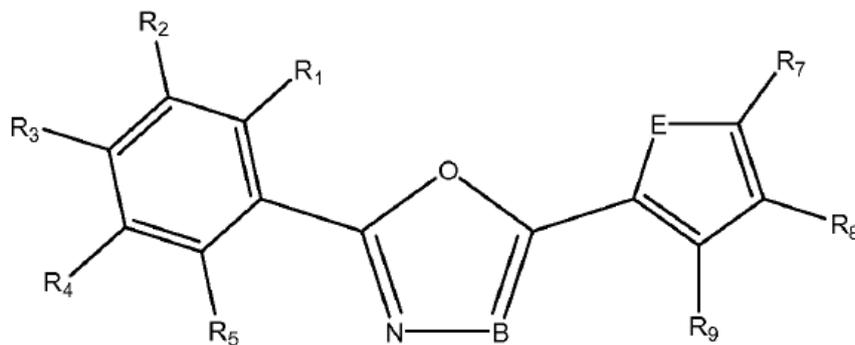
R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor;

R₆ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, CH₃ y OCF₃;

B es C(H) o C(CH₃); y

E es O.

15 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende un compuesto de Fórmula IIa o una sal del mismo



Fórmula IIa

en la que,

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃;

20 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br y CF₃;

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

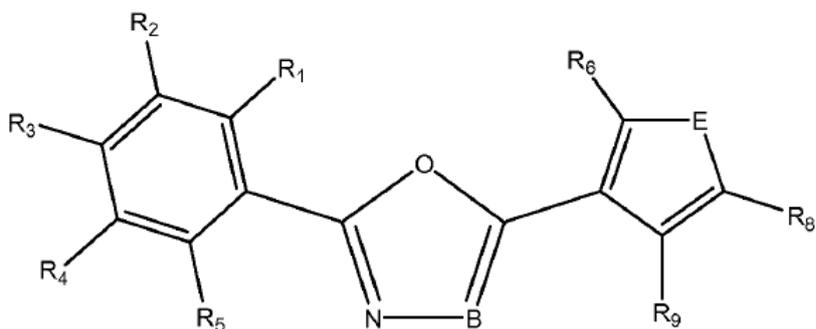
R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y F;

R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, CH₃ y OCF₃;

25 B es C(H) o C(CH₃); y

E es O.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende un compuesto de Fórmula IIb o una sal del mismo,



Fórmula IIb

en la que,

R_1 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 y OCF_3 ;

R_2 y R_4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br y CF_3 ;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN y C(H)O ;

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor;

R_6 y R_9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, CH_3 y OCF_3 ;

B es C(H) o C(CH_3); y

E es O.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

(i) la composición comprende un tensioactivo; y/o

(ii) la composición comprende un co-disolvente; y/o

(iii) la composición incluye uno o más de un insecticida, un fungicida, un herbicida u otro pesticida.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la composición comprende un insecticida, un fungicida, un herbicida o un pesticida seleccionado entre el grupo que consiste en avermectina, ivermectina, milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamilo, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzeno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefenoxam, fosetil-al, siltiofam, fludioxonil, miclobutanil, azoxistrobina, clorotalonil, propiconazol, tebuconazol, piraclostrobina, trifloxisulfurona, glifosato y halosulfurona.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el nematodo parásito de las plantas se selecciona entre el grupo que consiste en *Globodera pallida*, *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum* y *B. malayi*, o en el que el nematodo parásito de las plantas es un nematodo de uno de los siguientes géneros: *Pratylenchus*, *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Rotylenchulus*, *Hoplolaimus*, *Belonolaimus*, *Longidorus*, *Paratrichodorus*, *Ditylenchus*, *Xiphinema*, *Helicotylenchus*, *Radopholus*, *Hirschmanniella*, *Tylenchorhynchus* y *Trichodorus*.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición se administra a una semilla.

11. Una semilla que tiene un recubrimiento nematicida que comprende un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-(4-fluorofenil)-2-(furan-2-il)oxazol;

5-(4-clorofenil)-2-(furan-3-il)oxazol;

5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(tien-2-il)oxazol; y

2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(tien-2-il)oxazol.

13. Una composición nematicida que comprende un compuesto de la reivindicación 12 o una sal del mismo a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nematodo parásito de las plantas.

14. Una semilla que tiene un revestimiento nematicida que comprende un compuesto de la reivindicación 12.

15. Un procedimiento de control de nematodos parásitos de las plantas, comprendiendo el método la administración a una planta, una semilla o un suelo de una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 12.

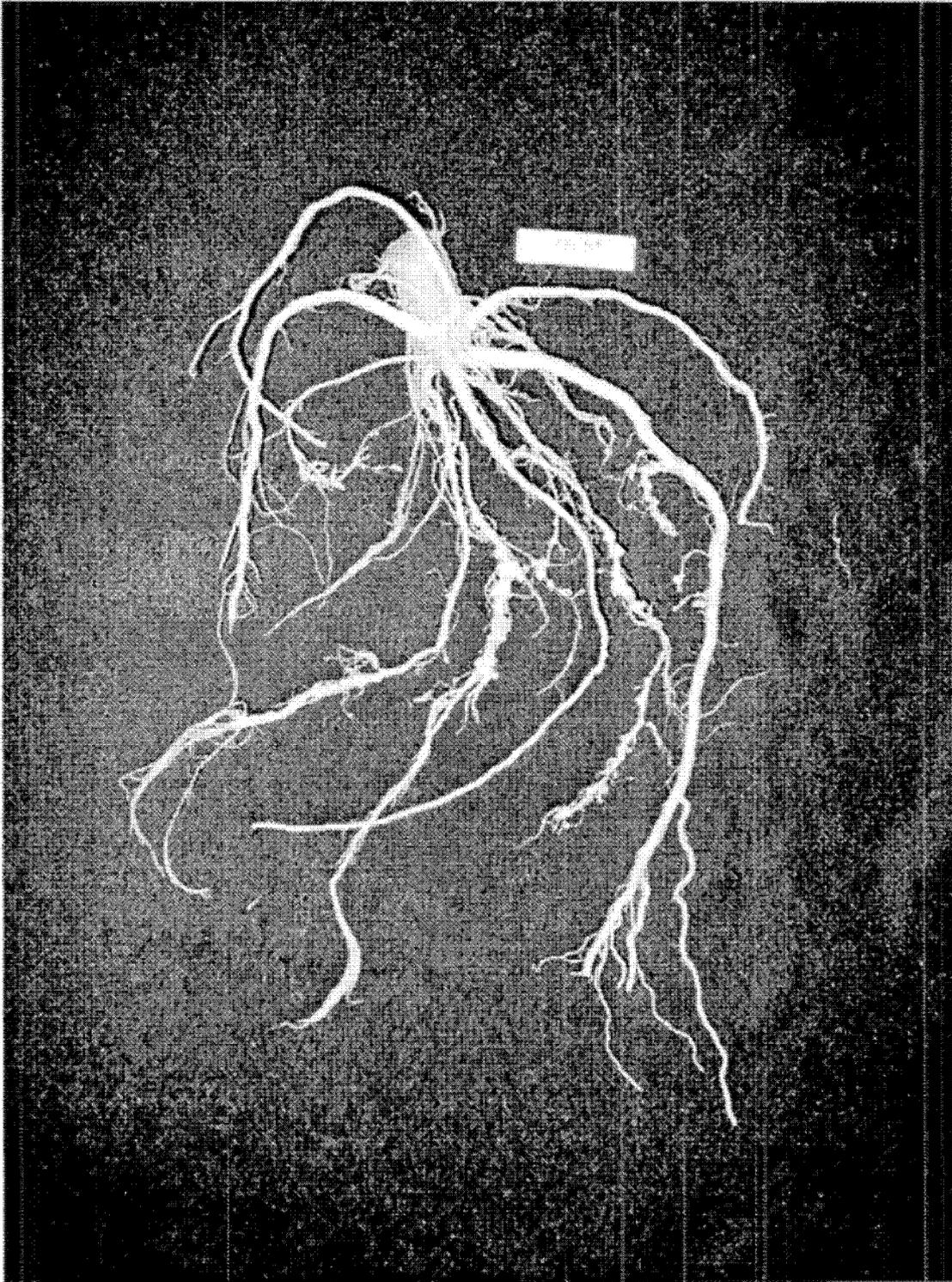


Figura 1: Raíces de plantas no tratadas (Ensayo de otoño)

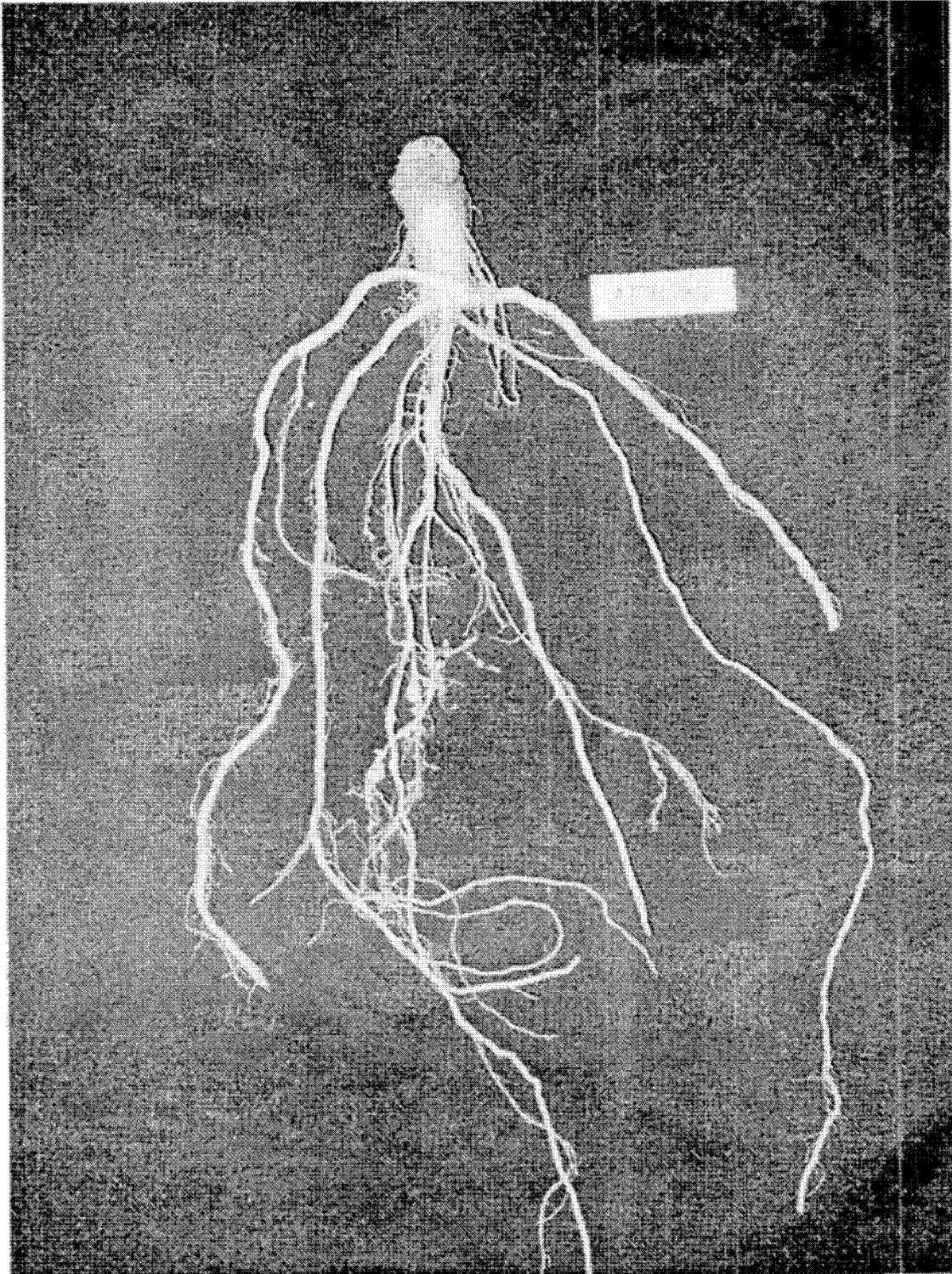


Figura 2: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ha de pa 4776 (Ensayo de otoño)

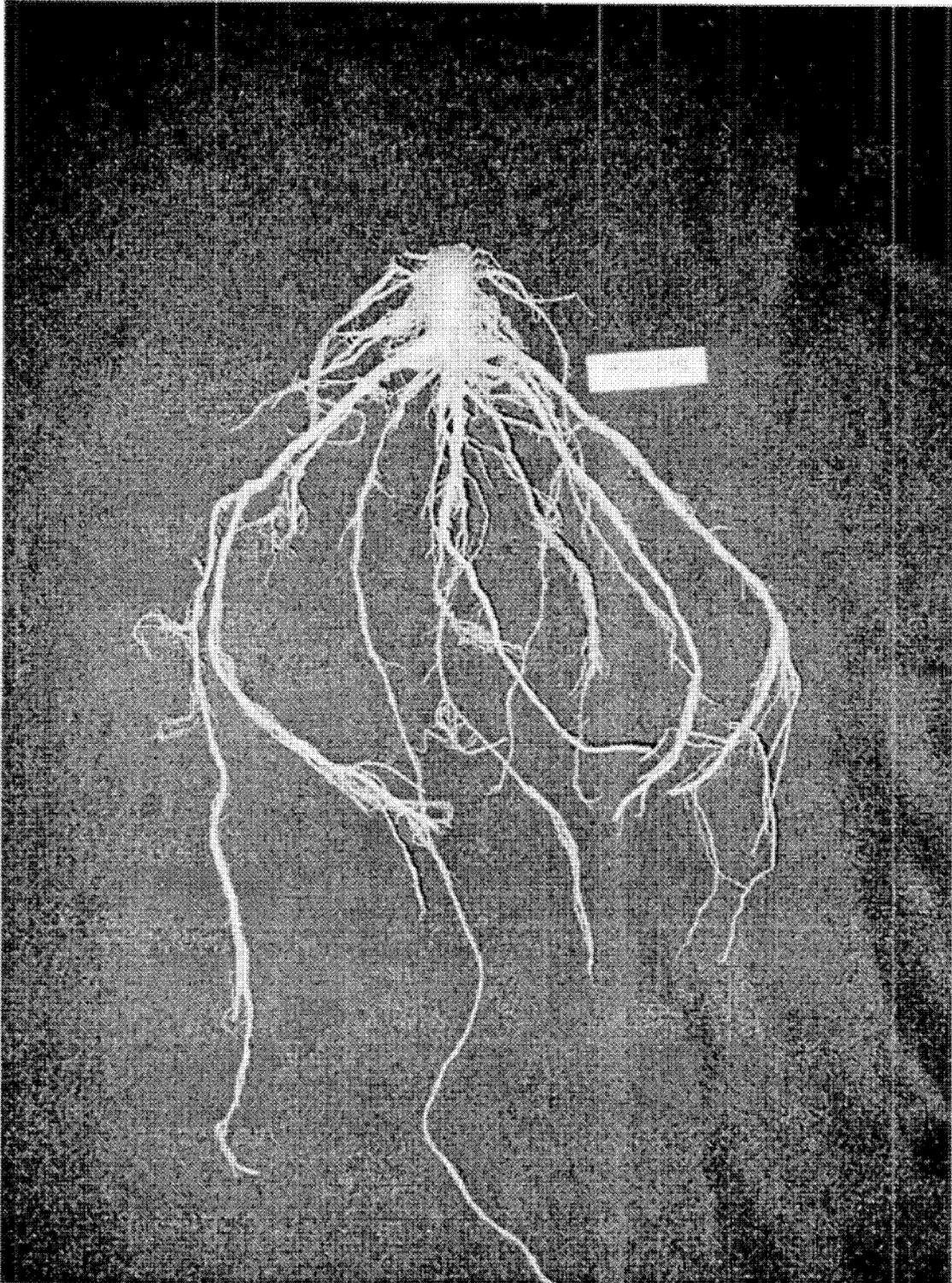


Figura 3: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ ha de pa 4559 (Ensayo de otoño)

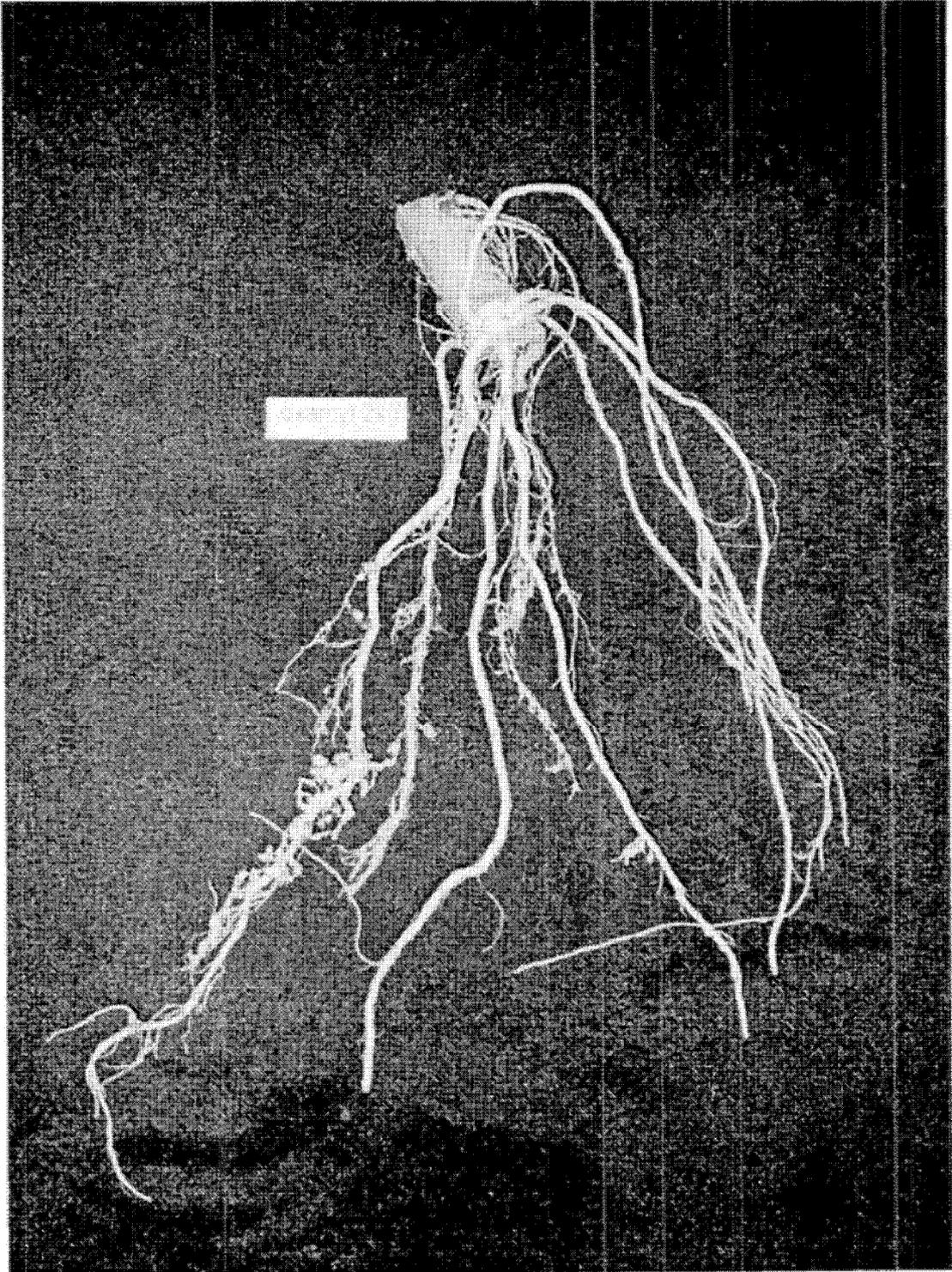


Figura 4: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ha de pa oxamil
(Ensayo de otoño)



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



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

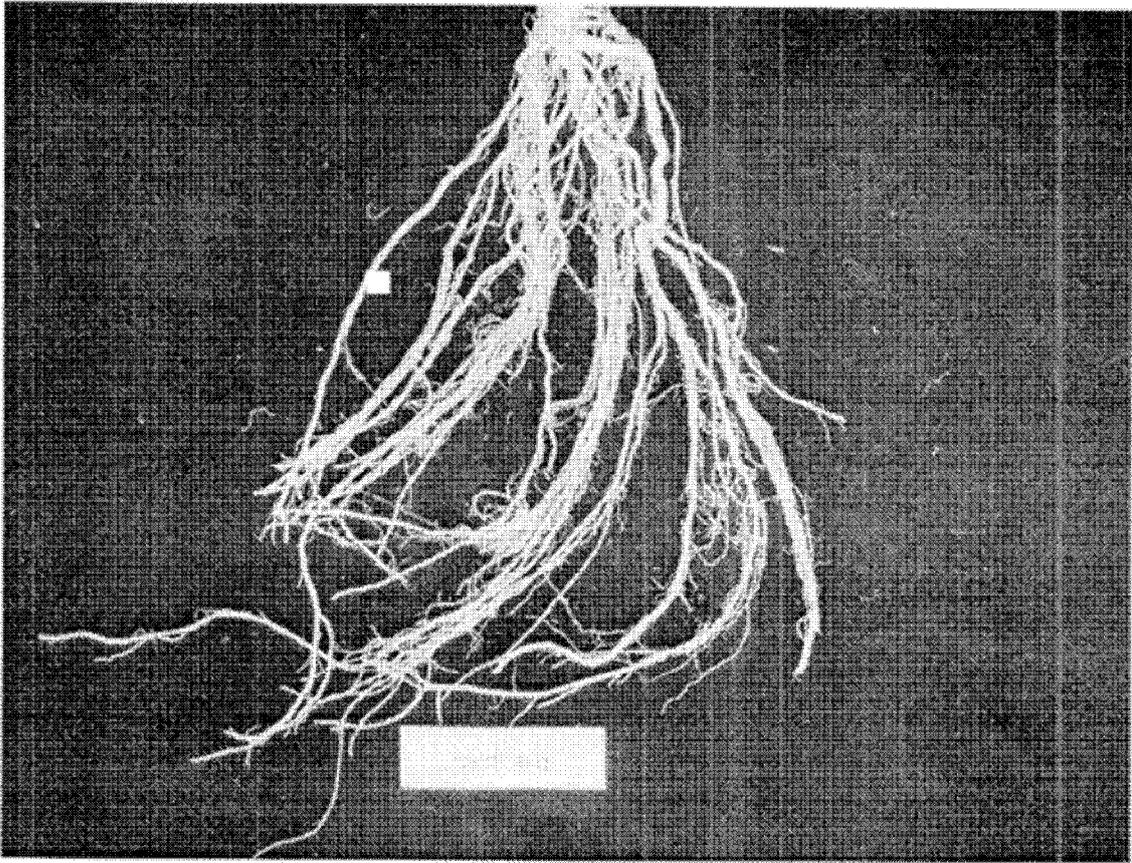


Figura 7: Raíces de plantas tratadas con 4 kg/ha pa 5938
(Ensayo de verano)