

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 534**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**A01N 25/00** (2006.01)

**A01N 43/82** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2008 E 15164912 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2947080**

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 655 534 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).

10 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.

15 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).

20 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.

25 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.

5 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.

10 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.

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.

30 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).

35 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.

40 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 anemia, diarrea, deshidratación, pérdida de apetito o muerte.

45 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

anquilostomiásicas 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, 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.

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 además que 1,2,4 oxadiazoles son sustituidos con un residuo de piridina y se dice que son útiles para el control de nematodos y para tratar semillas. La presente invención desvela otros oxadiazoles 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 oxadiazoles. Es importante destacar que, estos compuestos son ampliamente activos contra los nematodos pero seguros frente a organismos no objetivo.

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.

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.

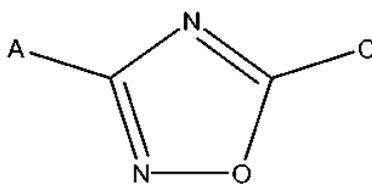
Se desvelan algunos compuestos oxadiazoles que tienen anillos de furano o tiofeno sustituidos, pero no anillos de furano o tiofeno no sustituidos como inductores de la apoptosis y son útiles como agentes quimioterapéuticos contra ciertos tipos de cáncer (Zhang y col. 2005 *J Med Chem.* 48(16):5215-23). 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.

#### 40 **Sumario**

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.

En la presente memoria se describen semillas que comprenden una composición nematicida, comprendiendo dicha composición compuestos de Fórmula (IV) o una sal del mismo



Fórmula IV

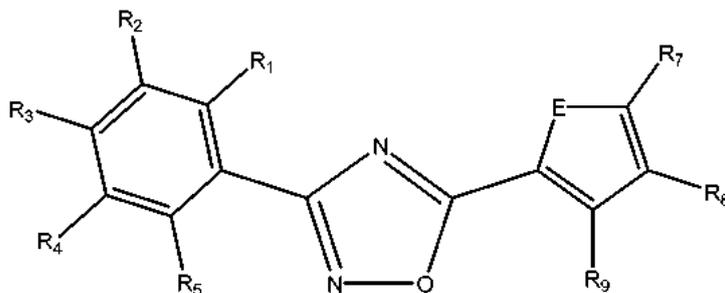
50 en la que,

A es fenilo, pirazilo oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN, C(H)O; y

5 C es tienilo, furanilo oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: flúor, cloro, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>.

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

Asimismo se desvelan semillas, en el que los compuestos tienen la Fórmula IV o una sal del mismo,



Fórmula IVa

10 en la que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno;

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

R<sub>3</sub> se selecciona 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>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor

R<sub>9</sub> se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>;

E es O o S.

En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula IVa: R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o

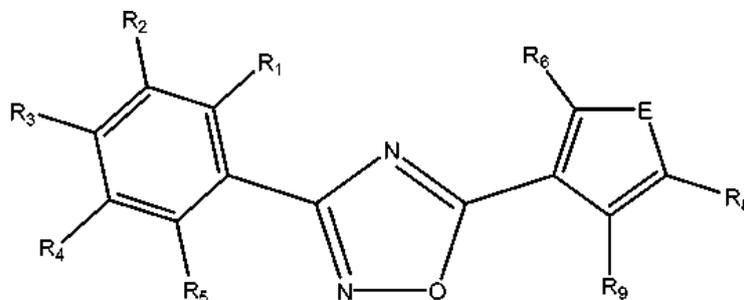
20 bromo, y E es O; R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, y E es O y R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno;

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo. E es S, y R<sub>9</sub> es hidrógeno o flúor;

25 R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, y E es O, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, E es S y R<sub>9</sub> es hidrógeno o flúor y R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se

seleccionan independientemente entre hidrógeno y Cl, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, E es O, y R<sub>9</sub> es flúor.

Asimismo se desvelan semillas, en el que los compuestos tienen la Fórmula IVb o una sal del mismo,



Fórmula IVb

30

en la que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno;

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, y CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona 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>8</sub> se selecciona entre hidrógeno y flúor;  
 R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>; y  
 E es O o S.

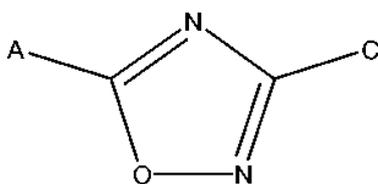
5

En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula IVb: R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, y E es O; R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, E es S y R<sub>9</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, y E es O, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, E es S y R<sub>9</sub> es hidrógeno o flúor y R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y Cl, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, E es O, y R<sub>9</sub> es flúor..

10

15

Se desvelan en la presente memoria semillas que comprenden una composición nematocida, comprendiendo dicha composición compuestos de Fórmula (V) o una sal de los mismos



Fórmula V

en la que,

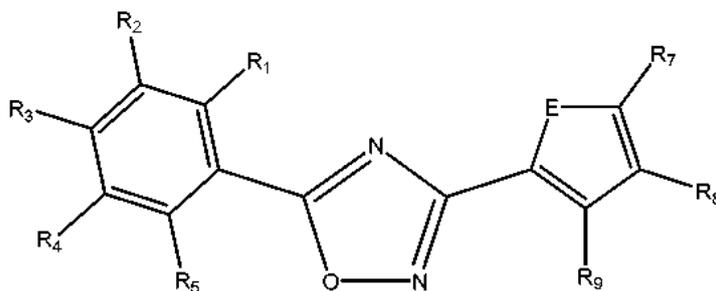
20

A es fenilo, pirazilo oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN, C(H)O; y  
 C es tienilo, furanilo, oxazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: flúor, cloro, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>.

25

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

Asimismo se desvelan semillas, en el que los compuestos tienen la Fórmula Va o una sal de los mismos,



Fórmula Va

en la que,

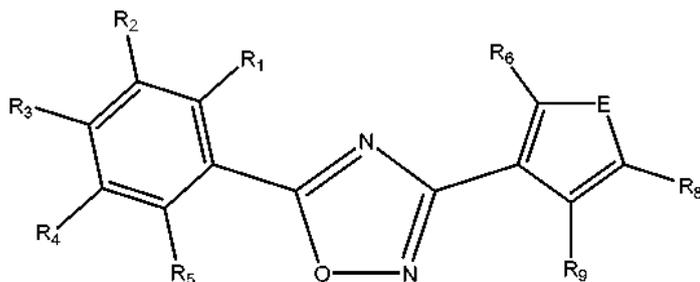
30

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno;  
 R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona 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> y R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno y flúor;  
 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y  
 E es O o S.

35

En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula Va: R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, E es S; y R<sub>9</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, E es O, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, E es S y R<sub>9</sub> es hidrógeno o flúor y R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y Cl, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, E es O, y R<sub>9</sub> es flúor..

Asimismo se desvelan semillas, en el que los compuestos tienen la Fórmula Vb o una sal de los mismos,



Fórmula Vb

10

en la que,

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente 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 entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona 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>8</sub> se selecciona entre hidrógeno y flúor;  
 R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y  
 E es O o S.

15

En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula Vb: R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> es flúor, cloro y bromo, y E es O; R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, E es S; y R<sub>9</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, E es O, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y CH<sub>3</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, ambos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>3</sub> es cloro o bromo, E es S y R<sub>9</sub> es hidrógeno o flúor y R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y Cl, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, E es O, y R<sub>9</sub> es flúor.

20

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 IV, IVa, IVb, V, Va y Vb sin las condiciones.

30

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 IV, IVa, IVb, V, Va, y Vb con las condiciones.

También se describe una composición nematicida que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va y Vb sin las condiciones a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nematodo parásito.

35

También se describe una composición nematicida que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va y Vb con las condiciones a una concentración suficiente para reducir la viabilidad de un nematodo parásito.

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 soyo de metilo/lactato de etilo (p. ej., Stepisol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alkilpirrolidonas (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

40

45

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, entre otros, 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 nematocida que comprende: análogos de oxadiazol o mezclas de análogos seleccionados entre el grupo que consiste en los compuestos 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2,4-difluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(tiofen-2-il)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2,4-diclorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromo-2-clorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(3-metilfuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol.

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 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-alkilpirrolidonas (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), tales 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, entre otros, 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 nematocida que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria en cualquiera de las composiciones nematocidas descritas en la presente memoria.

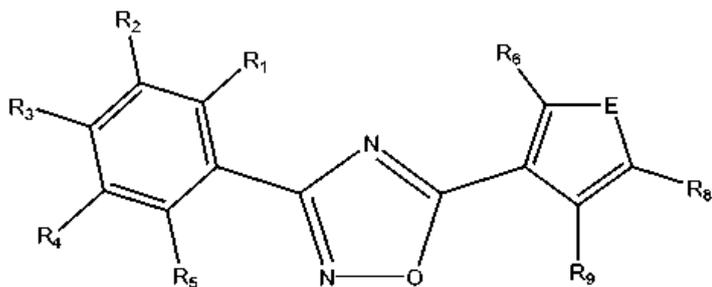
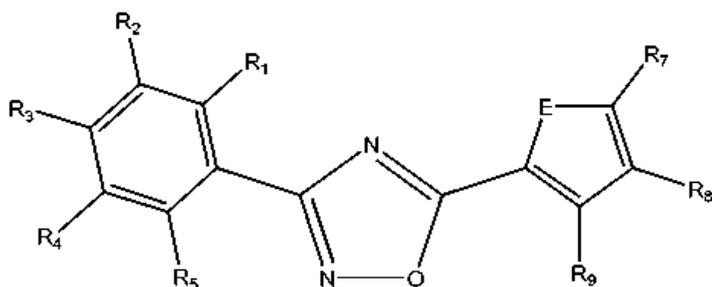
En algunos casos, los nematodos infectan plantas y la composición nematocida se aplica al suelo o a las plantas. En algunos casos, la composición nematocida se aplica al suelo antes de plantar. En algunos casos, la composición nematocida se aplica al suelo después de la plantación. En algunos casos,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

En 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 IV, IVa, IVb, V, Va y Vb. 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 IV, IVa, IVb, V, Va o Vb.

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 nematocida que comprende:

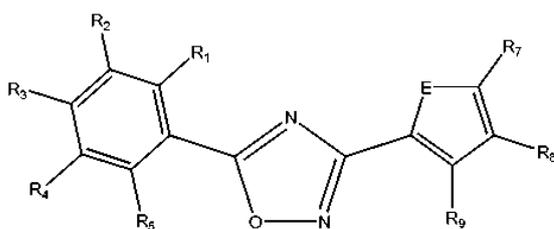
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos que tienen cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria, por ejemplo una de las siguientes fórmulas:



Fórmulas:

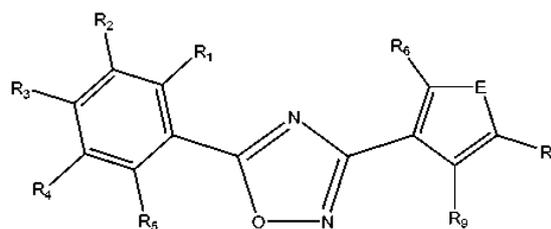
IVa

IVb



Fórmulas:

Va



Vb

en las que,

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>,  
 R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>  
 R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN, CO  
 R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno y flúor  
 R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>  
 B es C(H), C(CH<sub>3</sub>)  
 E es O o S.

En algunos casos, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no son H.

- 15 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., Stepsol), 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, entre otros, 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 vertebrados, plantas, semillas o suelo de una composición nematocida que comprende una cantidad eficaz de: (a) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-fluorofenil)-5-

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

También se presenta un método de control de nematodos no deseados que comprende la administración a vertebrados de una composición nematocida que comprende una cantidad eficaz de (a) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en 5-(isoxazol-5-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol, 2-fenil-5-p-tolil-1,3,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-p-tolil-1,2,4-oxadiazol, 2-(3-metoxifenil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol, 5-(furan-2-il)-3-(oxazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(4-propilfenil)-3-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 3-(4-bromofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

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-nitrobeneno (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.

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

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 "alquenilo", 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.

5 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 etenilo, 1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

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

10 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.

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

15 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.

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 fluoreno.

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

25 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.

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.

30 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 fenetilo.

35 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.

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.

40 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.

45 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.

50 Los grupos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados comunes incluyen grupos tetrahidrofurano, pirano, piperidino, piperazino, pirrolidino, imidazolidino, imidazolinilo, indolino, isoindolino, quinclidino, morfolino, isocromanilo, cromano, pirazolinilo, pirazolidino, tetraonilo y tetramoilo.

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  $\pi$  compartidos en una matriz cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen tienilo (tiofenilo), benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo (furanilo), piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxanotiinilo, 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, quinolilo, ftalzinilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolínilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, 1,4-dihidroquinoxalina-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-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.

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.

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. 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.

### **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).

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**

Se describen en la presente memoria ciertos compuestos, algunos de los cuales son análogos de oxadiazol 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, o a animales o al alimento de animales que necesitan el control de los nematodos parásitos. 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. Los compuestos desvelados en la presente invención tienen una buena ventana terapéutica.

Se ha hallado de manera sorprendente que ciertos análogos de oxadiazol (p. ej., 3-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(furan-2-

il)-1,2,4-oxadiazol) tienen potencias nematocidas comparables con los estándares de organofosfato y carbamato que muestran además una excelente selectividad para los nematodos en plantas y animales. De este modo, estos análogos proporcionarán compuestos útiles para el control de nematodos parásitos.

5 Los agentes nematocidas descritos en la presente memoria se pueden aplicar junto con otros agentes pesticidas. El segundo agente puede, por ejemplo, aplicarse simultánea o secuencialmente.

Las composiciones nematocidas 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*, *Dioctophyme*, *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.

## 25 Ejemplos

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

### Visión de conjunto:

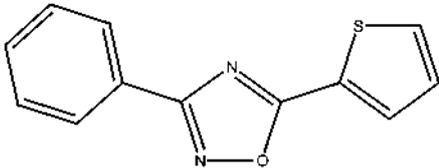
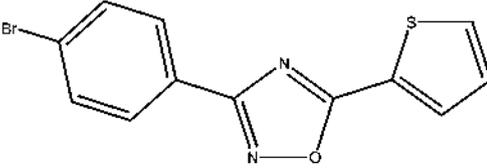
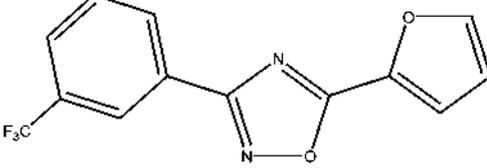
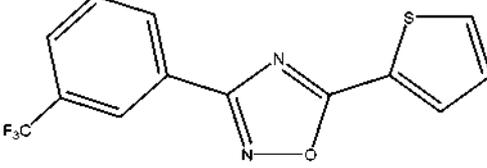
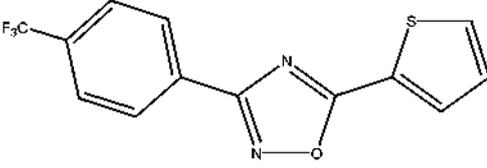
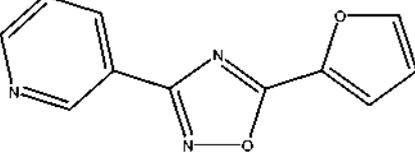
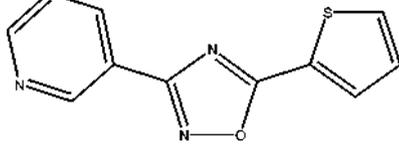
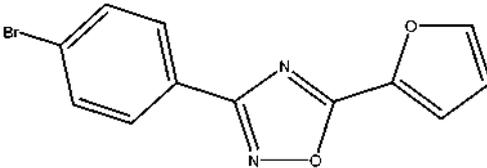
30 El compuesto de ensayo se disuelve en una solución de acetona y se añade a agua. Un plantón de pepino brotado se coloca en un vial con arena seca y se añade inmediatamente una solución química en agua. Veinticuatro horas más tarde se añaden huevos de *Meloidogyne incognita* a los viales y 10 a 12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

### Procedimiento:

35 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 µl 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.

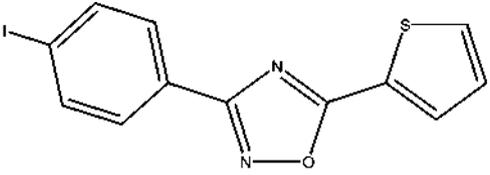
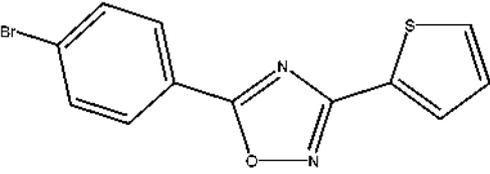
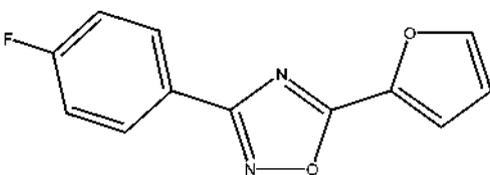
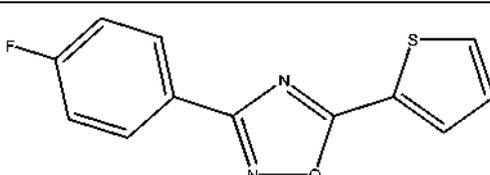
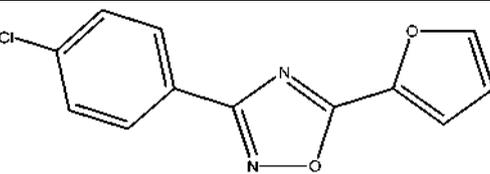
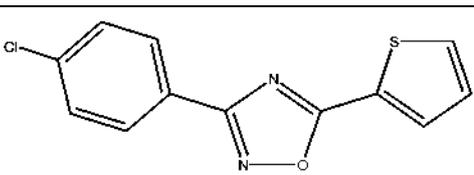
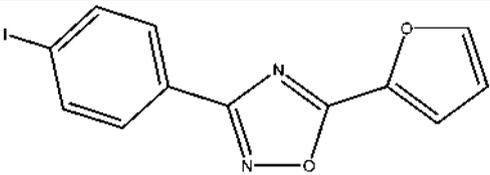
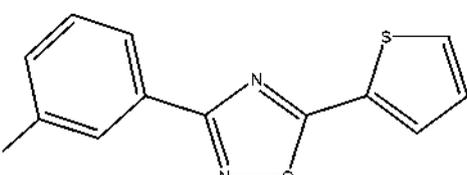
55 **Tabla 1A:** Potentes análogos de oxadiazol y oxazol 2-tiofeno y 2-furano nematocidas que muestran ejemplos de sustituciones compatibles con una alta actividad

ES 2 655 534 T3

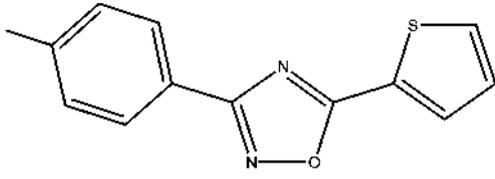
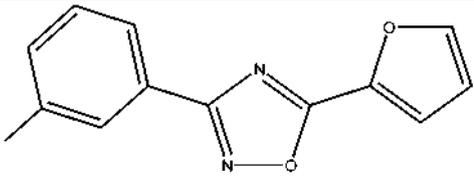
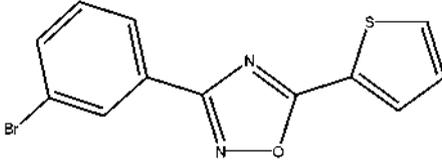
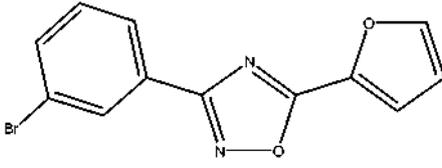
Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 8 ppm
1822		0
1846		0
5181		0,33
5212		1
5213		0,33
5292		0,67
5297		0,33
5467		0

ES 2 655 534 T3

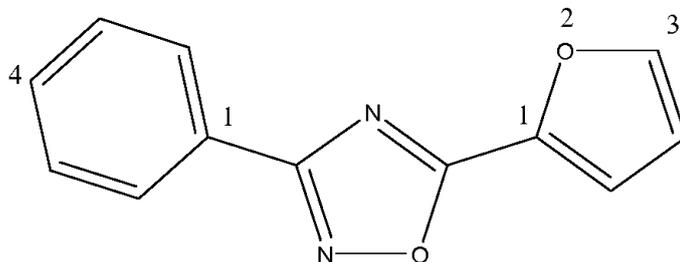
(continuación)

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

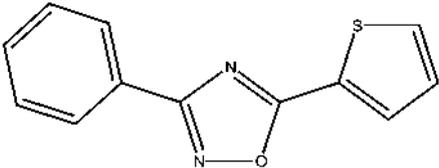
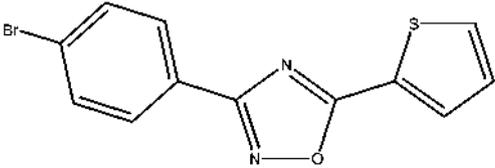
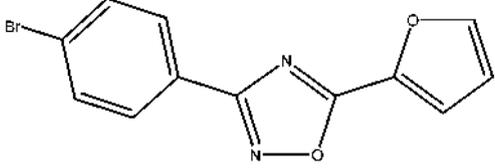
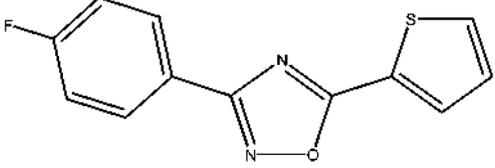
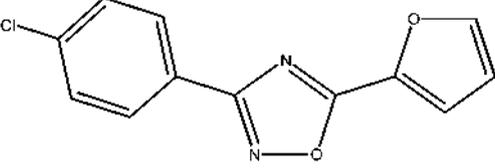
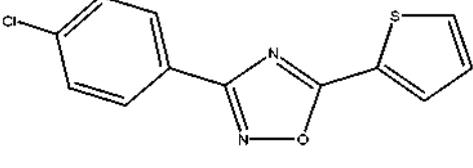
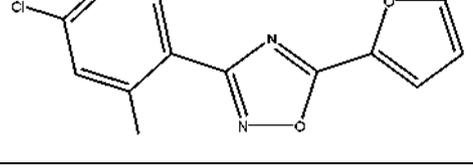
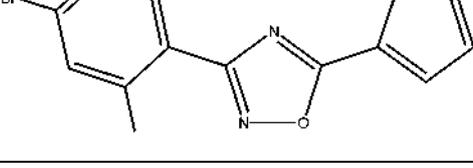
(continuación)

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

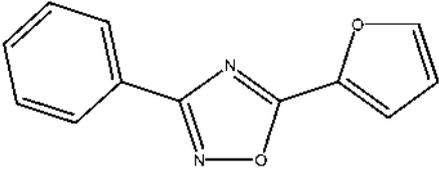
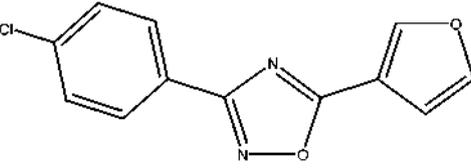
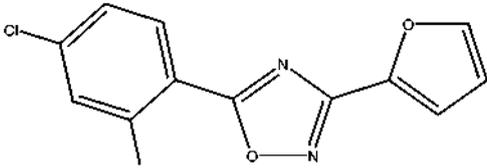
5 Una variedad de sustituciones individuales sobre o en anillo aromático de seis miembros (p. ej., piridina o pirazina en lugar de fenilo) de los oxadiazoles y oxazoles de fenil-2-furano y fenil-2-tiofeno, son compatibles con una alta actividad nematocida. Los ejemplos de sustituciones individuales preferidos incluyen halógenos, 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 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.



10 **Tabla 1B:** Ejemplos de análogos de tiadiazol, oxadiazol y oxazol nematocidas con potencia comparable a los estándares comerciales

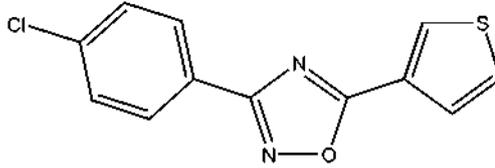
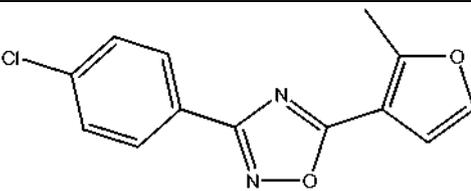
Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 1 ppm*
1822		0,33 <sup>a</sup> , 0,67 <sup>b</sup> , 0,33 <sup>c</sup> , 0 <sup>d</sup>
1846		1,33 <sup>a</sup> , 0,67 <sup>b</sup>
5467		1,67 <sup>a</sup> , 1,33 <sup>b</sup>
5479		1 <sup>a</sup> , 0,67 <sup>b</sup>
5523		1 <sup>a</sup> , 1,33 <sup>b</sup>
5527		1,67 <sup>a</sup> , 1 <sup>b</sup>
5823		1,67 <sup>a</sup> , 0,33 <sup>b</sup> , 0,33 <sup>e</sup>
5825		0 <sup>a</sup> , 0,33 <sup>b</sup>

(continuación)

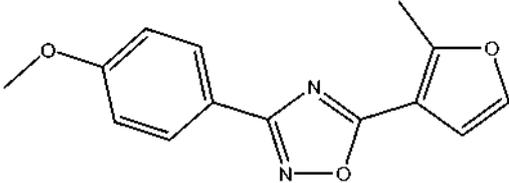
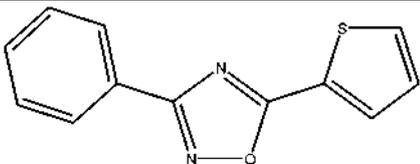
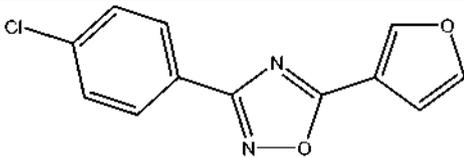
Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 1 ppm*
5383		1,33 <sup>a</sup>
5882		0,67 <sup>a</sup>
5969		1 <sup>e</sup>
Oxamilo		0,67 <sup>a</sup> , 1 <sup>b</sup> , 1,33 <sup>c</sup> , 1,33 <sup>d</sup> , 1 <sup>e</sup>
Fenamifos		0 <sup>c</sup> , 0 <sup>d</sup> , 0 <sup>e</sup>
*Los datos con las mismas letras se recogen del mismo ensayo.		

5 Varios oxadiazoles, oxazoles y tiadiazoles 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.

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

Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 1 ppm*
5885		1 <sup>a</sup>
5867		1 <sup>a</sup>

(continuación)

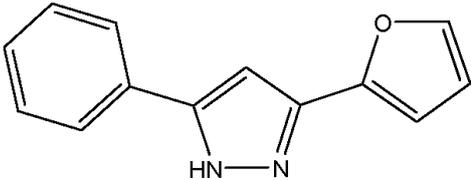
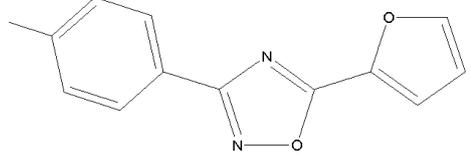
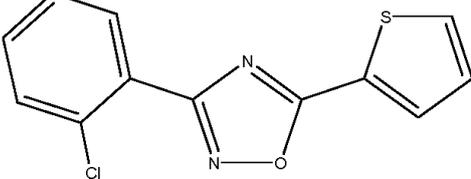
Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 1 ppm*
5869		1 <sup>a</sup>
1822		0 <sup>a</sup> , 0,33 <sup>b</sup>
5882		0,67 <sup>c</sup>
Oxamilo		1,33 <sup>a</sup> , 1 <sup>b</sup> , 0,67 <sup>c</sup>

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

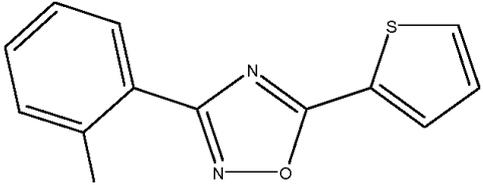
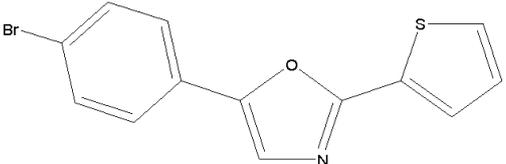
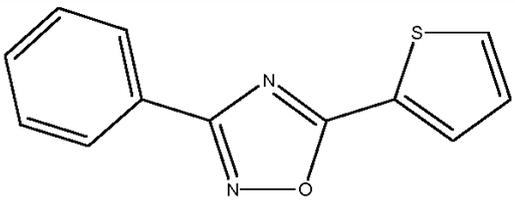
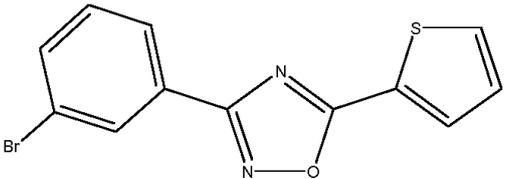
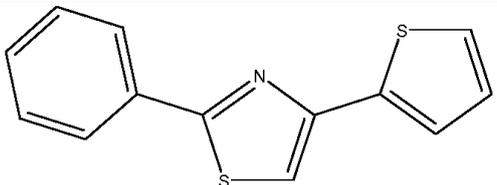
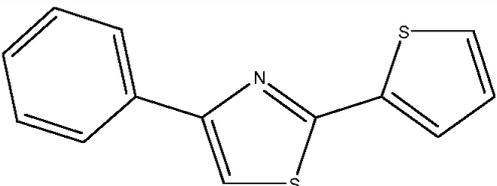
La fuerte actividad nematocida no se limita a análogos de 2-furano y 2-tiofeno y también se observa en 3-furano y 3-tiofeno. Adicionalmente, ciertas sustituciones en los anillos de tiofeno o furano de 5 miembros parecen ser bien toleradas.

5

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

Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 8 ppm*	Tasa de agallas de 1 ppm*
5725**		1,33 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>
5735		0 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
5738		0 <sup>a</sup>	1,33 <sup>a</sup>

(continuación)

Nombre	Análogo	Tasa de agallas de 8 ppm*	Tasa de agallas de 1 ppm*
5741		0 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>
4776		0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
1822		0 <sup>a</sup>	1,33 <sup>a</sup>
5663		0 <sup>b</sup>	1,67 <sup>b</sup>
1787**		1,67 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>
5645**		0 <sup>b</sup>	2 <sup>b</sup>
Oxamilo			1,33 <sup>a</sup> , 1 <sup>b</sup>

\*Los datos con las mismas letras se recogen del mismo ensayo.  
\*\* Ejemplo de referencia

Los análogos de oxadiazol de la presente invención muestran una potenciación significativa en la potencia nematocida comparable a los pirazoles nematocidas o a los tiazoles nematocidas.

#### 5 Ejemplo 2: Protocolos de ensayos generales en invernadero

##### Plantación y crecimiento de soja:

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.

10

Plantación y crecimiento de pepino

5 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 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

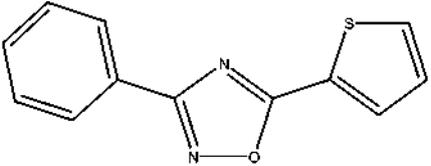
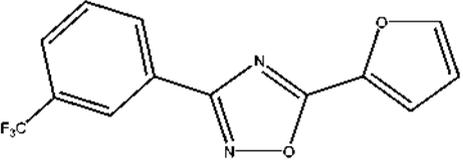
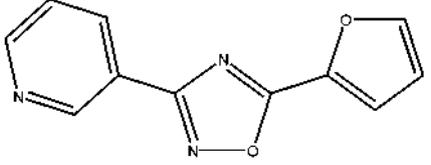
10 Un miligramo de sustancia química en cuatro macetas es igual a un kilogramo por hectárea de producto químico. Un ensayo convencional utiliza cuatro repeticiones. Para tasas superiores a 2 kg/ha, la cantidad deseada de producto químico se pesa en un vial de 30 ml (ejemplo: tasa de 8 kg/ha = 8 mg de producto químico en un vial de 30 ml). El 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 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

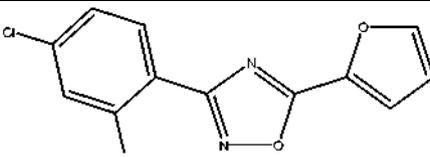
20 Las macetas que van a ser tratadas están húmedas pero no saturadas. Para cada una de las cuatro macetas, cinco mililitros de la solución química apropiada se pipetea a la superficie de los medios asegurándose de evitar el contacto con la base de la planta. Inmediatamente después de la aplicación de 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.

25 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 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. 30 Tras el riego restringido durante 24 horas, se efectúa un riego de subirrigación normal durante la duración del ensayo.

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

Nombre	Análogo	2 kg*	1 kg*	0,5 kg*	0,25kg*	0,1kg*
1822		100 <sup>a</sup>				
5181		100 <sup>a</sup>				
5292		92 <sup>a</sup>				

(continuación)

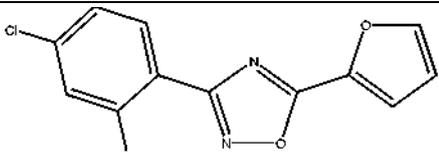
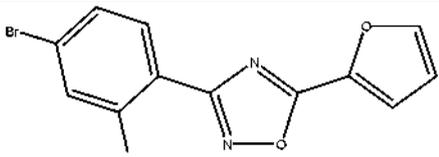
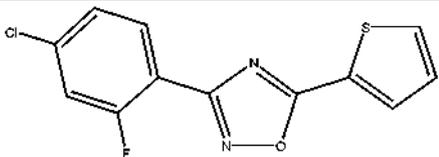
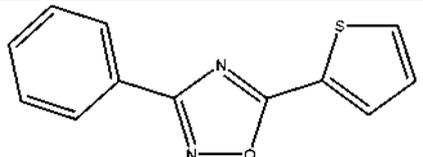
Nombre	Análogo	2 kg*	1 kg*	0,5 kg*	0,25kg*	0,1kg*
5823					- - - 69 <sup>d</sup>	- - - 38 <sup>d</sup>
Fenamifos			98 <sup>a</sup> 98 <sup>b</sup> 94 <sup>c</sup>		- - - 26 <sup>d</sup>	- - - 5 <sup>d</sup>

\*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.

5

Los oxadiazoles 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.

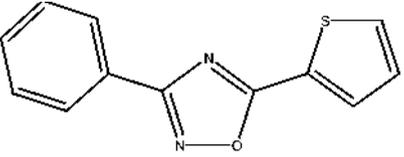
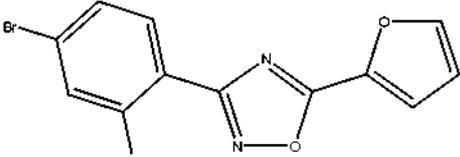
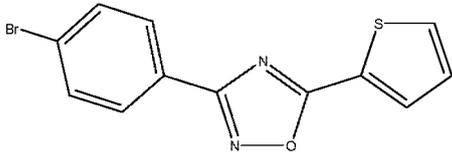
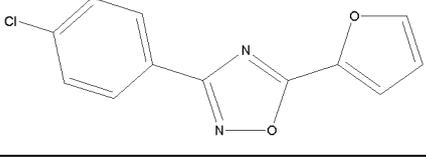
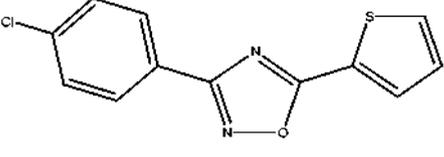
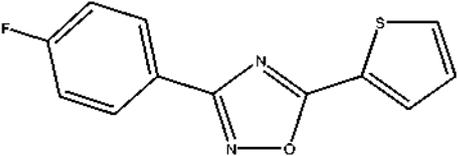
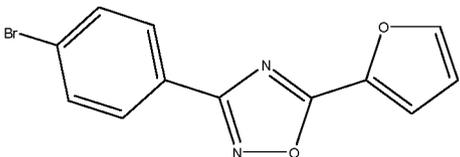
**Tabla 2B:** Ensayo con NNR en suelo de invernadero en plantas de pepino

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

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

Ciertos oxadiazoles son nematocidas muy eficaces en el suelo bioactivo con potencias comparables a fenamifos y actividades que son resistentes a la degradación biótica o abiótica durante un intervalo de al menos una semana.

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

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

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

5

La actividad nematocida de esta área de la sustancia química no está comprometida con el cambio rápido de una formulación típica de identificación sistemática con altas cantidades de acetona respecto a un formato de

concentrado emulsionable típico utilizado en aplicaciones comerciales.

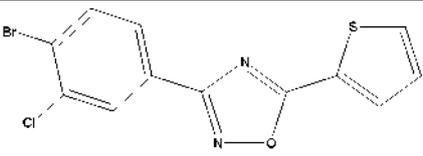
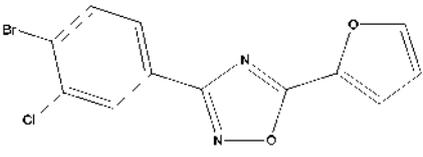
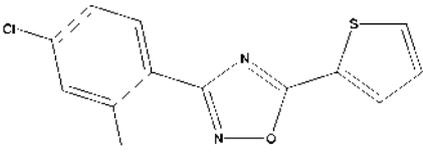
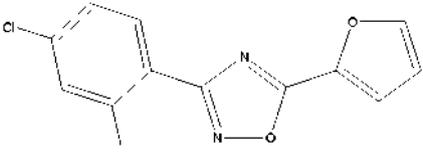
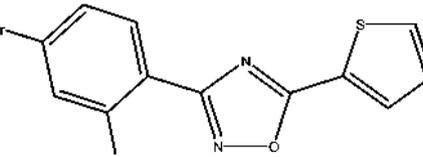
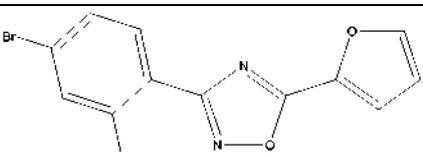
**Ejemplo 3:** Protocolos de ensayo de *C. elegans*

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 µl de la dilución apropiada a un pocillo de una placa de ensayo.

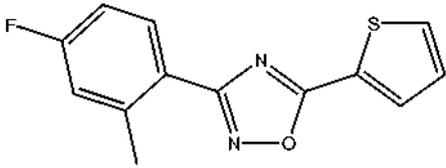
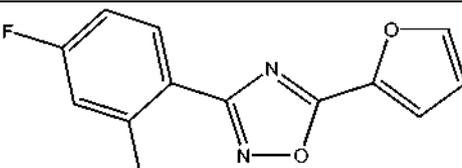
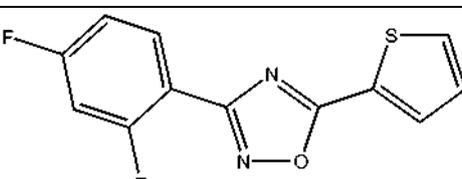
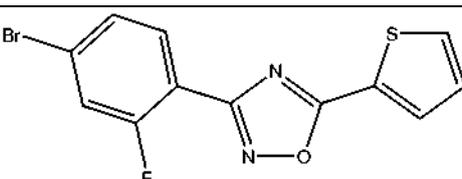
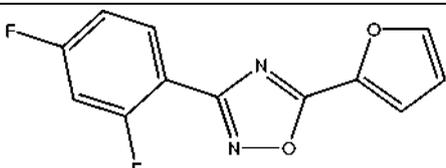
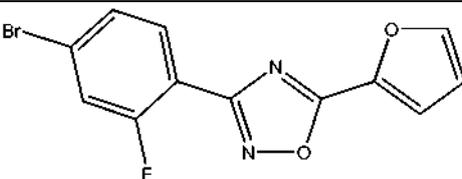
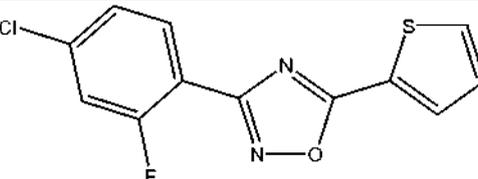
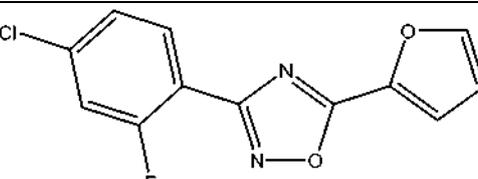
10 Una alícuota de 400 µl de cepa bacteriana (en tampón M9 con ampicilina y nistatina) se añade a cada pocillo de la placa de ensayo. Se añaden gusanos y la placa de ensayo se coloca en un agitador rotatorio y se mantiene a 20 °C. Los gusanos se examinaron y se puntuaron a las 4 horas, 24 horas, 48 horas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

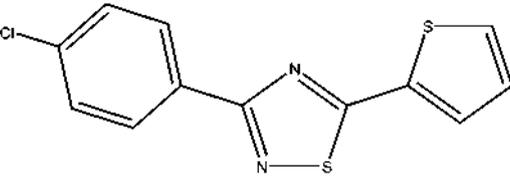
**Tabla 3:** Ensayo de tres días de pocillo con *C. elegans* de análogos de oxadiazol y oxazol nematocidas

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

(continuación)

Nombre	Análogo	L1 1D*	L1 2D*	L1 3D*	L4 1D*	L4 2D*	L4 3D*
5845		no	1,6	0,4	no	25	(25F1)
5846		1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)
5847		no	0,4	0,4	no	1,6	(1,6F1)
5848		1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)
5849		6,3	0,4	1,6	no	(6,3F1)	(6,3F1)
5850		1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)
5860		1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)
5861		0,4	0,4	0,4	1,6	1,6	(1,6F1)

(continuación)

Nombre	Análogo	L1	L1	L1	L4	L4	L4
		1D*	2D*	3D*	1D*	2D*	3D*
5905		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.							

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 oxadiazoles 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.

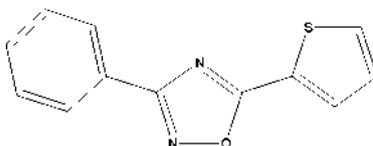
#### Ejemplo 4: Ensayo de toxicidad aguda en ratón.

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

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

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

Se obtuvieron los resultados para los siguientes compuestos: 1822:



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

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

#### Ejemplo 5: Protocolos de ensayo avanzados en invernadero

##### Ensayo de incorporación antes de la plantación (PPI)

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 nematicida 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.

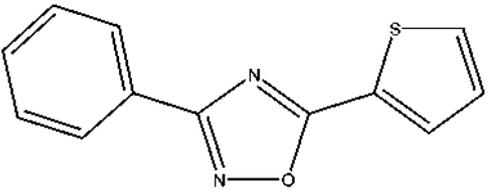
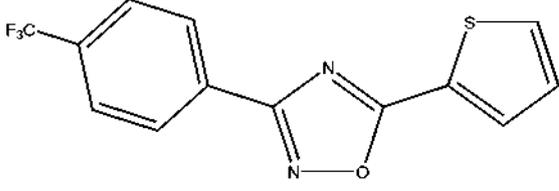
- 5 El suelo se trató químicamente (mezcla de suelo arenoso) durante todos los días de tratamiento (por ejemplo, 7 días, 14 días, 21 días), los tratamientos se aplicaron en sus macetas adecuadas. En el mismo día, se siembran las macetas de tratamiento del 7 día. Una semana después, se aplican los huevos 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 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.
- 10
- 15 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

- 20 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.
- 25

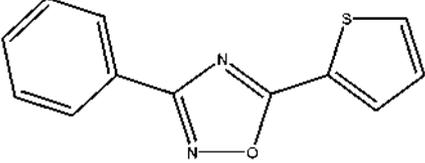
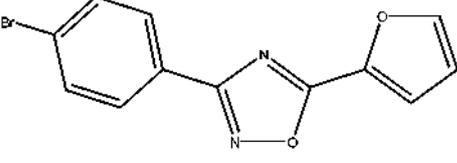
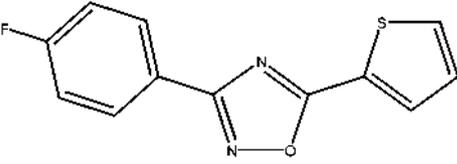
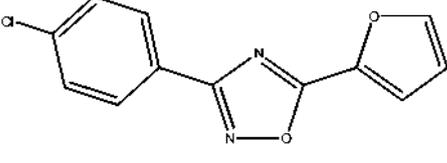
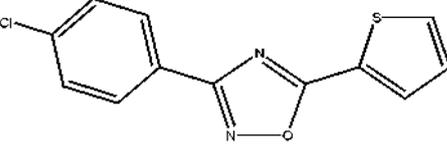
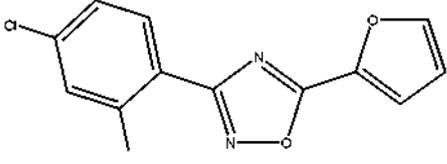
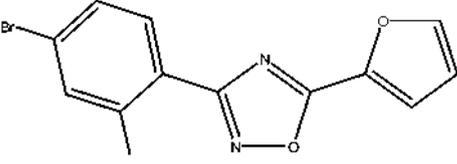
El ensayo PPI simula tasas de 8, 4 y 2 kg/ha incorporadas en una profundidad de 15 cm en el campo y son equivalentes a las tasas de aplicación por rociado de 2, 1 y 0,5 kg/ha en el ensayo de invernadero con pepino en macetas normalizadas de 5,08 cm.

- 30 **Tabla 5A:** Los estudios de siete 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*
1822		99	99
5213		98	85
Fenamifos		100	96

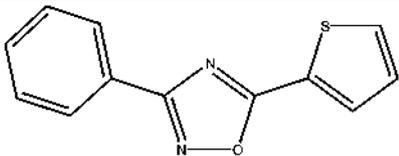
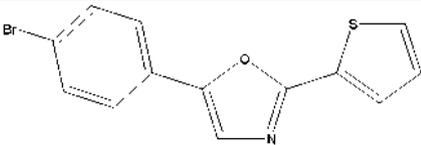
\*Los datos muestran el control en porcentajes (es decir, reducción de las agallas) con respecto al tratamiento en blanco del control.

**Tabla 5B:** 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*	tasa de 2 kg/ha*
1822		100 <sup>a</sup>	97 <sup>a</sup>	67 <sup>a</sup>
5467		100 <sup>a</sup>	76 <sup>a</sup>	71 <sup>a</sup>
5479		100 <sup>a</sup>	89 <sup>a</sup>	71 <sup>a</sup>
5523		99 <sup>a</sup>	87 <sup>a</sup>	59 <sup>a</sup>
5527		96 <sup>a</sup>	90 <sup>a</sup>	57 <sup>a</sup>
5823		100 <sup>a</sup> 100 <sup>b</sup>	98 <sup>a</sup> 94 <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>
5825		96 <sup>a</sup>	98 <sup>a</sup>	69 <sup>a</sup>
Fenamifos		100 <sup>a</sup> 100 <sup>b</sup>	99 <sup>a</sup> 100 <sup>b</sup>	88 <sup>a</sup>

\*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.

**Tabla 5C:** Los estudios de veintiún 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*
1822		95	82
4776		80	50
Fenamifos		99	84

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

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

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

	vigor 0-3	vigor 0-3	peso de la raíz (g)	peso de la parte superior (g)	fruto total	% de agallas	alimentación de la raíz
	16 DAP	21 DAP	31 DAP	31 DA	(g)	31 DAP	(3=ave) 31 DAP
5523 4 kg	3,0	3,0	26,3	594,2	562,4	26	3,0
5823 4 kg	3,0	3,0	22,6	657,7	653,1	3	2,7
fostiazato 2 kg	3,0	3,0	26,4	991,7	566,9	5	2,3
oxamilo 4 kg	2,7	2,5	37,0	526,1	494,4	85	3,0
blanco	1,5	1,2	23,4	136	172,3	90	2,7

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

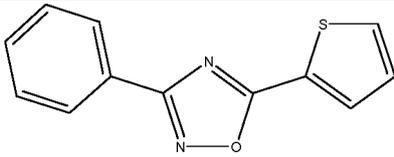
- 20 **Ejemplo 7:** Ensayo de tratamiento de semillas del nematodo del nudo de la raíz en plantas de pepino y del nematodo del quiste de la soja en plantas de soja

Para una concentración dada, el producto químico se disolvió en 500 µl de acetona y se añadió un gramo de semillas de pepino (ensayo NNR) o de semillas de soja (ensayo NQS) (p. ej., 20 mg de principio activo en 500 µl de acetona más 1 g de semillas). Las soluciones de semillas se agitaron hasta que todas las semillas se cubrieron minuciosamente con la solución química. A continuación se dejó evaporar la acetona secando al aire las semillas.

25

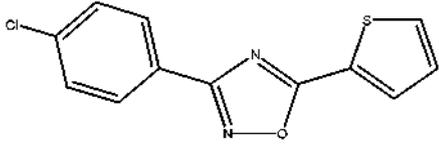
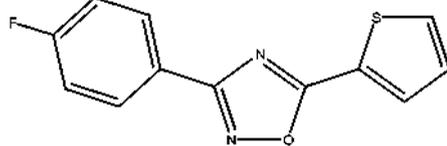
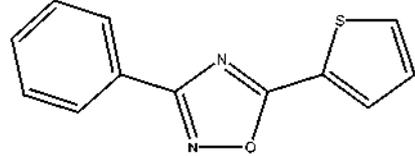
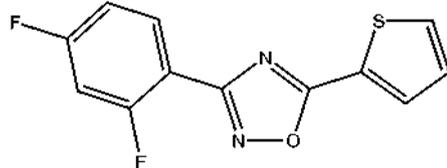
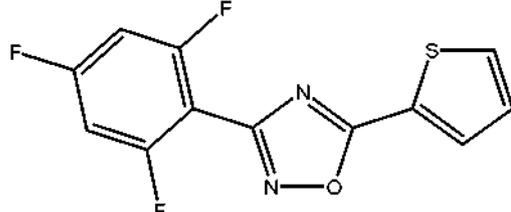
Se plantaron las semillas en macetas de 5,1 cm que contenían suelo arenoso y a continuación las macetas se inocularon con 1.000 huevos de *Meloidogyne incognita* (NNR) o 1.000 huevos de *Heterodera glycines* (NQS) por maceta tres días después de la plantación. Las plantas se puntuaron en función de las agallas 14 días después de la inoculación de los huevos para NNR o 28 días después de la inoculación de los huevos para NQS.

5 **Tabla 7A:** Actividad de tratamiento de las semillas contra el nematodo del nudo de la raíz utilizando semillas de pepino

Nombre	Análogo	20 mg pa/gramos de semilla*
1822		76
Abamectin <sup>N.º</sup>		84

\*Los datos muestran el control en porcentajes (es decir, reducción de las agallas) con respecto al tratamiento en blanco del control.  
N.º de controles positivos para abamectin a 10 mg pa/gramos de semilla.

Tabla 7B: Actividad de tratamiento de las semillas contra el nematodo del quiste de la soja utilizando semillas de soja

Nombre	Análogo	1,5 mg*	0,375 mg*
5527		71 <sup>a</sup>	43 <sup>a</sup>
5479		88 <sup>a</sup> 83 <sup>b</sup>	67 <sup>a</sup> 69 <sup>b</sup>
1822		70 <sup>a</sup>	58 <sup>a</sup>
5847		- 80 <sup>b</sup>	- 66 <sup>b</sup>
5878		- 77 <sup>b</sup>	43 <sup>b</sup>

(continuación)

Nombre	Análogo	1,5 mg*	0,375 mg*
Oxamilo		- 71 <sup>b</sup>	- 4 <sup>b</sup>
Tiodicarb		-23 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>
Abamectin		-24 <sup>a</sup>	-14 <sup>a</sup>

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

Los análogos de oxadiazol son nematicidas versátiles que muestran actividad como tratamientos de semillas además de aplicaciones de rociado y procedimientos de pre-incorporación a suelos.

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

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, Kemnitzer W, Ollis-Mason K, Qiu L, Crogan-Grundy C, Tseng B, Drewe J, Cai SX. *Discovery and structure-activity relationship of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers and potential anticancer agents. J Med Chem.* 2005 48(16):5215-23).

15 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 20 de inducir la apoptosis en una variedad de estirpes celulares en dosis de 1 µM o por debajo de las dosis de 1 µM 25 dosis, no se observa inducción de la caspasa-3 para DC1822 y DC5823 a concentraciones de hasta 300 µM en este sistema.

30 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 µg/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.

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

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

Los compuestos de la presente invención de las Fórmulas IV a V se pueden preparar usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Específicamente, los compuestos de la presente invención con Fórmulas IVa y IVb se pueden preparar como se ilustra por la reacción a modo de ejemplo en el Esquema 1.

40 El benzonitrilo 1 se convirtió en el correspondiente hidroximidato 2 cuando se hizo reaccionar con el clorhidrato de hidroxilamina en presencia de DIEA en metanol a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el benzohidroximidato 2 se aciló con un cloruro de carbonilo (R2-CO-Y) de furano o tiofeno en presencia de piridina, seguido por la deshidratación de DCC para dar el producto de 3,5 disustituido-1,2,4-oxadiazol.



**Ejemplo de fórmula IVa: 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-5-furan-2-il-[1,2,4]-oxadiazol:**

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se disolvió 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (5 g, 25 mmol) en 200 ml de metanol. Se añadió a la mezcla cloruro de hidroxilamonio (1,72 g, 25 mmol) seguido por DIEA (diisopropiletilamina) (8,7 ml, 50 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Los disolventes se eliminaron. El residuo se disolvió en 200 ml de CHCl<sub>3</sub>. A la mezcla se añadió cloruro de 2-furoilo (3,97 ml, 25 mmol) seguido por DIEA (8,7 ml, 50 mmol). Tras la compleción de la reacción, la mezcla se extrajo con cloroformo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 200 ml de dioxanos.

10 A la mezcla se añadió 1 equiv. de DIC (*N,N'*-diisopropilcarbodiimida) seguido por 1 equiv. de DIEA. La mezcla se calentó a continuación a reflujo durante la noche. Tras la compleción de la reacción, se enfrió la mezcla. Los disolventes se eliminaron al vacío. A continuación se extrajo el residuo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en un gradiente de acetato de etilo/hexanos al 0-20 % para proporcionar 2,23 g del compuesto deseado 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol como un polvo blanco con un rendimiento global del 36 %.

Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; PM: 305,13; Pureza de HPLC >99,0 %; (254 nm) ESMS: t<sub>R</sub> = 7,81 min; m/z 305,1 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 8,18-8,19 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 8,3, 1H), 7,58-7,70 (m, 3H), 6,86-6,90 (m, 1H), 2,59 (s, 3H)

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

20 A una solución de 2-furonitrilo (1,9 g, 20 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g, 20 mmol) y trietilamina (2,1 g, 20 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío.

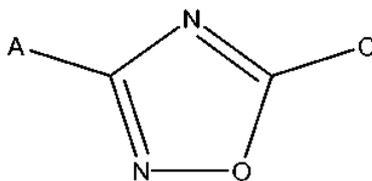
25 El residuo se agitó con EtOAc (50 ml). El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para obtener un aceite espeso, 2,5 g (99 %). El espectro de <sup>1</sup>H-RMN era acorde con el compuesto de hidroxiamidina deseado que se contaminó con Et<sub>3</sub>N.HCl. El crudo resultante de esta reacción se utilizó sin la purificación en la siguiente etapa.

30 A una suspensión del ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (3,4 g, 20 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (3,2 g, 25 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, momento en el cual se disolvieron todos los sólidos. La mezcla se concentró al vacío y se separó con diclorometano para eliminar el exceso de cloruro de oxalilo. El cloruro de ácido residual se recogió en dioxano/piridina (10/1,55 ml) y se añadió el compuesto de hidroxiamidina (2,5 g, 20 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añade agua (100 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar 6,2 g de producto crudo. La recristalización de MeOH (40 ml) proporcionó 2,6 g de 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol puro (rendimiento del 47 %).

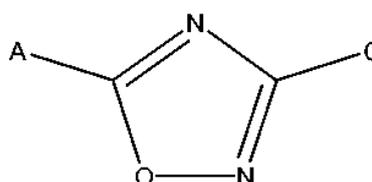
35 Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; PM 260,04; Pureza por HPLC: >99,9 % (216 nm); 99,9 % (324 nm); LC-ESMS: t<sub>R</sub> = 9,46 min; m/z 261,1 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,10 (dd, J = 8,1, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,18-7,22 (d, J = 2,7, 0,9, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 2,89 (s, 3H).

## REIVINDICACIONES

1. Una semilla que comprende una composición nematocida, comprendiendo dicha composición un compuesto de Fórmula IV, Fórmula V o una sal del mismo



Fórmula IV



Fórmula V

5 en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, pirazilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN, y C(H)O; y  
10 C se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, furanilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: flúor, cloro, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>.

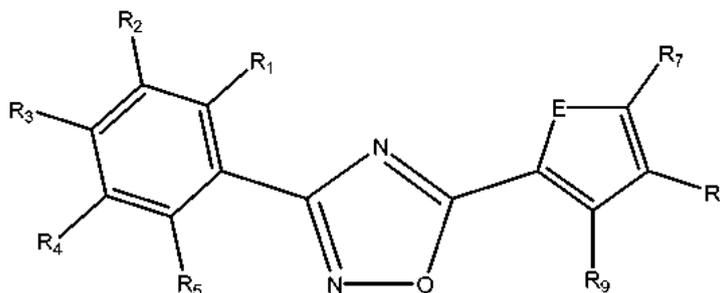
2. La semilla de la reivindicación 1, en la que A es fenilo.

3. La semilla de la reivindicación 1, en la que A es pirazilo, oxazolilo o isoxazolilo.

4. La semilla de la reivindicación 1, en la que C es tienilo.

15 5. La semilla de la reivindicación 1, en la que C es furanilo.

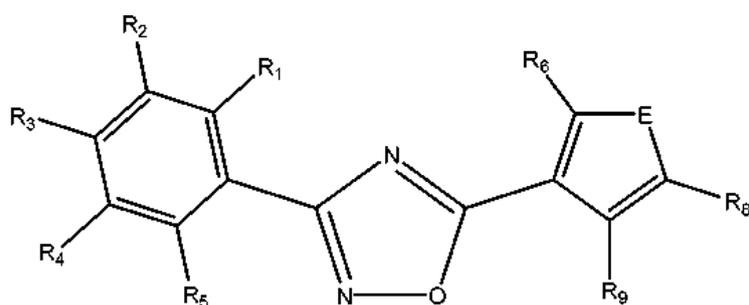
6. La semilla de la reivindicación 1, en la que la composición nematocida comprende un compuesto de Fórmula IVa o una sal del mismo,



Fórmula IVa

20 en la que, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente 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 entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;  
R<sub>3</sub> se selecciona 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> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;  
R<sub>9</sub> se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y  
E es O o S.

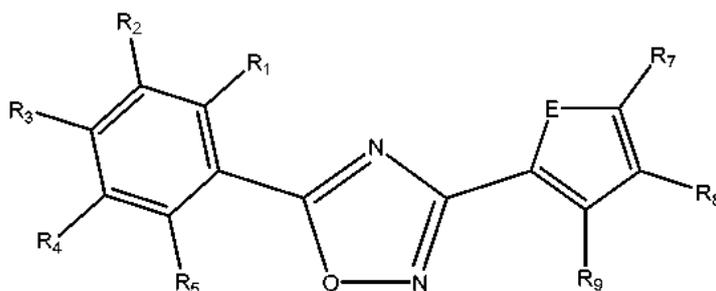
25 7. La semilla de la reivindicación 1, en la que la composición nematocida comprende un compuesto de Fórmula IVb o una sal del mismo,



Fórmula IVb

- 5 en la que, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente 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 entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona 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>8</sub> se selecciona entre hidrógeno y flúor;  
 R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y  
 E es O o S.

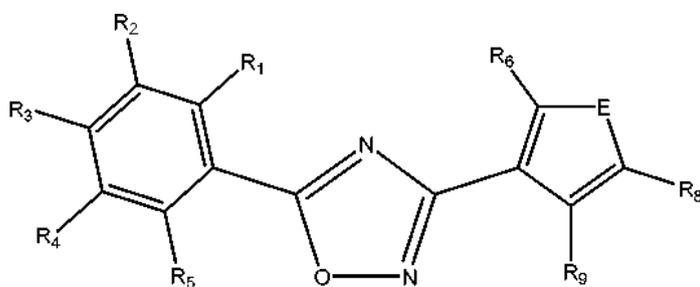
8. La semilla de la reivindicación 1, en la que la composición nematocida comprende un compuesto de Fórmula Va o una sal del mismo,



Fórmula Va

- 10 en la que, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente 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 entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona 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> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;  
 15 R<sub>9</sub> se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y  
 E es O o S.

9. La semilla de la reivindicación 1, en la que la composición nematocida comprende un compuesto de Fórmula Vb o una sal del mismo,



Fórmula Vb

- 20 en la que, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente 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 entre hidrógeno, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona 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>8</sub> se selecciona entre hidrógeno y flúor;

R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y E es O o S.

10. La semilla de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que E es O.

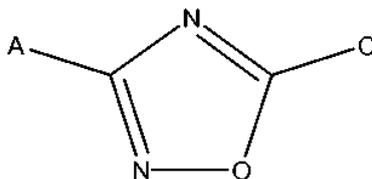
11. La semilla de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que E es S.

5 12. La semilla de la reivindicación 1, en la que la composición nematocida comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

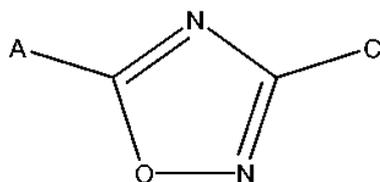
- 10 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(furan-2-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-fluorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-fluorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-bromofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-bromofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 15 3-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,4-diclorofenil)-5-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-clorofenil)-5-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol y  
 3-(4-clorofenil)-5-(furan-3-il)-1,2,4-oxadiazol.

20 13. La semilla de la reivindicación 11, en la que la composición nematocida comprende 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

14. Un procedimiento de mejora del vigor de una planta, comprendiendo el procedimiento la administración a un suelo de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IV, Fórmula V, o una sal del mismo.



Fórmula IV

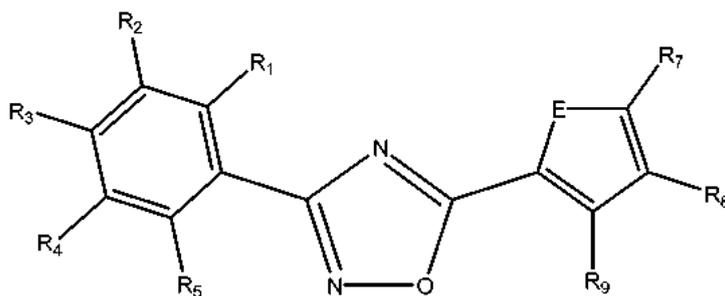


Fórmula V

25 en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, pirazilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN, y C(H)O; y

30 C se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, furanilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: flúor, cloro, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la composición comprende un compuesto de Fórmula IVa o una sal del mismo,



Fórmula IVa

en la que, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente 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 entre hidrógeno, F, Cl, Br, y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona 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> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;

R<sub>9</sub> se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>; y

E es O o S.

5

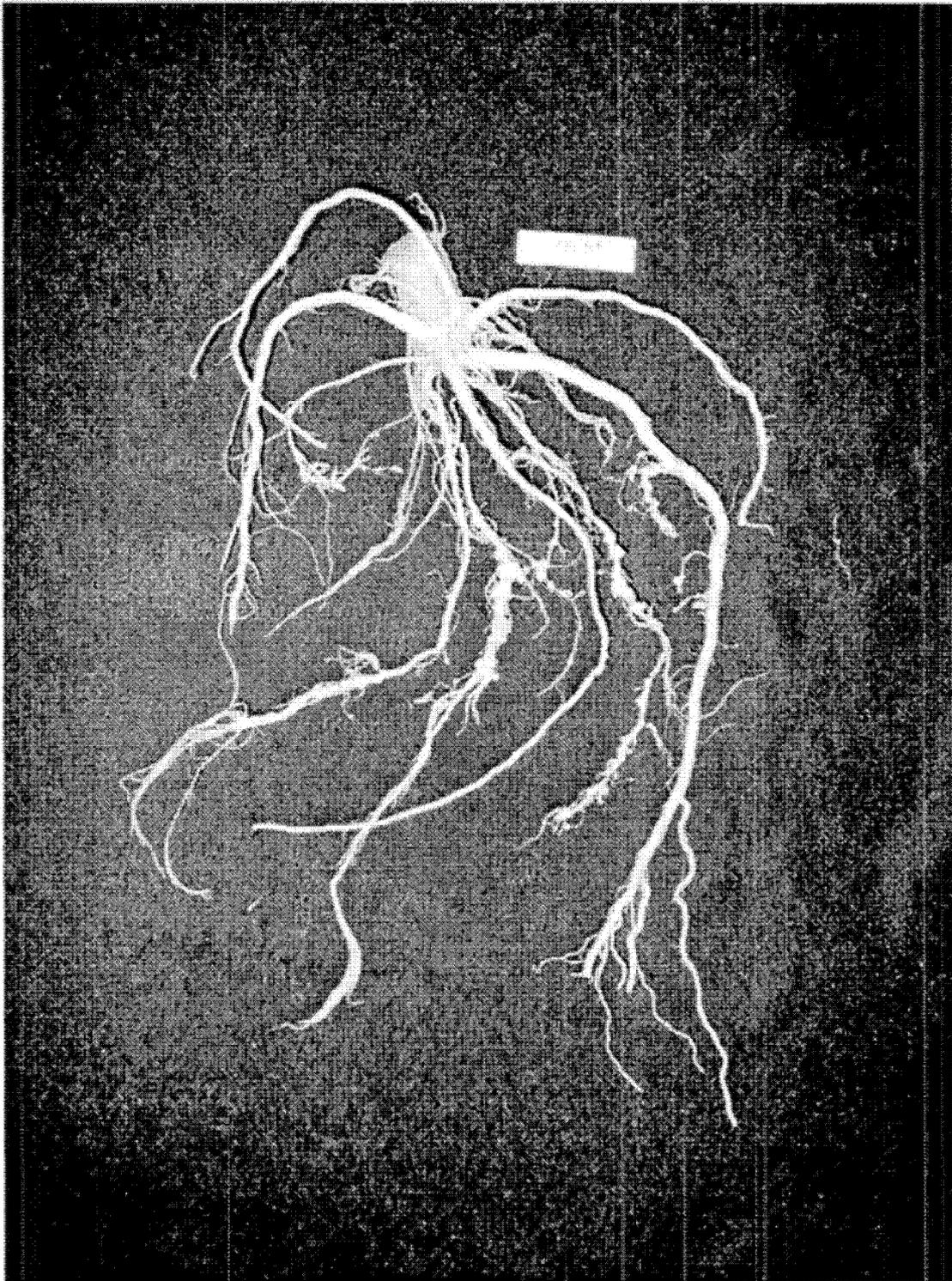


Figura 1: Raíces de plantas no tratadas (Ensayo de otoño)

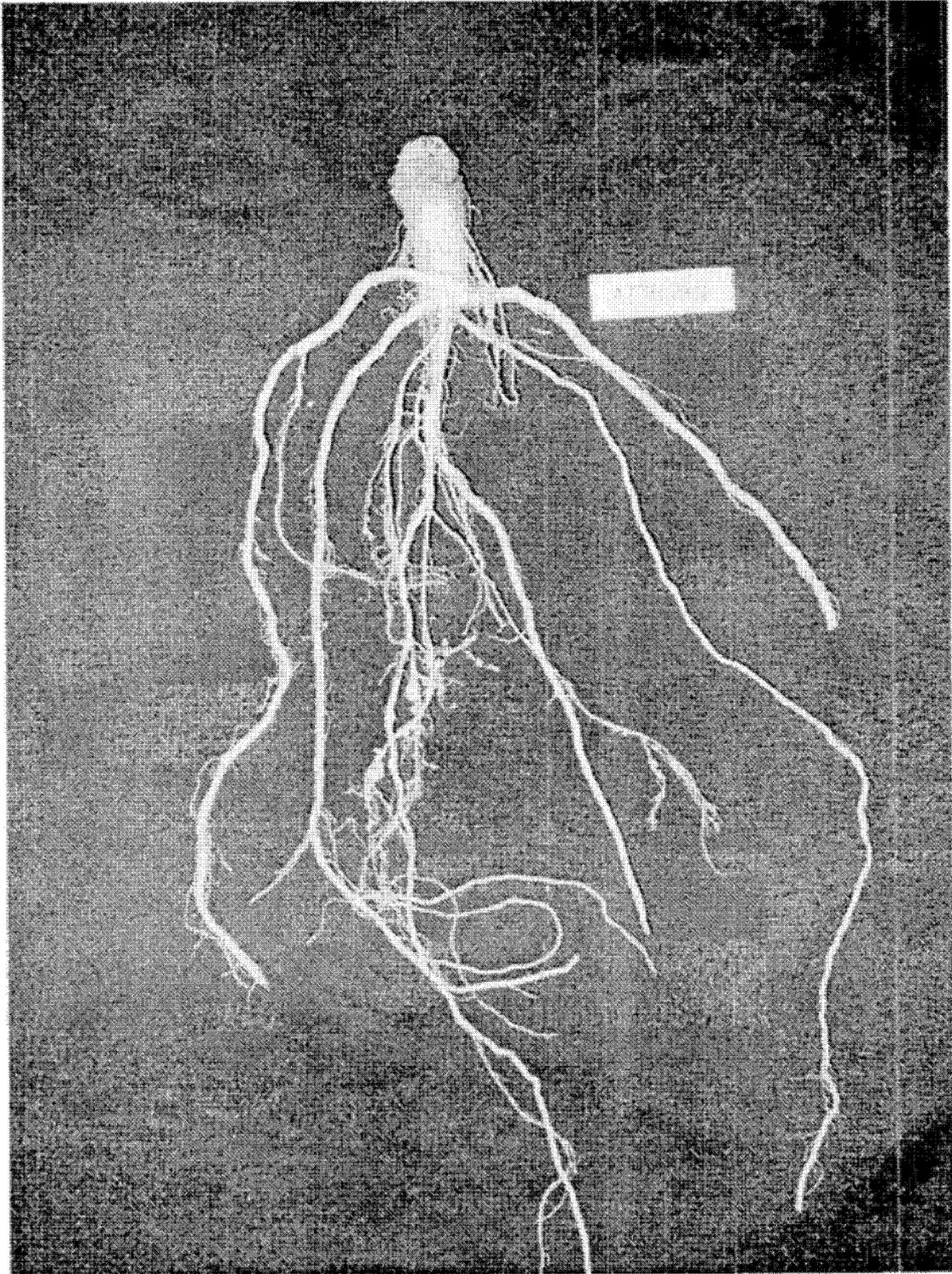


Figura 2: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ha de pa 4776  
(Ensayo de otoño)

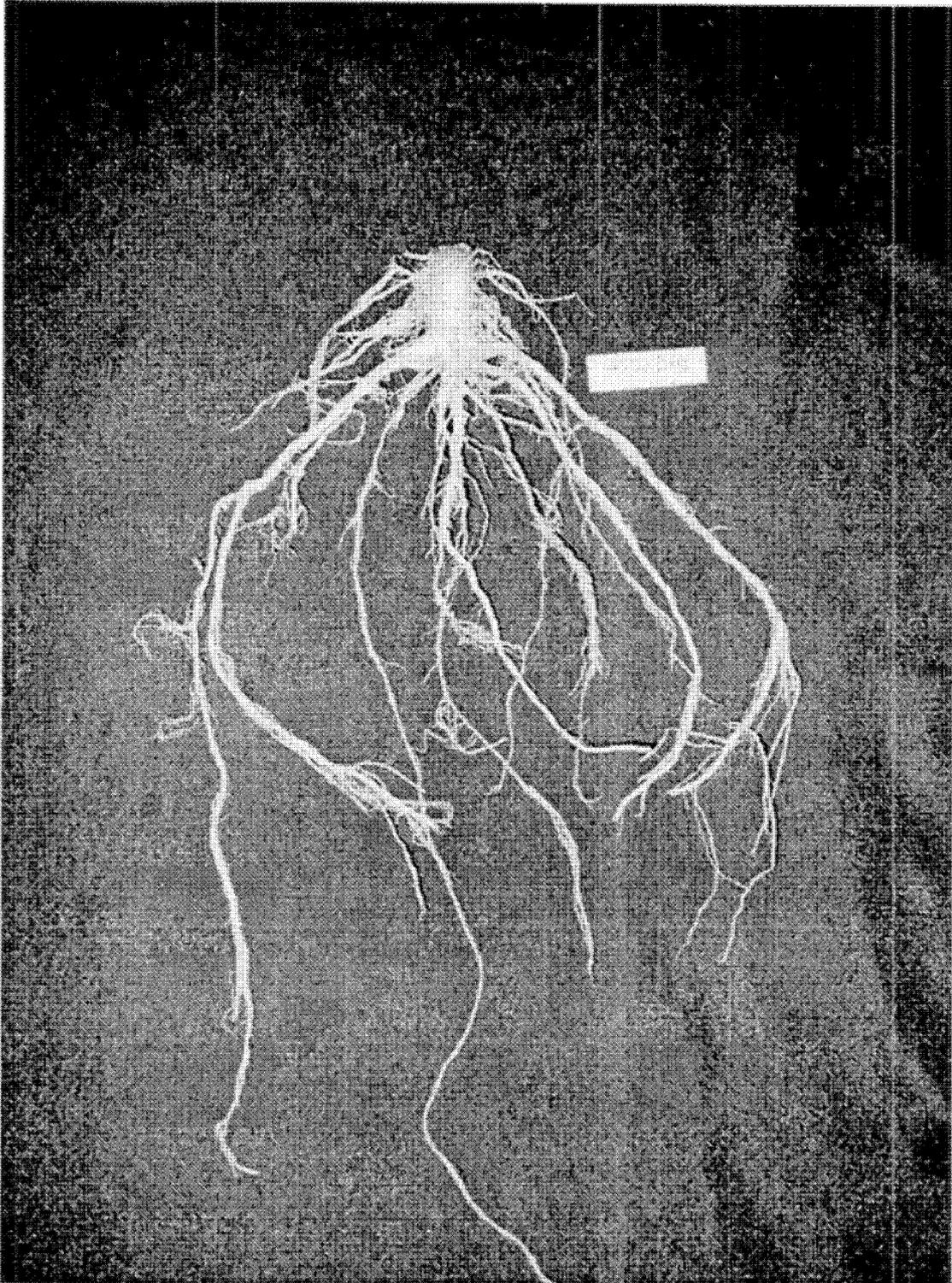


Figura 3: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ ha de pa 4559 (Ensayo de otoño)

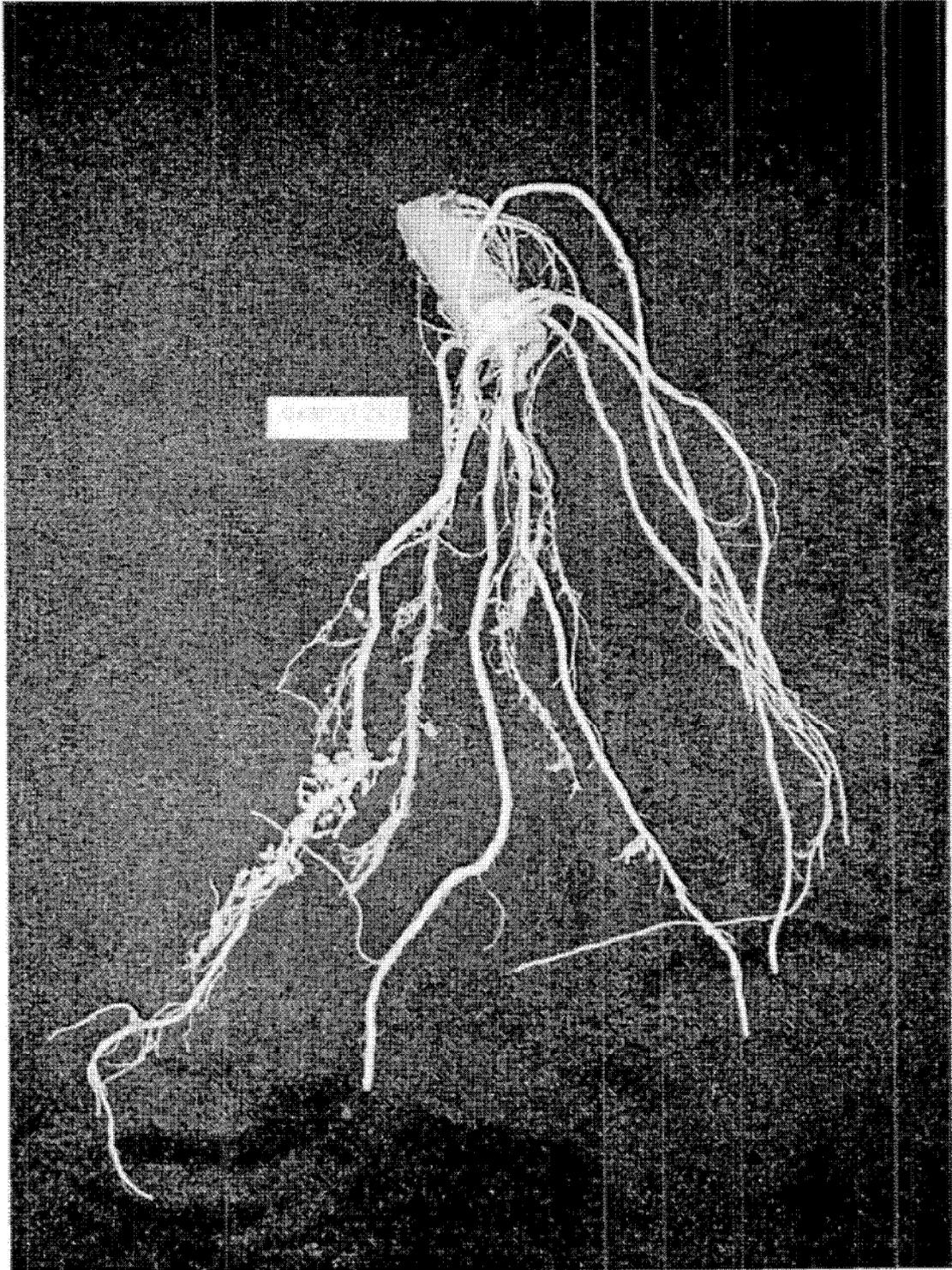


Figura 4: Raíces de plantas tratadas con 2 kg/ha de pa oxamil  
(Ensayo de otoño)



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)

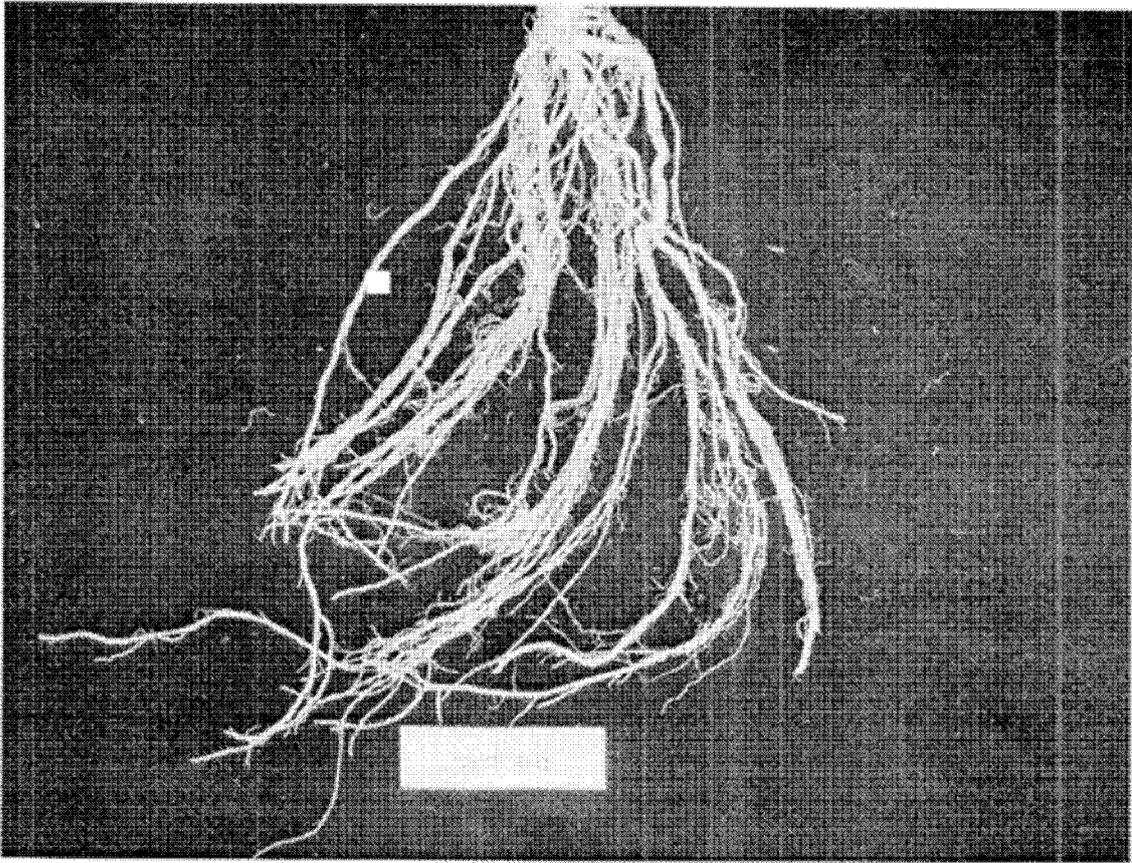


Figura 7: Raíces de plantas tratadas con 4 kg/ha pa 5938  
(Ensayo de verano)