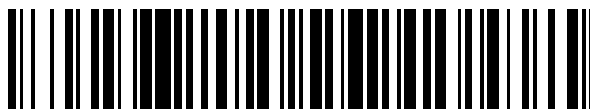


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 163**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**A01N 43/76** (2006.01)

**A01N 43/82** (2006.01)

**A01P 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2008 E 14167106 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2786993**

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:

**23.02.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 656 163 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

## 5 Antecedentes

Los nematodos (derivados de la palabra griega para hilo) son organismos activos, flexibles y alargados que viven en superficies húmedas o en ambientes líquidos, incluidas las películas de agua dentro del suelo y los tejidos húmedos dentro de otros organismos. Aunque solo se han identificado 20.000 especies de nematodos, se estima que en realidad existen entre 40.000 y 10 millones. Muchas especies de nematodos han evolucionado para convertirse en parásitos de plantas y animales muy exitosos y son responsables de importantes pérdidas económicas en la agricultura y la ganadería y de la morbilidad y mortalidad en humanos (Whitehead (1998) Plant Nematode Control, CAB International, Nueva York).

Los parásitos nematodos de las plantas pueden infestar todas las partes de las plantas, incluidas las raíces, los capullos en desarrollo, hojas y tallos. Los parásitos de las plantas se clasifican en función de sus hábitos de alimentación en las categorías amplias de ectoparásitos migratorios, endoparásitos migratorios y endoparásitos sedentarios. Los endoparásitos sedentarios, que incluyen los nematodos de nudo de raíz (Meloidogyne) y los nematodos de quiste (Globodera y Heterodera) inducen sitios de alimentación y establecen infecciones a largo plazo dentro de las raíces que a menudo son muy dañinas para los cultivos (Whitehead, supra). Se estima que los nematodos parásitos le cuestan a la industria hortícola y agrícola más de \$ 78 mil millones en todo el mundo al año, sobre la base de un promedio estimado de pérdida de 12% anual distribuido en todos los cultivos principales. Por ejemplo, se estima que los nematodos causan pérdidas de soja de aproximadamente \$ 3,2 mil millones anuales en todo el mundo (Barker et al., (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 la necesidad de controles de nematodos seguros y efectivos sea urgente. El continuo crecimiento de la población, las hambrunas y la degradación ambiental han aumentado la preocupación por la sostenibilidad de la agricultura, y las nuevas regulaciones gubernamentales pueden prevenir o restringir severamente el uso de muchos agentes antihelmínticos agrícolas disponibles.

Existe un conjunto muy pequeño de productos químicos disponibles para controlar eficazmente los nematodos (Becker (1999) Agricultural Research Magazine 47(3):22-24, Patente de Estados Unidos N° 6,048,714). En general, los nematicidas químicos son compuestos altamente tóxicos que se sabe que causan daños ambientales sustanciales y están cada vez más restringidos en las cantidades y lugares en los que se pueden usar. Por ejemplo, el bromuro de metilo fumigante del suelo que se ha utilizado eficazmente para reducir las infestaciones de nematodos en una variedad de cultivos especializados está regulado por el Protocolo de Montreal de las Naciones Unidas como una sustancia que agota la capa de ozono y se está eliminando en los Estados Unidos y en todo el mundo (Carter (2001) California Agriculture, 55(3):2). Se espera que las industrias de fresas y otras industrias de productos básicos se vean significativamente afectadas si no se encuentra un reemplazo adecuado para el bromuro de metilo. De forma similar, los nematicidas de amplio espectro como Telone (diversas formulaciones de 1,3-dicloropropeno) tienen restricciones significativas sobre su uso debido a preocupaciones toxicológicas (Carter (2001) California Agriculture, 55(3):12-18). Los plaguicidas organofosforados y carbamatos son otra clase importante de nematicidas que están sometidos a revisión regulatoria y varios de estos compuestos se están eliminando actualmente (por ejemplo, fenamifos, terbufos, cadusafos).

Hasta la fecha, se ha logrado poco éxito en la búsqueda de reemplazos seguros y eficaces para los nematicidas convencionales tóxicos pero eficaces. Un ejemplo reciente de la escasa eficacia de muchos nuevos reemplazos potenciales para organofosfatos y carbamatos es el estudio de alternativas a fenamifos para el manejo de nematodos parásitos de plantas en césped de bermuda. En estos ensayos, ninguno de los tratamientos experimentales redujo la densidad de población de los nematodos parásitos de plantas ni promovió consistentemente el rendimiento visual del césped o la producción de raíces del césped (Crow (2005) Journal of Nematology, 37(4):477-482). En consecuencia, sigue existiendo la necesidad urgente de desarrollar procedimientos ambientalmente seguros y eficaces para controlar los nematodos parásitos de plantas.

Se sabe que algunas especies de plantas son altamente resistentes a los nematodos. De estos, los mejor documentados incluyen caléndulas (Tagete spp.), crotalaria (Crotalaria spectabilis), crisantemos (Chrysanthemum spp.), ricino (Ricinus communis), margosa (Azadiracta indica) y muchos miembros de la familia Asteraceae (familia Compositae) (Hackney y Dickerson. (1975) J Nematol 7(1):84-90). En el caso de las Asteraceae, se ha demostrado que el compuesto fotodinámico alfatertienilo explica la fuerte actividad nematicida de las raíces. Los granos de ricino se aran bajo la tierra como abono verde antes de que se establezca un cultivo de siembra. Sin embargo, un inconveniente importante de la planta de ricino es que la semilla contiene compuestos tóxicos (como la ricina) que pueden matar humanos, mascotas y ganado, y también es altamente alergénica. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se ha descubierto el principio o principios activos para la actividad nematicida de la planta y sigue siendo difícil obtener productos nematicidas de éxito comercial de estas plantas resistentes o transferir la resistencia a cultivos de importancia agronómica tales como soja y algodón.

La resistencia genética a ciertos nematodos está disponible en algunos cultivares comerciales (por ejemplo, soja), pero estos son de número restringido y la disponibilidad de cultivares con características agronómicas deseables y resistencia es limitada. Además, la producción de variedades comerciales resistentes a los nematodos mediante el mejoramiento convencional de plantas con base en la recombinación genética a través de cruces sexuales es un proceso lento y a menudo se ve obstaculizado por la falta de germoplasma apropiado.

Los medios químicos para controlar los nematodos parásitos de plantas continúan siendo esenciales para muchos cultivos que carecen de una resistencia natural adecuada o una fuente de resistencia transgénica. En los mercados especializados, las dificultades económicas que resultan de la infestación de nematodos son particularmente altas en las fresas, los plátanos y otras frutas y verduras de alto valor. En los mercados de cultivos de gran superficie, el daño por nematodos es mayor en la soja y el algodón. Sin embargo, hay docenas de cultivos adicionales que sufren de una infestación de nematodos significativa que incluye patata, pimiento, cebolla, cítricos, café, caña de azúcar, ornamentales de invernadero y césped de campos de golf.

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

Los nematodos parásitos de los vertebrados (por ejemplo, humanos, ganado y animales de compañía) incluyen ascárides intestinales, anquilostomas, oxiuros, gusanos látigo y gusanos filiformes. Pueden transmitirse de varias maneras, incluso por contaminación del agua, penetración de la piel, insectos que pican o por la ingestión de alimentos contaminados.

En los animales domesticados, el control de nematodos o "desparasitación" es esencial para la viabilidad económica de los productores de ganado y es una parte necesaria del cuidado veterinario de los animales de compañía. Los nematodos parásitos causan mortalidad en animales (por ejemplo, gusano del corazón en perros y gatos) y morbilidad como resultado de que los parásitos inhiben la capacidad del animal infectado para absorber nutrientes. La deficiencia de nutrientes inducida por el parásito conduce a la enfermedad y al retraso del crecimiento en el ganado y los animales de compañía. Por ejemplo, en ganado y rebaños de leche, una sola infección no tratada con el gusano marrón del estómago puede restringir permanentemente la capacidad de un animal de convertir el alimento en masa muscular o leche.

Dos factores contribuyen a la necesidad de nuevos antihelmínticos y vacunas para controlar los nematodos parásitos de animales. En primer lugar, algunas de las especies más prevalentes de nematodos parásitos del ganado están creando resistencia a los medicamentos antihelmínticos disponibles actualmente, lo que significa que estos productos están perdiendo su eficacia. Estos desarrollos no son sorprendentes debido a que pocos medicamentos antihelmínticos efectivos están disponibles y la mayoría se han usado continuamente. Algunas especies parasitarias han desarrollado resistencia a la mayoría de los antihelmínticos (Geerts et al. (1997) *Parasitology Today* 13:149-151; Prichard (1994) *Veterinary Parasitology* 54:259-268). El hecho de que muchos de los fármacos antihelmínticos tengan modos de acción similares complica las cosas, ya que la pérdida de sensibilidad del parásito a un fármaco a menudo va acompañada de resistencia lateral, es decir, resistencia a otros fármacos de la misma clase (Sangster & Gill (1999) *Parasitology Today* 15(4):141-146). En segundo lugar, hay algunos problemas con la toxicidad para los principales compuestos actualmente disponibles.

Las infecciones por gusanos nematodos parásitos también causan mortalidad y morbilidad humanas sustanciales, especialmente en las regiones tropicales de África, Asia y América. La Organización Mundial de la Salud estima que 2.900 millones de personas están infectadas, y en algunas áreas, el 85% de la población tiene gusanos. Si bien la mortalidad es rara en proporción a las infecciones, la morbilidad es considerable y compete con la diabetes y el cáncer de pulmón en las mediciones del año de vida ajustado por discapacidad (DALY) mundiales.

Los ejemplos de nematodos parásitos humanos incluyen anquilostomas, gusanos filariales 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 del crecimiento y un deterioro en el desarrollo cognitivo. Los gusanos filariales invaden los vasos linfáticos, dando como resultado extremidades permanentemente hinchadas y deformadas (elefantiasis) y los ojos, causando ceguera africana de los ríos. La ascáride grande del intestino *Ascaris lumbricoides* infecta a más de mil millones de personas en todo el mundo y causa desnutrición y enfermedad intestinal obstructiva. En los países desarrollados, los oxiuros son comunes y, a menudo, se transmiten a través de los niños en la guardería.

Incluso en 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 provocar anemia, diarrea, deshidratación, pérdida del apetito o la muerte.

A pesar de algunos avances en la disponibilidad de medicamentos y la infraestructura de salud pública y la casi eliminación de un nematodo tropical (el gusano de Guinea de origen acuático), la mayoría de las enfermedades de nematodos han seguido siendo problemas difíciles de resolver. El tratamiento de enfermedades por anquilostomas con fármacos antihelmínticos, por ejemplo, no ha proporcionado un control adecuado en regiones de alta incidencia

porque se produce una reinfección rápida después del tratamiento. De hecho, en los últimos 50 años, mientras que las ratas 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. Las iniciativas a gran escala de los gobiernos regionales, la Organización Mundial de la Salud, fundaciones y compañías farmacéuticas están tratando de controlar las infecciones por nematodos con las herramientas actualmente disponibles, incluidos tres programas para el control de la oncocercosis (ceguera de los ríos) en África y las Américas utilizando ivermectina y control de vectores; la Alianza Global para Eliminar la Filariasis Linfática usando DEC, albendazol e ivermectina; y el muy exitoso Programa de Erradicación del Gusano de Guinea. Hasta que se descubran vacunas seguras y efectivas para prevenir las infecciones por nematodos parásitos, los fármacos antihelmínticos se seguirán utilizando para controlar y tratar las infecciones parasitarias por nematodos tanto en humanos como en animales domésticos.

Ciertos oxazoles insecticidas (documento de los Estados Unidos 4,791,124) y tiazoles (documento de los Estados Unidos 4,908,357) y pirazoles nematicidas (documento de los Estados Unidos 6,310,049) se han divulgado en la técnica. Además, el documento de los Estados Unidos 2002/0013326 reporta 1,3,4-oxadiazoles que están disueltos con una piridina o una pirimidina y un residuo arilo o heteroarilo y se dice que son útiles para el control de nematodos. La presente invención divulga otros oxadiazoles con actividad nematicida sorprendentemente potente que muestran actividad comparable a los estándares comerciales. La potencia nematicida a nivel comercial no se ha demostrado previamente con oxadiazoles. Es importante destacar que estos compuestos son ampliamente activos contra los nematodos pero seguros para los organismos no objetivo.

El documento de los Estados Unidos 4,791,124 divulga ciertos oxazoles y tiazoles con actividad nematicida contra *Meloidogyne incognita* (nematodo de nudo de raíz) a 10 partes por millón. Sin embargo, los compuestos no se titularon a dosis inferiores, y como se puede ver en la tabla 1D en la presente memoria, ciertos análogos de tiazol que parecen altamente eficaces a 8 ppm no son comparables en potencia a estándares comerciales y no retienen actividad nematicida apreciable a 1 ppm.

El documento de los Estados Unidos 6,310,049 divulga ciertos pirazoles nematicidas con actividad contra el nematodo del nudo de raíz. Se muestran varios compuestos de pirazol que 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 con base en suelo. Se divulga que un compuesto tiene una actividad de invernadero a 20 ppm y un solo compuesto que tiene actividad de 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 se puede ver en la tabla 1D en la presente memoria, se observa 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.

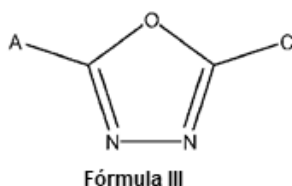
Algunos compuestos de oxadiazoles que tienen anillos de furano o tiofeno sustituidos pero no anillos de furano o tiofeno no sustituidos se divulgan como inductores de apoptosis y útiles como quimioterapéuticos contra ciertos cánceres (Zhang et al., 2005 J Med Chem. 48(16):5215-23). A pesar de algunas similitudes químicas superficiales, los análogos nematicidas de esta invención no inducen apoptosis en células de mamíferos y tienen igual potencia contra nematodos *C. elegans* de tipo salvaje y mutantes de *C. elegans* ced-3 o ced-4 deficientes en apoptosis. Estos análogos son por lo tanto estructural y funcionalmente distintos de los oxadiazoles inductores de apoptosis divulgados por Cai et al. en el documento de los Estados Unidos 7,041,685.

## Sumario

Las composiciones y procedimientos de control de nematodos se describen en la presente memoria, por ejemplo, nematodos que infestan las plantas o el situs de las plantas. Los nematodos que parasitan animales también se pueden controlar usando los procedimientos y compuestos descritos en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria composiciones nematicidas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos que tienen cualquiera de la fórmula descrita en la presente memoria, por ejemplo, los compuestos que se muestran a continuación.

En particular, la invención proporciona un procedimiento para el control de nematodos parásitos de plantas, comprendiendo el procedimiento administrar a una planta, una semilla o suelo una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo,



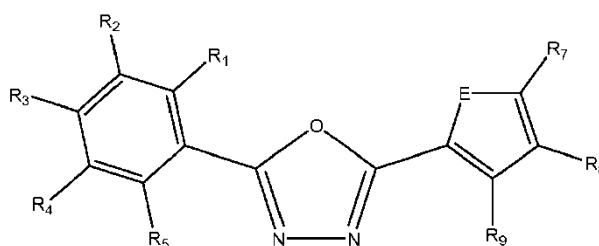
en la que,

A es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido independientemente 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.

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

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

También se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que la composición comprende un compuesto que tiene la Fórmula IIIa o una sal del mismo,



Fórmula IIIa

en la que,

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

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

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

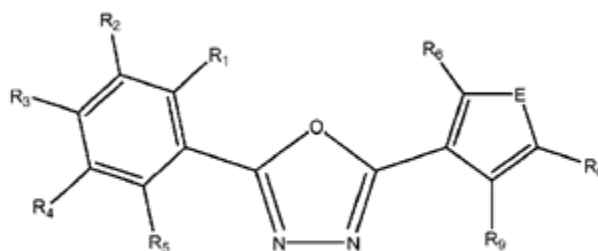
R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor

R<sub>9</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>

E es O o S.

En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula IIIa: R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no puedan ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> flúor, cloro o bromo, y E es O; R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no puedan ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> flúor, cloro y 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 de hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no puedan ser simultáneamente hidrógeno, tanto R<sub>2</sub> como 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 de hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no puedan ser simultáneamente hidrógeno, tanto R<sub>2</sub> como R<sub>4</sub> sean hidrógeno, R<sub>3</sub> es 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 de hidrógeno y Cl, R<sub>3</sub> es flúor, cloro o bromo, E es O y R<sub>9</sub> es 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 puedan 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 puedan ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>3</sub> 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 de hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no puedan ser simultáneamente hidrógeno, tanto R<sub>2</sub> como 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 puedan ser simultáneamente hidrógeno, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> sean hidrógeno, R<sub>3</sub> es 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 de hidrógeno y CH<sub>3</sub> con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no puedan ser simultáneamente hidrógeno, tanto R<sub>2</sub> como 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; y R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y Cl, R<sub>3</sub>, flúor, cloro y bromo, E es O y R<sub>9</sub> es flúor.

También se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que la composición comprende un compuesto que tiene la Fórmula IIIb o una sal del mismo,



Fórmula IIIb

en la que,

5  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno,  $\text{CH}_3$ , F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ;

$R_2$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$ ;

$R_3$  se selecciona de hidrógeno,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , F, Cl, Br,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ , CN y  $\text{C(H)O}$ ;

10  $R_8$  se selecciona de hidrógeno y flúor;

$R_6$  y  $R_9$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, F, Cl,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ; y

15 E es O o S.

En diversas realizaciones del compuesto de Fórmula IIIb:  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y  $\text{CH}_3$  con la condición de que  $R_1$  y  $R_5$  no puedan ser simultáneamente hidrógeno,  $R_3$  flúor, cloro o bromo, y E es O;  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y  $\text{CH}_3$  con la condición de que  $R_1$  y  $R_5$  no puedan ser simultáneamente hidrógeno,  $R_3$  flúor, cloro y bromo, E es S, y  $R_9$  es hidrógeno o flúor;  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y  $\text{CH}_3$  con la condición de que  $R_1$  y  $R_5$  no puedan ser simultáneamente hidrógeno, tanto  $R_2$  como  $R_4$  son hidrógeno,  $R_3$  es cloro o bromo, y E es O;  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y  $\text{CH}_3$  con la condición de que  $R_1$  y  $R_5$  no puedan ser simultáneamente hidrógeno, tanto  $R_2$  como  $R_4$  sean hidrógeno,  $R_3$  es cloro o bromo, E es S, y  $R_9$  es hidrógeno o flúor;  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y Cl,  $R_3$  es flúor, cloro o bromo, E es O y  $R_9$  es flúor;  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y  $\text{CH}_3$  con la condición de que  $R_1$  y  $R_5$  no puedan ser simultáneamente hidrógeno,  $R_3$  es flúor, cloro o bromo, y E es O;  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y  $\text{CH}_3$  con la condición de que  $R_1$  y  $R_5$  no puedan ser simultáneamente hidrógeno,  $R_3$  flúor, cloro o bromo, E es S, y  $R_9$  es hidrógeno o flúor;  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y  $\text{CH}_3$  con la condición de que  $R_1$  y  $R_5$  no puedan ser simultáneamente hidrógeno, tanto  $R_2$  como  $R_4$  son hidrógeno,  $R_3$  es cloro o bromo, y E es O;  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y  $\text{CH}_3$  con la condición de que  $R_1$  y  $R_5$  no puedan ser simultáneamente hidrógeno,  $R_2$  y  $R_4$  sean hidrógeno,  $R_3$  cloro o bromo, E es S y  $R_9$  es hidrógeno o flúor; y  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y Cl,  $R_3$  es flúor, cloro o bromo, E es O y  $R_9$  es flúor.

35 También se describe en la presente memoria un procedimiento para el control de nematodos no deseados, comprendiendo el procedimiento administrar a plantas, semillas o tierra una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas III, IIIa y IIIb sin las condiciones.

40 También se describe en la presente memoria un procedimiento para el control de nematodos no deseados, comprendiendo el procedimiento administrar a plantas, semillas o tierra una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas III, IIIa y IIIb sin las condiciones.

En algunos casos, la composición nematicida incluye además un tensioactivo acuoso. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar incluyen, Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Physan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye además un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además un codisolvente. Los ejemplos de codisolventes que se pueden usar incluyen mezclas de codisolvente de lactato de etilo, de lactato de metilo soyato/etilo (por ejemplo, Stepsol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alquilpirrolidonas (por ejemplo, la serie Agsolex), aceite a base de petróleo (por ejemplo, aromático 200) o un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además otro plaguicida (por ejemplo, nematicida, insecticida o fungicida) como una avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenceno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefonoxam y fosetil-al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo,

propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición también puede comprender herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfuron, glifosato, halosulfuron) y otros productos químicos para el control de la enfermedad (por ejemplo, quitosano).

- 5 También se describe una composición nematicida que comprende: análogos de oxadiazol o mezclas de análogos tales como 2-(4-clorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol.

En diversas realizaciones, la composición nematicida comprende además un tensioactivo acuoso. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar incluyen, Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Physan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye además un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además un codisolvente. Los ejemplos de codisolventes que se pueden usar incluyen mezclas de codisolvente de lactato de etilo, de lactato de metilo soyato/etilo (por ejemplo, Steposol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alquilpirrolidonas (por ejemplo, la serie Agsolex), aceite a base de petróleo (por ejemplo, aromático 200) o un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además otro plaguicida (por ejemplo, nematicida, insecticida o fungicida) como una avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefonoxam y fosetil-al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición también puede comprender herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfuron, glifosato, halosulfuron) y otros productos químicos para el control de la enfermedad (por ejemplo, quitosano).

25 También se describe un procedimiento para controlar nematodos parásitos no deseados (por ejemplo, nematodos distintos de *C. elegans*), incluyendo el procedimiento administrar a las plantas, semillas o suelo una composición nematicida que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria en cualquiera de las composiciones nematicidas descritas en la presente memoria.

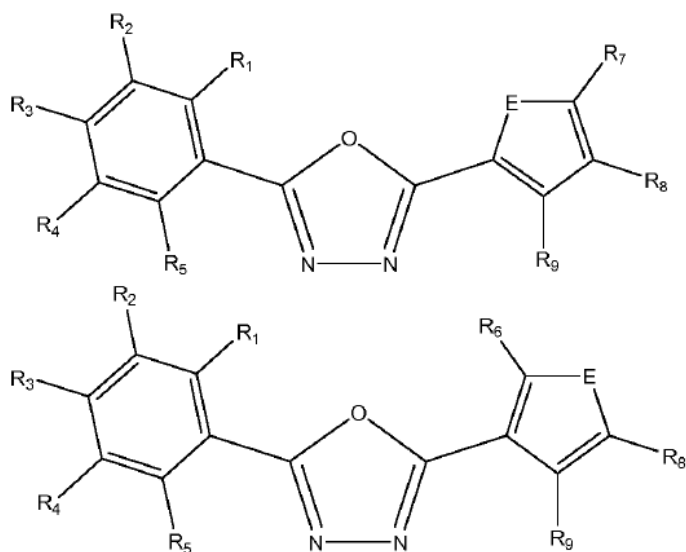
En algunos casos, el nematodo infecta a las plantas y la composición nematicida se aplica al suelo o a las plantas. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo antes de la siembra. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo después de la siembra. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo utilizando un sistema de goteo. En algunos casos, la composición nematicida se aplica al suelo usando un sistema de inmersión. En algunos casos, la composición nematicida se aplica a raíces de plantas o follaje de plantas (por ejemplo, hojas, tallos). En algunos casos, la composición de nematicida se cultiva en el suelo o se aplica en surco. En algunos casos, la composición nematicida se aplica a las semillas.

También se describe en la presente memoria un procedimiento para tratar un trastorno (por ejemplo, una infección) causado por un nematodo parásito (por ejemplo, *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum*, *B. malayi*) en una planta huésped. El procedimiento incluye administrar a la planta huésped una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula III, IIIa o IIIb. El compuesto se puede administrar por varios medios, incluyendo antes de la siembra, posterior a la siembra y como un empapado o una aplicación externa.

También se describe un procedimiento para proteger una planta de una infección por nematodos, comprendiendo el procedimiento aplicar a la planta, al suelo, o a las semillas de la planta un compuesto o compuesto que tiene la Fórmula III, IIIa y IIIb.

Se describen en la presente memoria procedimientos para controlar nematodos parásitos mediante la administración a plantas, semillas o suelo de una composición nematicida que comprende:

- 50 (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:****IIIa****IIIb**

en las que,

5  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de hidrógeno,  $CH_3$ , F, Cl, Br,  $CF_3$ ,  $OCF_3$

$R_2$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, F, Cl, Br,  $CF_3$

$R_3$  se selecciona de hidrógeno,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , F, Cl, Br,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ , CN, C(H)O

10  $R_8$  se selecciona de hidrógeno y flúor

$R_6$  y  $R_9$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCF_3$

15 E es O o S.

En algunos casos,  $R_1$  y  $R_5$  no son ambos H.

20 Las composiciones también pueden incluir un tensioactivo acuoso. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar incluyen, Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Physan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye además un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además un codisolvente. Los ejemplos de codisolventes que se pueden usar incluyen mezclas de codisolvente de lactato de etilo, de lactato de metilo soyato/etilo (por ejemplo, Stepisol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alquilpirrolidonas (por ejemplo, la serie Agsolex), aceite a base de petróleo (por ejemplo, aromático 200) o un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además otro plaguicida (por ejemplo, nematicida, insecticida o fungicida) como una avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzoceno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefenoxam y fosetil-al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición también puede comprender herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfuron, glifosato, halosulfuron) y otros productos químicos para el control de la enfermedad (por ejemplo, quitosano).

35 También se presenta un procedimiento para el control de nematodos no deseados que comprende administrar a las plantas, semillas o suelo una composición nematicida que comprende una cantidad efectiva de: (a) compuesto 2-(4-clorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol.

40 En ciertas realizaciones del procedimiento, la composición comprende además un tensioactivo acuoso. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar incluyen, Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Physan y Toximul TA 15. En algunos casos, la composición nematicida incluye además un potenciador de la permeación (por ejemplo, ciclodextrina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además un codisolvente. Los ejemplos de codisolventes que se pueden usar incluyen mezclas de codisolvente de lactato de etilo, de lactato de metilo

soyato/etilo (por ejemplo, Stepisol), isopropanol, acetona, 1,2-propanodiol, n-alquilpirrolidonas (por ejemplo, la serie Agsolex), aceite a base de petróleo (por ejemplo, aromático 200) o un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina). En algunos casos, la composición nematicida incluye además otro plaguicida (por ejemplo, nematicida, insecticida o fungicida) como una avermectina (por ejemplo, ivermectina), milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenceno (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefonoxam y fosetil-al. Los fungicidas útiles incluyen siltiofam, fludioxonilo, miclobutanilo, azoxistrobina, clorotalonilo, propiconazol, tebuconazol y piraclostrobina. La composición también puede comprender herbicidas (por ejemplo, trifloxisulfuron, glifosato, halosulfuron) y otros productos químicos para el control de la enfermedad (por ejemplo, quitosano); el nematodo infecta las plantas y la composición nematicida se aplica al suelo o a las plantas; la composición nematicida se aplica al suelo antes de la siembra; la composición nematicida se aplica al suelo después de la siembra; la composición nematicida se aplica al suelo usando un sistema de goteo; la composición nematicida se aplica al suelo usando un sistema de inmersión; la composición nematicida se aplica a las raíces de las plantas; la composición plaguicida se aplica a las semillas; y la composición nematicida se aplica al follaje de las plantas.

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

Como se usa en la presente memoria, un agente con "actividad anthelmíntica o antihelmíntica" es un agente que, cuando se prueba, tiene actividad mensurable de eliminación de nematodos o resulta en fertilidad o esterilidad reducida en los nematodos de manera que resultan en menos descendencia viable o que no hay descendencia o compromete la capacidad del nematodo para infectar o reproducirse en su huésped, o interfiere con el crecimiento o desarrollo de un nematodo. En el ensayo, el agente se combina con nematodos, por ejemplo, en un pozo de placa de microtitulación, en medios líquidos o sólidos o en el suelo que contiene el agente. Los nematodos en etapas se colocan en los medios. Se miden el tiempo de supervivencia, la viabilidad de la descendencia y/o el movimiento de los nematodos. Un agente con "actividad antihelmíntica o antihelmíntica" puede, por ejemplo, reducir el tiempo de supervivencia de los nematodos adultos con respecto a los adultos no expuestos en etapas similares, por ejemplo, en aproximadamente un 20%, 40%, 60%, 80% o más. En la alternativa, un agente con "actividad antihelmíntica o antihelmíntica o antihelmíntica" también puede causar que los nematodos dejen de replicarse, regenerarse y/o producir progenie viable, por ejemplo, en aproximadamente un 20%, 40%, 60%, 80% o más. El efecto puede ser aparente inmediatamente o en sucesivas generaciones.

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

El término "alquilo" tal como se emplea en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal y 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 solo 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 ello, incluyendo al menos un doble enlace entre dos de los átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo típicos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

El término "alquinilo" se usa en la presente memoria para indicar un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena esté limitada a ello, en el que hay al menos un triple enlace entre dos de los átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo típicos incluyen etinilo, 1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo y 2-butinilo.

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

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

Los grupos amino incluyen -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>15</sub> y -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, en los que R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son grupos alquilo C1-10 o cicloalquilo, o R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se combinan con el N para formar una estructura de anillo, tal como una piperidina, o R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se combinan con el N y otro grupo para formar un anillo, como una piperazina. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

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

Los grupos arilo comunes incluyen arilo C6-14, preferiblemente arilo C6-10. Los grupos arilo C6-14 típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo.

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

5 El término "arilalquilo" se usa en la presente memoria para referirse a cualquiera de los grupos alquilo C1-10 mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos arilo C6-14 mencionados anteriormente. Preferiblemente, el grupo arilalquilo es bencilo, fenetilo o naftilmetilo.

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

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

15 El término "ariloxi" se usa en la presente memoria para referirse al oxígeno sustituido por uno de los grupos arilo C6-14 mencionados anteriormente, que puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos ariloxi comunes incluyen fenoxi y 4-metilfenoxi.

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

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

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

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

35 El término heterociclo se usa en la presente memoria para indicar un sistema de anillo monocíclico de 3-7 miembros, saturado o parcialmente saturado o bicíclico de 7-10 miembros, que consiste en átomos de carbono y desde uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, y S, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado e incluir cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente esté fusionado a un anillo de benceno, y en el que el anillo heterocíclico pueda estar sustituido en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable.

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

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

50 Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo (tiofenilo), benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo (furanilo), piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxanotilo, pirrolilo, incluyendo sin limitación 2H-pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo (piridinilo), incluyendo, sin limitación, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolyl, quinolyl, ftalzinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, 1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona, 7-aminoisocoumarina, pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona, pirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidinilo, incluyendo, sin limitación, pirazolo [1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-3-ilo, bencimidazolilo, 2-oxindolilo y 2-oxobenzimidazolilo. Donde el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno en un anillo, tal átomo de nitrógeno puede estar en forma de un N-óxido, por ejemplo, un N-óxido de piridilo, N-óxido de pirazinilo y N-óxido de pirimidinilo.

60 El término "heteroariloxi" se usa en la presente memoria para referirse al oxígeno sustituido por uno de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos heteroariloxi útiles incluyen piridiloxi, piraziniloxi, pirroliloxi, pirazoliloxi, imidazoliloxi y tiofeniloxi.

65

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

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

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

10 La composición puede producirse en forma concentrada que incluye poca o nada de agua. La composición se puede diluir con agua o algún otro disolvente antes de su uso para tratar plantas, semillas, suelo o vertebrados.

15 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción a continuación. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

### Descripción de dibujos

20 Figura 1: Nódulo de las raíces visto en plantas sin aplicaciones químicas (prueba de otoño).

Figura 2: Nódulo típico de las raíces visto en plantas tratadas con 2 kg/ha 4776 (prueba de otoño).

Figura 3: Nódulo típico de las raíces en las plantas tratadas con 2 kg/ha 4559 (prueba de otoño).

25 Figura 4: Nódulo típico de la raíz en plantas tratadas con 2 kg/ha del nematicida comercial oxamil (prueba de otoño).

Figura 5: Nódulo de las raíces visto en plantas sin aplicaciones químicas (prueba de verano).

30 Figura 6: Nódulo típico de la raíz visto en plantas tratadas con 4 kg/ha 5823 (prueba de verano).

Figura 7: Nódulo típico de la raíz en plantas tratadas con 4 kg/ha 5938 (prueba de verano).

### Descripción detallada

35 En la presente memoria se describen ciertos compuestos, algunos de los cuales son análogos de oxadiazol con potente actividad nematicida de amplio espectro.

40 Los compuestos nematicidas se pueden suministrar a las plantas de forma exógena, a través de aerosoles, por ejemplo. Estos compuestos también se pueden aplicar como un recubrimiento de semillas. Los compuestos pueden aplicarse a plantas o al entorno de plantas que necesitan control de nematodos. Las composiciones se pueden aplicar mediante, por ejemplo, técnicas de empapado 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 puede aplicarse a través de sistemas de riego por goteo existentes. Este procedimiento es particularmente aplicable para algodón, fresas, tomates, patatas, verduras y plantas ornamentales. Alternativamente, se puede usar una aplicación de empapamiento donde se aplica una cantidad suficiente de composición nematicida de modo que drene al área de la raíz de las plantas. La técnica de empapado se puede utilizar para una variedad de cultivos y pastos de césped.

50 La concentración de la composición nematicida debería ser suficiente para controlar el parásito sin causar una fitotoxicidad significativa para la planta deseada. Los compuestos divulgados en esta invención tienen una buena ventana terapéutica.

55 Sorprendentemente, hemos encontrado que ciertos análogos de oxadiazol tienen potencias nematicidas comparables con los estándares de organofosfato y carbamato, pero muestran una excelente selectividad para los nematodos sobre plantas y animales. Por lo tanto, estos análogos proporcionarán compuestos útiles para el control de nematodos parásitos.

60 Los agentes nematicidas descritos en la presente memoria se pueden aplicar junto con otros agentes plaguicidas. El segundo agente puede, por ejemplo, aplicarse simultáneamente o secuencialmente.

Las composiciones nematicidas antes mencionadas se pueden usar para tratar enfermedades o infestaciones causadas por nematodos de los siguientes géneros a modo de ejemplo: Anguina, Ditylenchus, Tylenchorhynchus, Pratylenchus, Radopholus, Hirschmanniella, Nacobbus, Hoplolaimus, Scutellonema, Rotylenchus, Helicotylenchus, Rotylenchulus, Belonolaimus, Heterodera, otros nematodos de quiste, Meloidogyne, Criconemoides, Hemicyclophora, 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 preferentes 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 preferentes 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 de la invención.

### Ejemplos

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

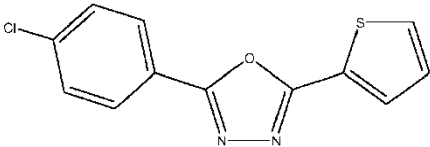
Visión de conjunto:

El compuesto de prueba se disuelve en una solución de acetona y se agrega al agua. Una plántula de pepino germinado se coloca en un vial con arena seca y la solución química de agua se agrega inmediatamente. Veinticuatro horas más tarde se añaden los huevos de Meloidogyne incognita a los viales y de 10 a 12 días más tarde se evalúan las raíces para nódulos de nematodos.

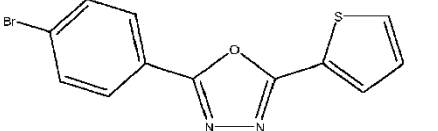
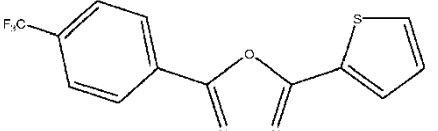
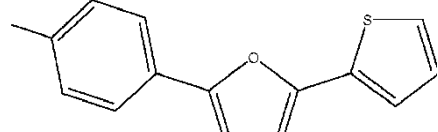
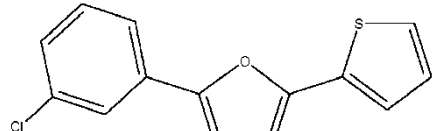
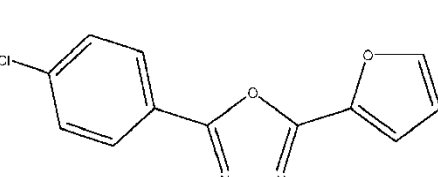
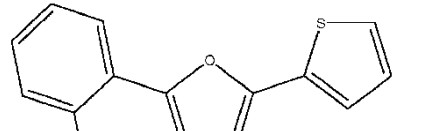
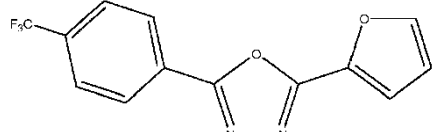
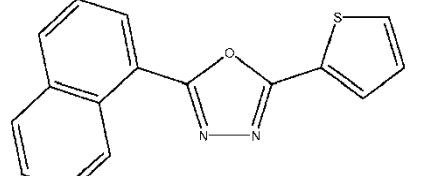
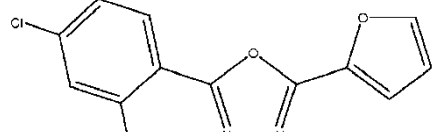
Procedimiento:

Las semillas de pepino se germinan durante 3 días en toallas de papel húmedas. Los brotes aceptables deben tener de 3 a 4 cm de largo con varias raíces laterales recién emergidas. Las soluciones madre de la química se preparan en una mezcla de acetona y Triton X100 (412 mg en 500 ml) hasta una concentración final de 5 mg/ml. La solución madre química se agrega luego a 10 ml de agua desionizada más Triton X100 al 0,015% de y se mezcla completamente. Esto es suficiente para probar cada condición por triplicado. Diez ml de arena seca se agrega a cada vial. En este momento, la solubilidad de la solución química se determina visualmente y se registra como ppt (precipitados grandes) o turbia (precipitados finos). Las plántulas se plantan inclinando el vial y colocando la plántula en la orientación correcta para que los cotiledones estén justo encima de la arena y luego se inclinan hacia atrás para cubrir las radículas con arena. Se añaden 3,3 ml de agua/mezcla química a cada vial y los viales se colocan en bastidores debajo de bancos de luz fluorescente. Los viales se inoculan dos días después de la plantación añadiendo 500 huevos vermiformes de M. incognita a cada vial en 50 ul de agua desionizada o de manantial. Los viales se mantienen debajo de las lámparas fluorescentes a temperatura ambiente y se riegan según sea necesario con 1 ml de agua desionizada, generalmente dos veces durante la duración de la prueba. La cosecha de las plantas de pepino se realiza de 10 a 12 días después de la inoculación, lavando la arena de las raíces. La calificación del nódulo de la raíz y la calificación de la fitotoxicidad visual se asignan utilizando las siguientes escalas: Escala de calificación del nódulo (nódulo:% de la masa de raíz con nódulo): 0 = 0-5%; 1 = 6-20%; 2 = 21-50%; y 3 = 51-100%. El promedio de la clasificación del nódulo triplicado se calcula a continuación: verde = 0,00-0,33 (sin nódulos); amarillo = 0,67-1,33 (nódulo leve); naranja = 1,67-2,33 (nódulo moderado); rojo = 2,67-3,00 (nódulo severo). La escala de fitotoxicidad visual también se asigna (Tox. Vis.; reducción visual en la masa de la raíz en comparación con el control): rs1 = retraso de crecimiento leve; rs2 = retraso de crecimiento moderado; rs3 = retraso de crecimiento severo.

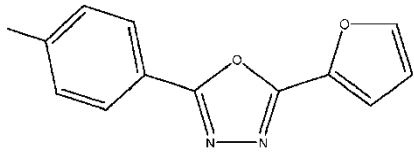
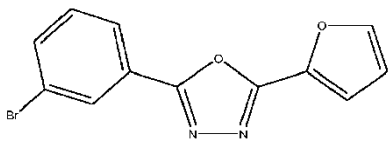
**Table 1A: Potentes análogos nematicidas de oxidiazol 2-tiofeno y 2-furano que muestran ejemplos de sustituciones compatibles con alta actividad**

| Nombre | Análogo                                                                             | escala de calificación del nódulo 8 ppm |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 4559   |  | 0                                       |

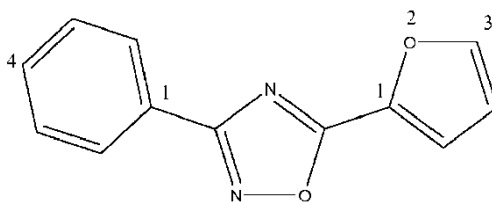
(continuación)

| Nombre | Análogo                                                                             | escala de calificación del nódulo 8 ppm |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 4948   |    | 0                                       |
| 4971   |    | 0,67                                    |
| 5006   |    | 0                                       |
| 5012   |    | 0,67                                    |
| 5082   |  | 1,67                                    |
| 5090   |  | 1,67                                    |
| 5132   |  | 1,33                                    |
| 5456   |  | 0,67                                    |
| 5499   |  | 0                                       |

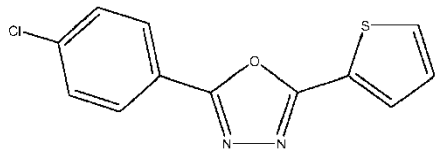
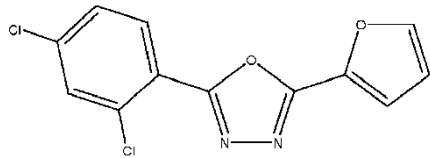
(continuación)

| Nombre | Análogo                                                                           | escala de calificación del nódulo 8 ppm |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 5666   |  | 1,33                                    |
| 5671   |  | 0,67                                    |
| Oxamil |                                                                                   | 0,67 (1 ppm)                            |

5 Una variedad de sustituciones únicas sobre o en el anillo aromático de seis miembros de los oxadiazoles fenil-2-furano y fenil-2-tiofeno son compatibles con una alta actividad nematocida. Los ejemplos de sustituciones individuales preferentes 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 se puede sustituir de forma múltiple de una manera compatible con una alta eficacia nematocida. El sistema de numeración de anillos se muestra a continuación.



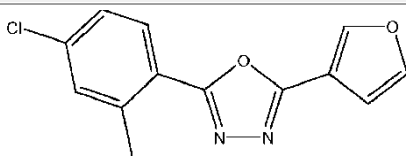
10 **Tabla 1B: Ejemplos de análogos de oxadiazol nematocida con potencia comparable a los estándares comerciales**

| Nombre                                                        | Análogo                                                                             | Escala de calificación del nódulo 1 ppm* |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 4559                                                          |  | 1 <sup>a</sup>                           |
| 5499                                                          |  | 1 <sup>a</sup>                           |
| Oxamil                                                        |                                                                                     | 0,67 <sup>a</sup> , 1,33 <sup>c</sup>    |
| Fenamifos                                                     |                                                                                     | 0 <sup>c</sup>                           |
| * Datos con las mismas letras son tomados de la misma prueba. |                                                                                     |                                          |

15 Varios oxadiazoles fenil-2-furano y fenil-2-tiofeno tienen una potencia nematocida equivalente al carbamato comercial nematocida oxamil y el organofosfato comercial nematocida fenamifos. Oxamil y fenamifos son compuestos altamente tóxicos clasificados como productos químicos de Clase I de toxicidad por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos. También es digno de mención el hecho de que algunos análogos de sustitución múltiple son especialmente nematocidas.

20

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

| Nombre                                                       | Análogo                                                                           | Escala de calificación del nódulo 1 ppm* |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 5876                                                         |  | 1,67 <sup>c</sup>                        |
| Oxamil                                                       |                                                                                   | 0,67 <sup>c</sup>                        |
| *Datos con las mismas letras son tomados de la misma prueba. |                                                                                   |                                          |

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

### Ejemplo 2: protocolos generales de prueba de invernadero

Plantación y crecimiento de soja:

Las semillas de soja se plantan en arena al 100% en macetas de plástico de trece centímetros cuadrados. El tratamiento químico se realiza cuando los frijoles de soja muestran el primer trifoliado que comienza a emerger entre 10 y 12 días después de la siembra. Al menos cuatro horas después de la aplicación química, se aplican los huevos del nematodo del quiste de soja (SCN) y 28 días después de la inoculación del huevo, se cosecha la prueba.

Plantación y crecimiento de pepino

Las semillas de pepino se plantan en una mezcla de suelo arenoso en macetas de plástico de trece centímetros cuadrados. Cuando los cotiledones se abren completamente y justo cuando comienza a salir la primera hoja, generalmente 7 días después de la siembra, se aplica química para el tratamiento de 7 días. Una semana más tarde se aplica la química para el tratamiento de 0 días. Se utilizan plantas separadas para cada aplicación. Las plantas generalmente están ahora en la etapa de 1-2 hojas. Al menos cuatro horas después de la aplicación de la química, las macetas se inoculan con huevos de nematodos de nudos de raíz (RKN). Las plantas se califican por la nodulación 14 días después de la inoculación del huevo.

Formulación química y aplicación

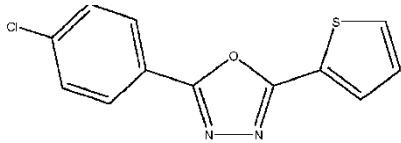
Un miligramo de producto químico por cuatro macetas equivale a un kilogramo por hectárea de sustancia química. Una prueba estándar usa cuatro repeticiones. Para ratas superiores a 2 kg/ha, la cantidad deseada de producto químico se pesa en un vial de 30 ml (por ejemplo: rata de 8 kg/ha = 8 mg de producto químico en vial de 30 ml). El producto químico se disuelve en 2 ml de disolvente apropiado, generalmente acetona. Para ratas inferiores a 2 kg/ha, se pesan 2 miligramos de producto químico en el vial y se disuelven en 2 ml del disolvente. La cantidad apropiada de concentrado químico se pipetea a continuación en un vial separado de 30 ml y se agrega disolvente para llevar el volumen a 2 ml (ejemplo, 0,5 kg/ha = 0,5 ml de concentrado + 1,5 ml de disolvente). A continuación, cada concentrado disuelto se lleva a un total de 20 mililitros usando solución de tensioactivo Triton X 100 al 0,05%.

Aplicación de producto químico y nematodos

Las macetas que deben tratarse son húmedas pero no saturadas. A cada una de las cuatro macetas, se pipetea cinco mililitros de la solución química adecuada en la superficie del medio asegurándose de evitar el contacto con la base de la planta. Inmediatamente después de la aplicación química, utilizando una boquilla de nebulización, la superficie de la maceta se humedece lo suficiente como para saturar el riego de macetas en la solución química. La aplicación química se realiza por la mañana.

Los huevos de nematodos, ya sea SCN o RKN, se agregan al 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 más las plantas de control no tratadas. Un pequeño agujero de 1 cm de profundidad se perfora en la superficie de la maceta. Se pipetea un mililitro de la suspensión de huevo de nematodos en el orificio. Inmediatamente después, el orificio se cubre suavemente. El riego de las plantas de prueba se restringe a solo agua según sea necesario para evitar el marchitamiento durante un período de 24 horas. Después del riego restringido de 24 horas, se realiza un riego de subirrigación normal durante la prueba.

Tabla 2: ensayo en plantas de soja de SCN en arena de invernadero

| Nombre    | Análogo                                                                           | 2 kg*           | 1 kg*           | 0,5 kg* | 0,25kg* | 0,1kg* |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------|---------|--------|
| 4559      |  | 98 <sup>a</sup> |                 |         |         |        |
| Fenamifos |                                                                                   |                 | 98 <sup>a</sup> | -       | -       | -      |

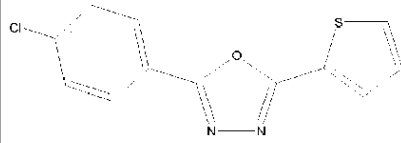
\*Rata en kg/ha. Los datos muestran el control porcentual (es decir, reducción del número de quistes) en relación con el tratamiento del control en blanco. Los datos con las mismas letras se toman de la misma prueba.

- 5 Los oxadiazoles de esta invención son nematicidas altamente eficaces contra el nematodo del quiste de soja con potencias comparables a fenamifos que demuestran que esta área de la química tiene amplio espectro nematicida.

### Ejemplo 3: Protocolos de prueba de *Belonolaimus longicaudatus* (nematodo de aguijón)

- 10 Las poblaciones de nematodos de aguijón (*Belonolaimus longicaudatus*) se mantienen en césped de San Agustín en suelo en macetas de 15 cm. Al iniciar la prueba, el césped se retira de las macetas y el suelo que contiene huevos, juveniles y adultos de nematodos se subdivide en macetas que contienen cada una un volumen de 125 cm<sup>3</sup>. Los compuestos a probar se disuelven en 3 ml de acetona usando 3, 6 o 15 mg para alcanzar ratas de aplicación de área superficial equivalentes de 2, 4 o 10 kg/ha, respectivamente. Se añaden 3 ml de solución madre de acetona a 30 ml de agua, y se usan 5 ml de esa solución para empapar cada una de las 6 macetas de prueba replicadas
- 15 preparadas como se describió anteriormente. Las macetas tratadas que contienen nematodos se incuban en el laboratorio a temperatura ambiente de aproximadamente 25 °C. Después de 3 días, el suelo de cada maceta se lava en un aparato de Baermann modificado que consta de una pantalla que soporta una capa de papel de filtro sobre la que se coloca la muestra de suelo y se coloca en un recipiente con agua. Las muestras se incuban a continuación a 25 °C durante 24 horas para permitir que los nematodos vivos migren a través del papel y la pantalla y a un depósito
- 20 de agua que se recogerá para contar con un microscopio óptico. Los nematodos que han sido destruidos o inmovilizados por los compuestos de prueba no pueden migrar al reservorio.

Tabla 3: Eficacia contra el nematodo de aguijón en un ensayo de suelo de mesa

| Nombre                | Análogo                                                                             | 2 kg/ha | 4 kg/ha | 10 kg/ha | Otro |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|----------|------|
| 4417                  |                                                                                     |         |         |          |      |
| 4559                  |  | 39      | 47      | 33       |      |
| Positivo <sup>#</sup> |                                                                                     |         |         |          | 20   |
| Negativo <sup>#</sup> |                                                                                     |         |         |          | 65   |
| Agua                  |                                                                                     |         |         |          | 62   |

\*Número de nematodos recuperados del suelo tratado después de 3 días de incubación con el compuesto

<sup>#</sup> 11,1 kg de fenamifos utilizados como control positivo, formulación de acetona en blanco utilizada para disolver compuestos en el control negativo.

- 25 Ciertos oxazoles y oxadiazoles son nematicidas altamente eficaces contra el nematodo de aguijón, que es una plaga grave en el césped. Estos análogos tienen potencias comparables a fenamifos, lo que demuestra que esta área de la química tiene amplio espectro nematicida.

### 30 Ejemplo 4: prueba de campo nematicida de otoño

Establecimiento del sitio

El sitio de prueba estaba ubicado en 3511 Highway F en New Melle, MO, condado de Saint Charles. El suelo era una pradera/pastura nativa que cubría el suelo franco arcilloso limoso. Se cavaron agujeros utilizando un cargador deslizante Bobcat 763 con un sinfín de 30 cm a una profundidad de 46 cm. El volumen total de cada agujero fue de aproximadamente 0,03 m<sup>3</sup>. Se compraron 4,6 m<sup>3</sup> de tierra vegetal y 9 toneladas de arena de río de Dardenne Farms Topsoil. La mezcla en una proporción de 4 volúmenes de arena a 1 volumen de suelo se logró usando un mezclador de concreto de 0,25 m<sup>3</sup> montado en un remolque. Los agujeros se llenaron y luego se volvieron a llenar 5 días después de la sedimentación. La mezcla fue 92,5% de arena, 2,5% de limo y 5% de arcilla. La materia orgánica fue 0,2% y el pH fue 6,8.

Las parcelas se sembraron con semillas de calabaza y tuvieron un soporte uniforme de plántulas de calabaza (2 por parcela, separadas por 10 cm) con la primera hoja verdadera emergente justo antes del tratamiento.

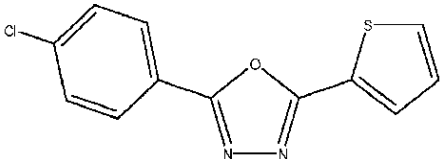
#### Tratamiento e Inoculación

Los tratamientos se organizaron en un diseño de bloque con los bloques dispuestos perpendiculares a la pendiente primaria y paralelos a la pendiente secundaria. Hay 7 controles inoculados y 5 controles no inoculados y las distribuciones de la gravedad de la enfermedad parecen independientes de la ubicación.

| Diseño de bloque completo aleatorio |       |       |       | ← N   |       |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| blq 1                               | blq 2 | blq 3 | blq 4 | blq 5 | blq 6 |
| 1                                   | 6     | 8     | 3     | 7     | 9     |
| 5                                   | 10    | 5     | 1     | 9     | 9     |
| 2                                   | 7     | 9     | 4     | 9     | 8     |
| 4                                   | 5     | 7     | 2     | 2     | 7     |
| 6                                   | 2     | 6     | 10    | 8     | 6     |
| 3                                   | 1     | 3     | 10    | 6     | 5     |
| 8                                   | 9     | 4     | 8     | 1     | 4     |
| 9                                   | 3     | 10    | 5     | 4     | 3     |
| 7                                   | 4     | 1     | 7     | 3     | 2     |
| 10                                  | 8     | 2     | 6     | 5     | 1     |

Las ratas de aplicación se expresan como kg de material activo por hectárea, y el mg por parcela se basa en el área superficial de los agujeros taladrados y llenos (0,00008559 Ha). Los compuestos de DC se formularon inmediatamente antes de la aplicación de la siguiente manera: 1) la cantidad requerida para tratar las seis réplicas se disolvió en 300 ml de acetona, 2) para cada parcela se añadieron 50 ml de esa solución a un cilindro graduado con 2 ml de Triton X100 al 12,5% y el volumen se elevó a 500 ml con agua del grifo. La mezcla resultante es la misma que la utilizada en los ensayos de invernadero estándar (acetona al 10%, Triton X100 al 0,05%). Los tratamientos con oxamil se prepararon a partir de 2L de Vydate formulado de la misma manera. Los 500 ml se colocaron en una regadera y todo el volumen se roció uniformemente sobre la superficie de la parcela. No se produjo escorrentía ni acumulación de líquido, si la hubo, duró poco. El volumen de lavado final fue de 0,58 ml/cm<sup>2</sup>, en comparación con 0,2 ml/cm<sup>2</sup> utilizado en nuestro invernadero, sin embargo, las microparcels son mucho más profundas por lo que el volumen de inmersión aplicado por volumen de suelo tratado es aproximadamente el mismo.

**Tabla 4A: Lista de compuesto de tratamiento**

| Nombre | Análogo                                                                             | Rata de campo* | Cantidad* |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| 4559   |  | 2              | 17        |
| Oxamil |                                                                                     | 5              | 43        |
|        |                                                                                     | 2              | 17        |
| NT     |                                                                                     |                |           |

(continuación)

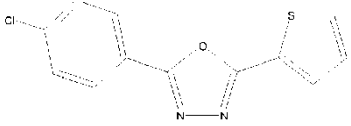
| Nombre                                                                                                                                                                                                                                                                     | Análogo | Rata de campo* | Cantidad* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|-----------|
| NI                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |                |           |
| *Rata de campo en kg ai por hectárea y cantidad de compuesto agregado en mg ai por parcela.<br><br>NT = no tratado (es decir, inoculado con nematodos pero no tratado con químicos)<br><br>NI = no inoculado (es decir, no tratado con químicos o inoculado con nematodos) |         |                |           |

5 Los huevos de *Meloidogyne incognita* se cosecharon durante un período de dos semanas y se almacenaron a aproximadamente 5 °C hasta que se necesitaron. Una solución madre de 5,6 millones de huevos vermiformes se ajustó a 9.000/ml en 620 ml. Un día después del tratamiento, se realizaron dos orificios en cada parcela a unos 7 cm de distancia y equidistantes de las plantas de calabaza. Se pipetearon cinco ml de suspensión de huevos en cada orificio, que luego se selló y la parcela se regó ligeramente. Se agregaron un total de 90.000 huevos vermiformes a cada parcela.

10 Observaciones tempranas

15 Dos días después del tratamiento se observó una ligera fitotoxicidad con el tratamiento 4417 2 kg/ha. Los hipocótilos de las plántulas afectadas se empaparon con agua en la línea del suelo. El diámetro de la hoja de las primeras hojas verdaderas medido cinco días después del tratamiento (5 DAT) también mostró una ligera reducción para el tratamiento 4417. Ninguno de los compuestos pareció afectar el inicio de la floración.

Tabla 4B: Calificaciones de raíces

| Nombre  | Análogo                                                                             | TW28       | RG28    | RW28   | RG43     | RW43    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|--------|----------|---------|
| 4559    |  | 150,8 cd   | 34,2 ab | 6,4 ab | 24,0 cde | 13,2 ab |
| Oxamil5 |                                                                                     | 232,1 abcd | 10,5 c  | 6,6 ab | 17,3 def | 12,7 b  |
| Oxamil2 |                                                                                     | 136,8 d    | 45,0 a  | 5,6 b  | 42,3 ab  | 14,3 ab |
| NT      |                                                                                     | 322,4 a    | 38,6 a  | 7,9 a  | 54,7 a   | 15,5 ab |
| NI      |                                                                                     | 263,1 ab   | 0,4 c   | 6,9 ab | 0,0 g    | 14,4 ab |

\*Las medias con una letra en común no son significativamente diferentes en  $P = 0,1$  usando la prueba T de Estudiante.

TW28 = peso superior a los 28 días después del tratamiento

RG28 = % de nódulos de raíz a los 28 días después del tratamiento

TW28 = peso de la raíz a los 28 días después del tratamiento

RG43 = % de nódulos de raíz a los 43 días después del tratamiento

TW43 = peso de la raíz a los 43 días después del tratamiento

NT = no tratado (es decir, inoculado con nematodos pero no tratado con químicos)

NI = no inoculado (es decir, no tratado con químicos o inoculado con nematodos)

Oxamil5 y Oxamil2 son oxamil a 5 kg ai/ha y 2 kg ai/ha respectivamente

La primera evaluación de raíz fue a 28 DAT. Las partes superiores fueron cortadas y pesadas de inmediato en el campo, y las raíces fueron cuidadosamente excavadas para no perturbar la planta restante.

El daño de los nódulos de raíz se estimó en 28 DAT y 43 DAT usando una escala de porcentaje de discretización de 0, 1, 5, 10, 25, 33, 50, 66, 75, 90 y 100% que representa el % de la masa de raíz significativamente afectado por nódulos. En ambos tiempos de muestreo, todos los compuestos proporcionaron control de los nódulos de las raíces que era numéricamente superior al oxamil a una tasa equivalente. 4559 fue significativamente mejor que oxamil en el punto de tiempo de 43 días.

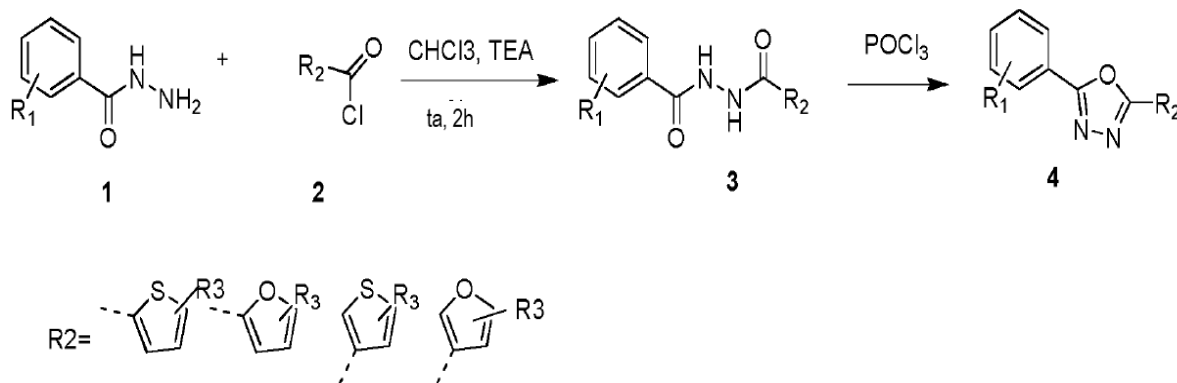
En resumen, el compuesto proporciona un control de nematodos equivalente o superior a oxamil en condiciones de campo. Por lo tanto, estos análogos nematicidas son superiores a muchos de los candidatos de nematicida más selectivos más nuevos que carecen de eficacia de campo a tasas de uso razonables y carecen de suficiente longevidad como para ser de interés comercial.

#### Ejemplo 5: Descripción de la síntesis de los compuestos de la Fórmula III.

Los compuestos de esta invención de la Fórmula III se pueden preparar usando procedimientos conocidos por las personas experimentadas en la técnica. Específicamente, los compuestos de esta invención con las Fórmulas Ia y Ib pueden prepararse como se ilustra mediante la reacción ejemplar en el Esquema 1. Las alfa aminocetonas 3 se preparan a partir de las acetofenonas 1 en un procedimiento de dos etapas que implica la bromación con 4-(dimetilamino) tribromuro de piridina y posterior aminación del bromuro intermedio 2 con diformilamida de sodio. La aminocetona 3 se hace reaccionar a continuación con un cloruro de acilo 4 apropiado para producir la acilaminocetona 5. Se lleva a cabo una ciclación del precursor lineal 5 al análogo 6 2,5-disustituido de 1,3-oxazol con fosforoxicloruro en DMF con buenos rendimientos.

Específicamente, los compuestos de esta invención con las Fórmulas IIIa y IIIb se pueden preparar como se ilustra mediante la reacción a modo de ejemplo en el Esquema 1. La benzohidrazida 1 se hace reaccionar con el cloruro de acilo 2 en cloroformo en presencia de trietilamina (TEA) a temperatura ambiente para dar acil benzohidrazida 3. Se lleva a cabo una ciclación de la diacilhidrazina 3 al compuesto 4 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol con cloruro fosforoso ( $\text{POCl}_3$ ) en DMF.

Esquema 1: esquema sintético para compuestos de la Fórmula IIIa y IIIb



#### Ejemplo de Fórmula IIIa: 2-(4-Cloro-fenil)-5-tiofen-2-il-[1,3,4] oxadiazol:

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 2,0 g (11,7 mmol, 1 eq) de 4-clorobencidrazida (1) en 100 ml de cloroformo estabilizado con amelena, seguido de la adición de 4 ml (29,25 mmol, 2,5 eq) de TEA. A continuación, se añadieron gota a gota 1,4 ml (12,87 mmol, 1,1 eq) de cloruro de 2-tiofenocarbonilo (2) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS en un gradiente de doce minutos. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó con cloroformo y luego se secó en alto vacío durante dos horas. Se confirmó que el material resultante era la diacilhidrazida deseada y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La diacil-hidrazida bruta se disolvió en 60 ml de  $\text{POCl}_3$  bajo calentamiento. La mezcla resultante se calentó luego bajo reflujo en un baño de aceite (100-110 °C) durante 5-7 horas. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS en un gradiente de doce minutos. Una vez que se completó la reacción de ciclación según se determinó mediante LCMS, se evaporó cuidadosamente  $\text{POCl}_3$  al vacío y la reacción se neutralizó luego con una solución 1 N de hidróxido de amonio. El producto se extrajo con acetato de etilo (300 ml) a partir de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml), se lavó con una salmuera (2 x 200 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna instantánea (hexano  $\rightarrow$  acetato de etilo/hexano al 12%), y luego se recrystalizó de una mezcla de hexano/acetato de etilo (5:1)

## ES 2 656 163 T3

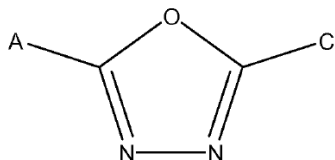
para dar 1,3 g del compuesto deseado 2-(4-cloro-fenilo)-5-tiofen-2-il-[1,3,4]oxadiazol (42%) como un sólido blanco.  
Fórmula química:  $C_{12}H_7ClN_2OS$ ; MW 262,71; ESMS: m/z 263 (M+H);

$^1H$ -RMN (250 MHz,  $D_6$ -DMSO): 8,08-8,12 (m, 2H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H)

5

## REIVINDICACIONES

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



Fórmula III

en la que,

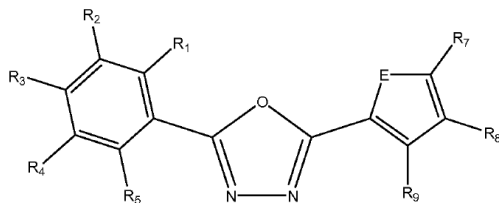
A es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN y C(H)O; y

C es tienilo o furanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que C es tienilo.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que C es furanilo.

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



Fórmula IIIa

en la que,

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

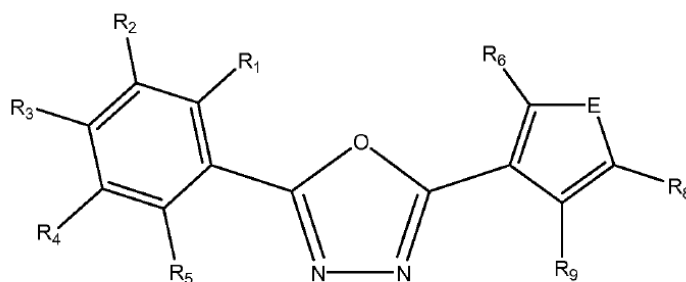
R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN y C(H)O;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y flúor;

R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; y

E es O o S.

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



Fórmula IIIb

en la que,

- 5  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  $\text{CH}_3$ , F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$  y  $\text{OCF}_3$ ;
- $R_2$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br y  $\text{CF}_3$ ;
- $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , F, Cl, Br,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ , CN y  $\text{C(H)O}$ ;
- 10  $R_8$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor;
- $R_6$  y  $R_9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ; y
- 15 E es O o S.
6. El procedimiento de la reivindicación 4 o 5, en el que E es S.
7. El procedimiento de la reivindicación 4 o 5, en el que E es O.
- 20 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición comprende 2-(4-clorofenil)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la composición comprende un tensioactivo.
- 25 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición comprende un codisolvente.
- 30 11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la composición incluye uno o más de entre: un insecticida, un fungicida, un herbicida u otro plaguicida.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el insecticida, fungicida, herbicida u otro plaguicida se selecciona del grupo que consiste en avermectina, ivermectina, milbemicina, imidacloprid, aldicarb, oxamil, fenamifos, fostiazato, metam de sodio, etridiazol, penta-cloro-nitrobenzono (PCNB), flutolanil, metalaxil, mefenoxam, fosetil-al, siltiofam, fludioxonil, miclobutanil, azoxistrobin, clorotalonil, propiconazol, tebuconazol, piraclostrobina, trifloxisulfuron, glifosato y halosulfuron.
- 35 13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el nematodo parásito de plantas se selecciona de: *Globodera pallida*, *M. incognita*, *H. glycines*, *B. longicaudatus*, *H. contortus*, *A. suum* y *B. malayi*, o en el que el nematodo parásito de la planta es un nematodo de uno de los siguientes géneros: *Pratylenchus*, *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Rotylenchulus*, *Hoplolaimus*, *Belonolaimus*, *Longidorus*, *Paratrichodorus*, *Ditylenchus*, *Xiphinema*, *Helicotylenchus*, *Radopholus*, *Hirschmanniella*, *Tylenchorhynchus* y *Trichodorus*.
- 40 14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la composición se administra a una semilla.
15. Una semilla que tiene un recubrimiento nematicida que comprende un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 50

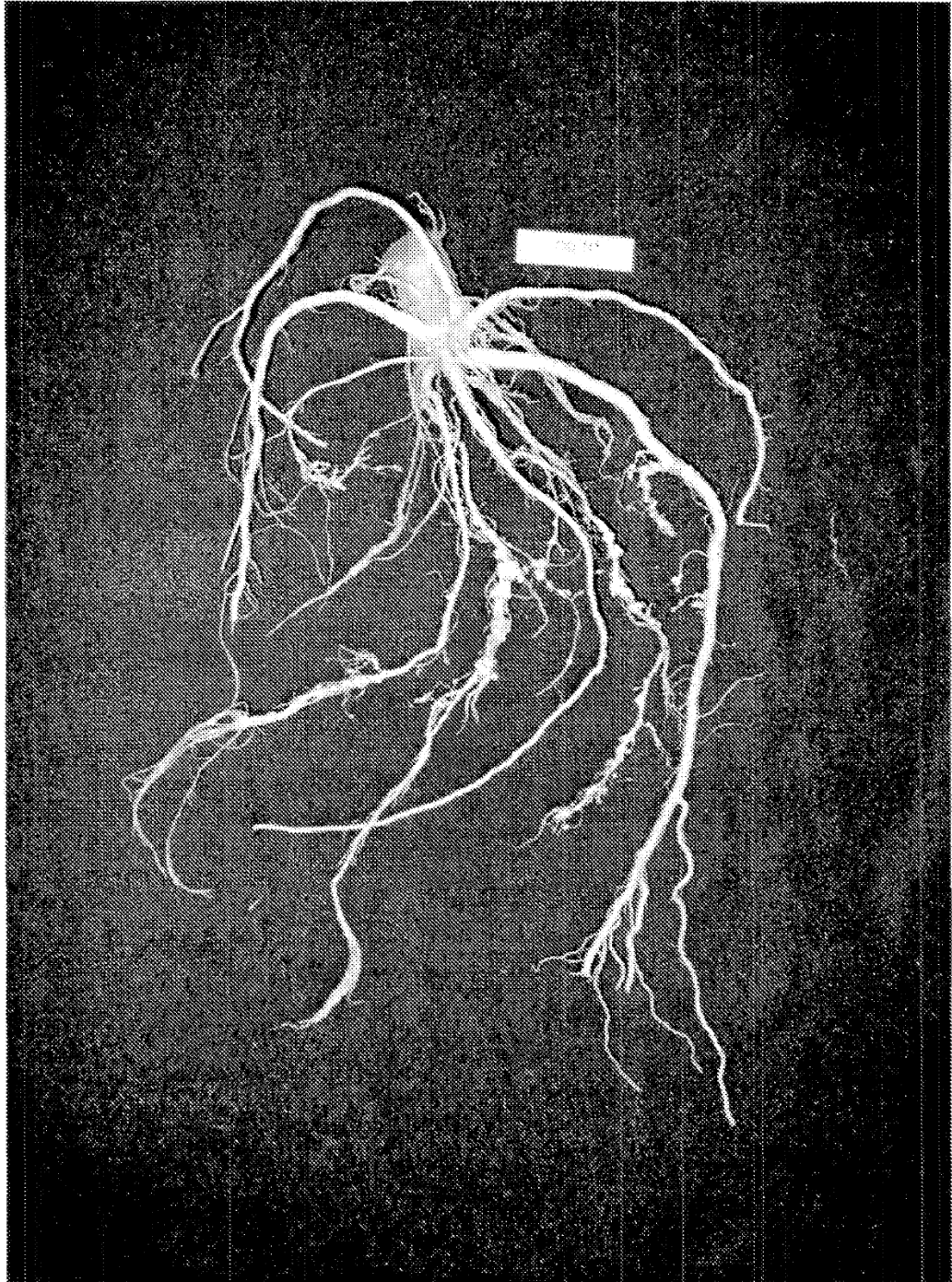


Figura 1: Raíces de plantas no tratadas (prueba de otoño)

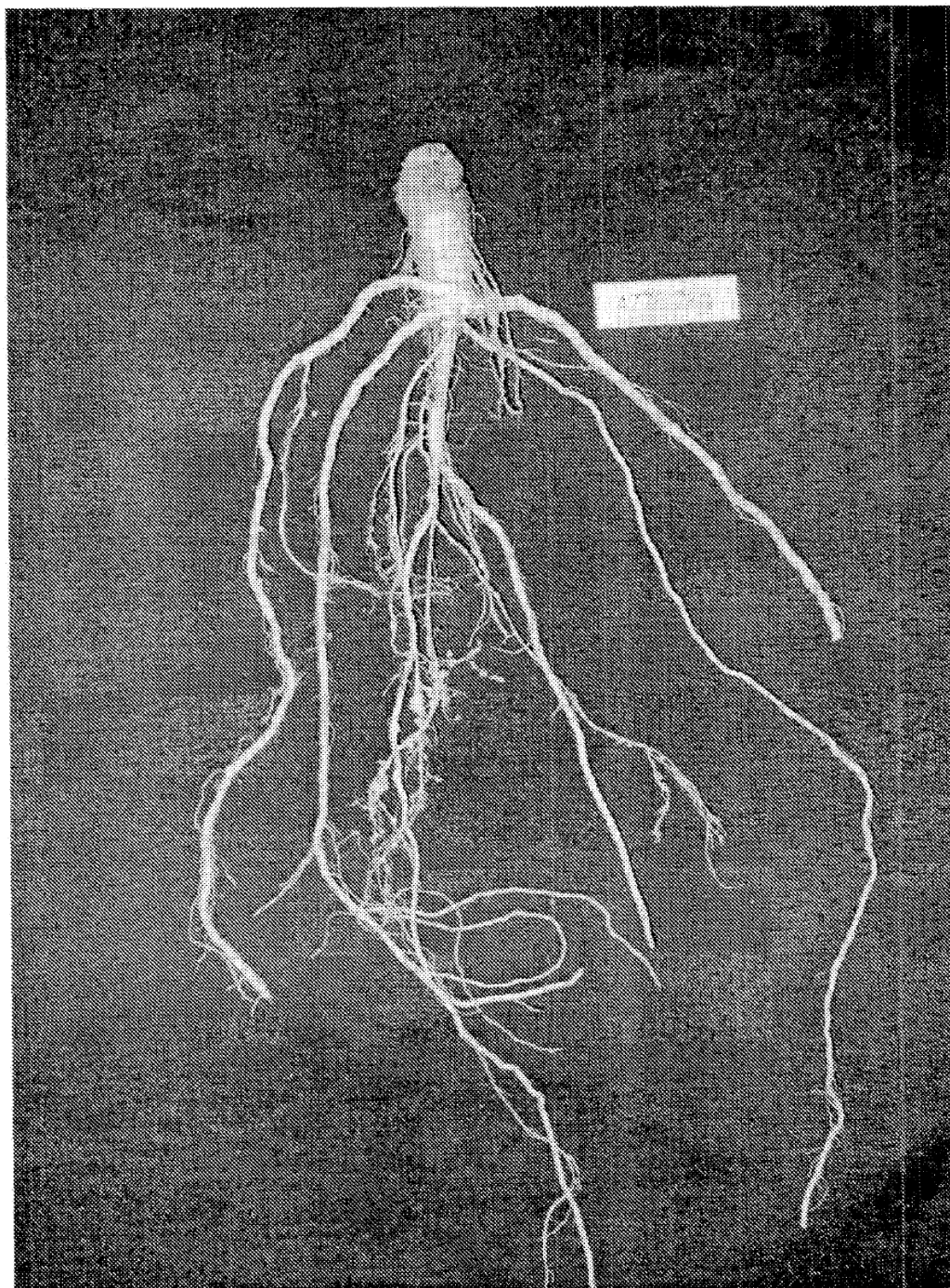


Figura 2: Raíces de plantas tratadas con 4776 2kg/ha ai (prueba de otoño)

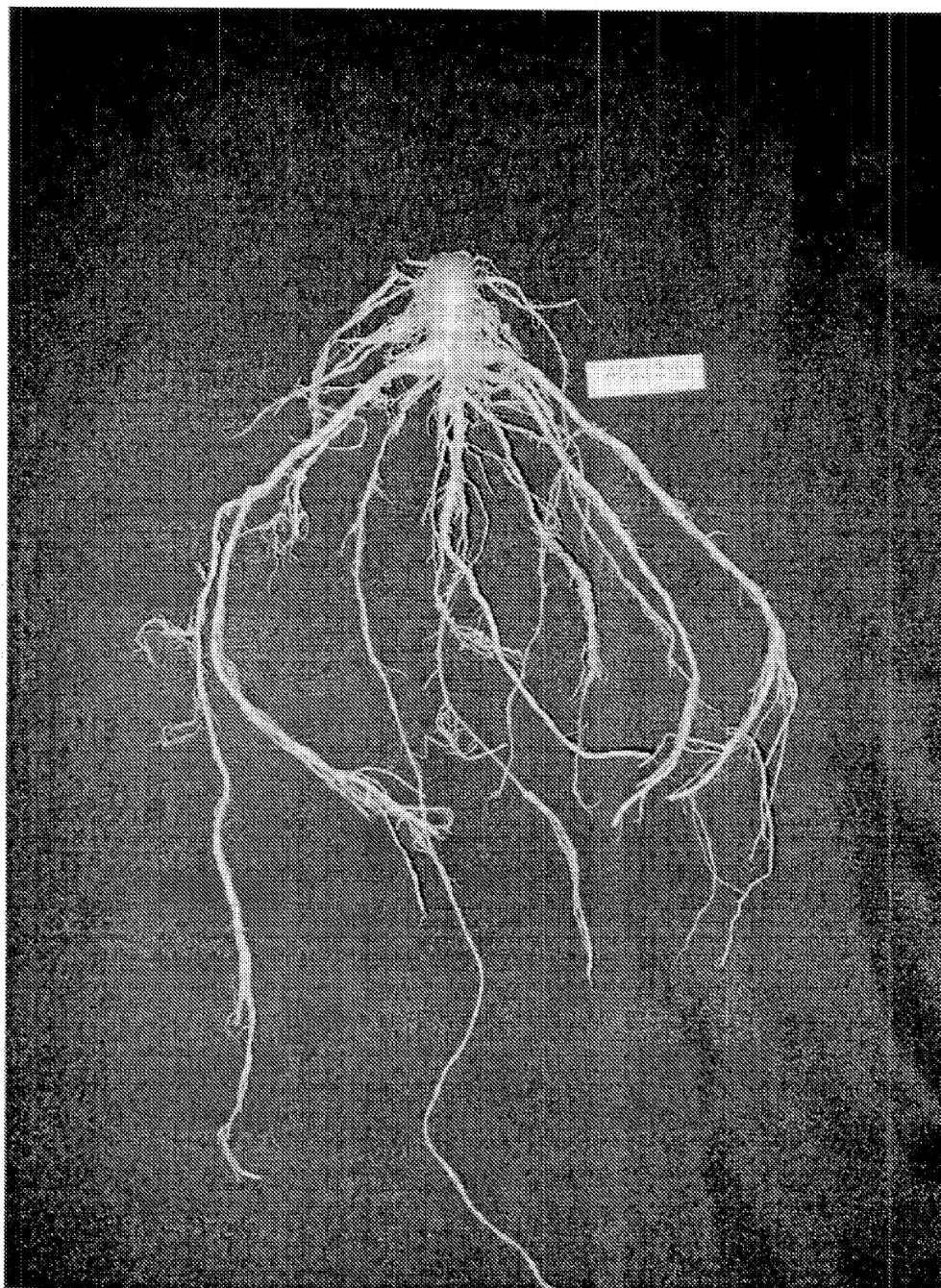


Figura 3: raíces de plantas tratadas con 4559 2kg/ha ai (prueba de otoño)

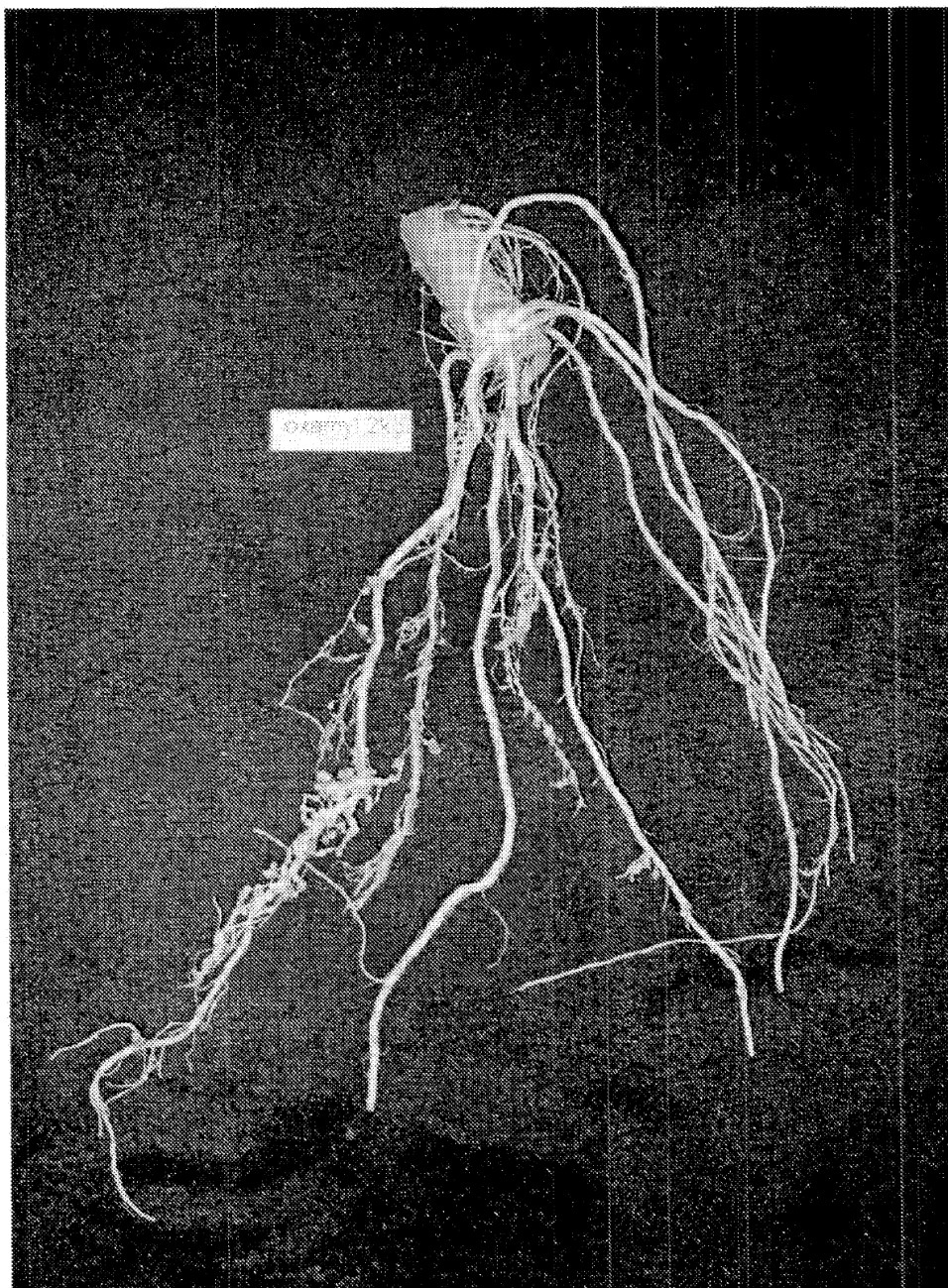


Figura 4: raíces de plantas tratadas con oxamil 2kg/ha ai (prueba de otoño)

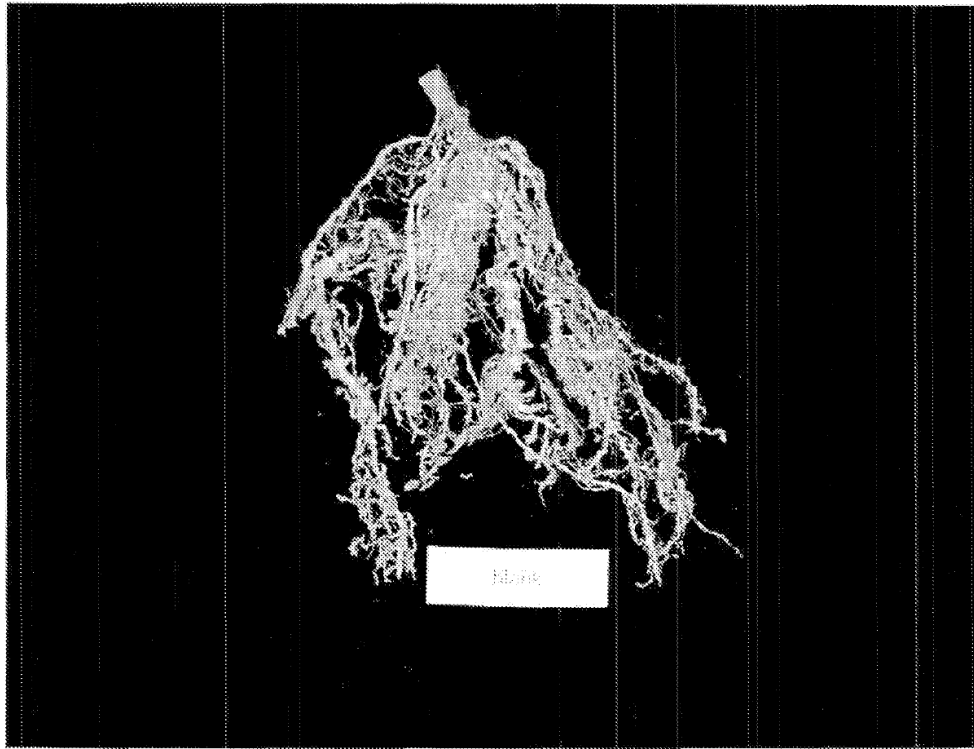


Figura 5: Raíces de plantas no tratadas (prueba de verano)

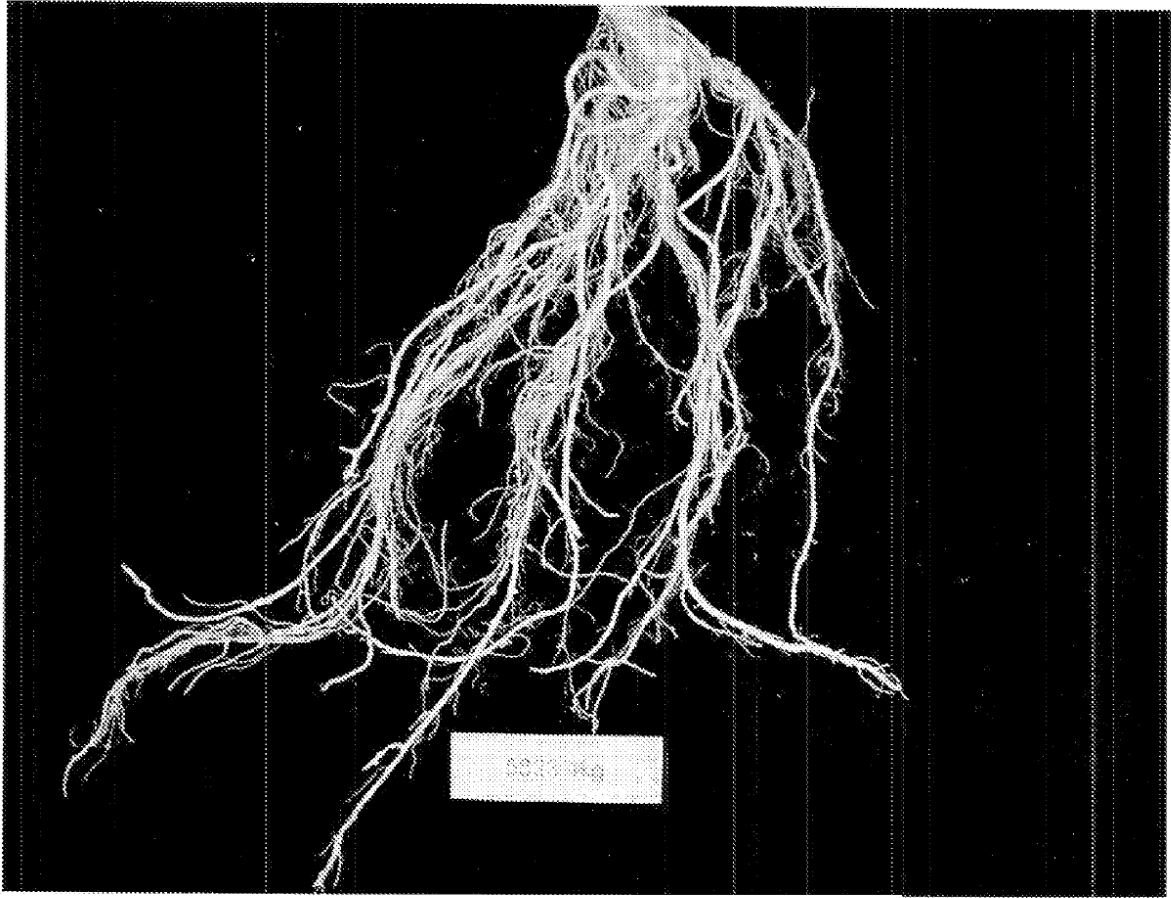


Figura 6: Raíces de plantas tratadas con 5823 4kg/ha ai (prueba de verano)

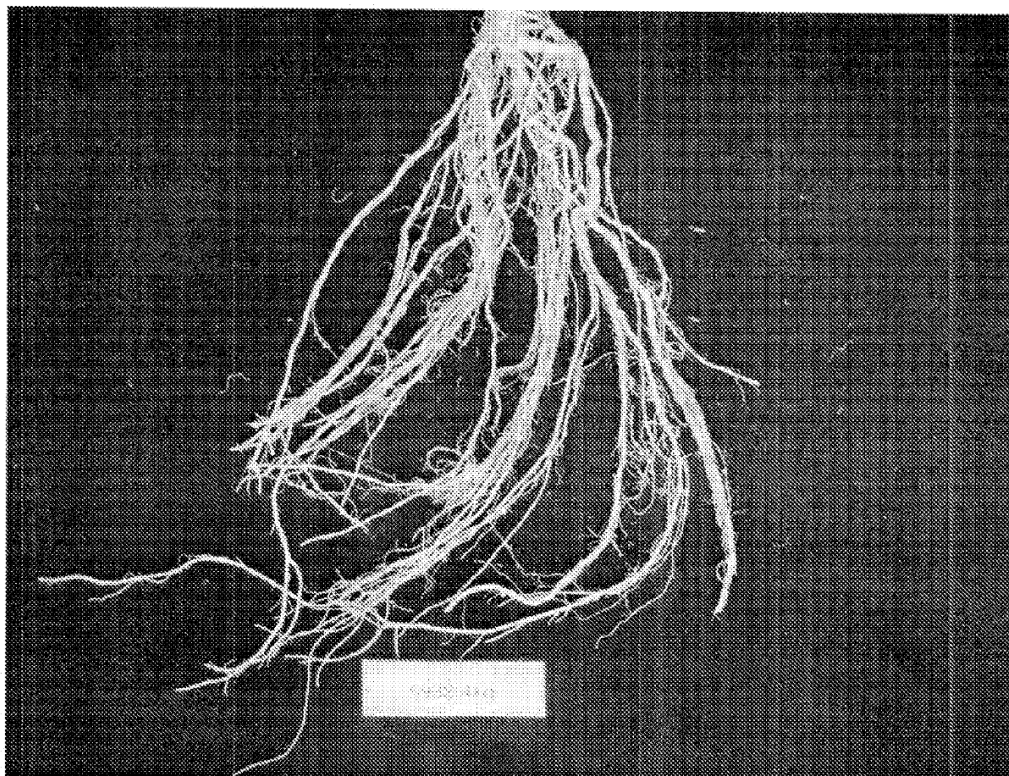


Figura 7: Raíces de plantas tratadas con 5938 4kg/ha ai (prueba de verano)