

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 992 945**

51 Int. Cl.:

A01N 43/56 (2006.01)**A01P 5/00** (2006.01)**A01P 7/00** (2006.01)**A61K 31/415** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2019** **PCT/EP2019/086912**87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020** **WO20128091**96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2019** **E 19832966 (6)**97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024** **EP 3897152**54 Título: **Composiciones nematocidas**

30 Prioridad:

21.12.2018 GB 20182103645 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.12.2024

73 Titular/es:

SYNGENTA CROP PROTECTION AG (100.0%)
Rosentalstrasse 67
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:

SIMMONS, JEFFREY;
JENNI, DOMENICA;
IRELAND, DALE, STEVEN;
DUTTON, ANA, CRISTINA y
SLAATS, BRIGITTE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 992 945 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 nematocidas

5 La presente invención se refiere al uso de N-metoxi(feniletil)-pirazolcarboxamidas de acuerdo con la reivindicación 1.

10 Los nematodos fitoparásitos, muchos de los cuales se alimentan de raíces, se encuentran asociados con la mayoría de las plantas. Mientras que algunos son ectoparásitos y se alimentan externamente a través de las paredes de las plantas, otros son endoparásitos y viven y se alimentan dentro del tejido vegetal, por ejemplo raíces, tubérculos, yemas, semillas y similares. Plagas económicamente importantes incluyen algunos endoparásitos clave que se alimentan de raíces, por ejemplo, los nematodos inductores de agallas (especies *Meloidogyne*), los nematodos reniformes (especies *Rotylenchulus*), los nematodos quistes (especies *Heterodera*) y los nematodos lesionadores de raíces (especies *Pratylenchus*). El daño a las plantas puede ser directo, en el sentido de que la alimentación por parte de un nematodo puede dar como resultado una reducción en la absorción de nutrientes y agua dentro de la planta, o indirecto, en el sentido de que la alimentación crea heridas dentro de la planta, que son susceptibles a una infección patógena secundaria por bacterias, virus y/u hongos. Dado que un solo nematodo es capaz de matar o tener un efecto adverso significativo sobre la productividad de una planta, se puede ver que el control de los nematodos dentro de la industria agrícola y hortícola es claramente deseable. Típicamente, esto se logra mediante el uso de compuestos químicos que tienen actividad nematocida. De manera ideal, compuestos de este tipo deberían tener una alta actividad, una actividad de amplio espectro contra diferentes cepas de nematodos y no deberían ser tóxicos para los organismos no objetivo.

25 "*Golfdom: Closer look: Indemnify, a new nematode control product*", revela que el fungicida fluopiram de SDHI, a diferencia de otros fungicidas de SDHI, tiene actividad nematocida. *Journal of Nematology* 47(4): 316-321, 2015 describe el uso de fluopiram contra *Meloidogyne incognita* y *Rotylenchulus reniformis*.

30 El compuesto 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida (pydiflumetofen) descrito en el documento WO2010/063700 es un nuevo fungicida foliar de amplio espectro y el primer ejemplo del nuevo grupo de N-metoxi(feniletil)-pirazol-carboxamidas dentro de los inhibidores de la succinato deshidrogenasa (SDHI). La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida también exhibe actividad anti-nematoda y, por lo tanto, ahora puede emplearse en la lucha contra nematodos y/o endoparásitos en animales o seres humanos.

35 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso no terapéutico de 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida, o una sal, isómero, estereoisómero, diastereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo agroquímicamente aceptable, para controlar nematodos.

40 En un segundo aspecto, se proporciona un método no terapéutico para controlar un nematodo parásito de plantas, comprendiendo dicho método aplicar una cantidad eficaz de 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida, al nematodo parásito de las plantas, o al locus del nematodo parásito de las plantas.

45 En un tercer aspecto, se proporciona un método para controlar la infestación de una planta útil por un nematodo parásito de plantas, comprendiendo dicho método aplicar una cantidad eficaz de 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida a la semillas de la planta o a las raíces de la planta útil antes de la plantación.

50 También se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un material de propagación vegetal al que se ha adherido 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida, de modo que dicho material de propagación vegetal genere una planta libre de infección por nematodos tras la propagación.

55 También se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, una composición farmacéutica para el control de helmintos o endoparásitos o ectoparásitos artrópodos que comprende 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida, un soporte fisiológicamente tolerable y, opcionalmente, uno o más coadyuvantes de formulación habituales.

60 También se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, una composición farmacéutica que comprende 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida, un soporte fisiológicamente tolerable y, opcionalmente, uno o más coadyuvantes de formulación habituales para la prevención de infecciones y/o enfermedades transmitidas a través de helmintos o endoparásitos o ectoparásitos artrópodos.

65

3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida y su preparación se describen en los documentos WO2010/063700, WO2013/127764 y WO2014/206855. El experto apreciará que 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida existe en dos formas enantioméricas: 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[(1*R*)-1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida y 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[(1*S*)-1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida. Ambos enantiómeros se pueden utilizar para el control de nematodos de acuerdo con la invención, individualmente o como un racemato. Al compuesto 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida se le puede aludir en esta memoria por su nombre completo o, alternativamente, como "el compuesto".

Como se describe en esta memoria, la presente invención se refiere a métodos no terapéuticos para controlar nematodos que típicamente comprenden la aplicación de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida a un organismo a proteger, o a su locus, en una cantidad eficaz para actuar sobre el nematodo. Métodos de este tipo son particularmente adecuados para nematodos que son nematodos parásitos de plantas ubicados en el suelo; por consiguiente, métodos de este tipo incluyen la aplicación de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida al suelo, o a las raíces, semillas u otro material de propagación de plantas útiles.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "plantas útiles" incluye típicamente plantas de las siguientes especies: vides; cereales, tales como trigo, cebada, centeno o avena; remolacha, tal como remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutos, tales como frutos de pepitas, frutas de hueso o frutos rojos, por ejemplo manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas o moras; plantas leguminosas, tales como judías, lentejas, guisantes o soja; plantas oleaginosas, tales como colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasoles, coco, plantas de ricino, granos de cacao o cacahuetes; plantas de pepino, tales como calabacines, pepinos o melones; plantas fibrosas, tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutos cítricos, tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras, tales como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, cucurbitáceas o pimentón; lauráceas, tales como aguacates, canela o alcanfor; arroz; maíz; tabaco; nueces; café; caña de azúcar; té; vides; lúpulo; durión; plátanos; plantas de caucho natural; césped u objetos ornamentales, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o árboles de hoja perenne, por ejemplo coníferas. Esta lista anterior no representa limitación alguna. Sin embargo, plantas útiles particularmente preferidas incluyen soja, trigo, maíz o algodón.

La expresión "plantas útiles" ha de entenderse como que incluye también plantas útiles que se han vuelto tolerantes a herbicidas tales como bromoxinil o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, EPSPS (inhibidores de 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa)) como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a las imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (Canola). Ejemplos de cultivos que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de genomanipulación incluyen variedades de maíz resistentes al glifosato y al glufosinato disponibles en el mercado con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

Debe entenderse que la expresión "plantas útiles" incluye también plantas útiles que se han transformado mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, que pueden sintetizar una o más toxinas de acción selectiva, tales como las conocidas, por ejemplo, a partir de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Toxinas que pueden expresarse mediante plantas transgénicas de este tipo incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas, por ejemplo proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, p. ej., CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) o Cry9c, o proteínas insecticidas vegetativas (VIP), p. ej., VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; o proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tal como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas para insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de *Streptomyces*, lectinas de plantas, tales como lectinas de guisante, lectinas de cebada o lectinas de campanilla blanca; aglutininas; inhibidores de proteínasa, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, patatina, cistatina, inhibidores de papaína; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, luffin, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroideoxidasa, ecdisteroide-UDP-glicosil-transferasa, colesterol oxidasa, inhibidores de ecdisona, HMG-CoA-reductasa, bloqueadores de canales de iones, tales como bloqueadores de canales de sodio o calcio, esterasa de hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbena sintasa, bibencil sintasa, quitinasas y glucanasas.

En el contexto de la presente invención se entiende por δ -endotoxinas, por ejemplo CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) o Cry9c, o proteínas insecticidas vegetativas (VIP), por ejemplo VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A, expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de forma recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de esas

proteínas (véase, por ejemplo, el documento WO 02/15701). Un ejemplo de una toxina truncada es una CryIA(b) truncada, que se expresa en el maíz Bt11 de Syngenta Seed SAS, como se describe más adelante. En el caso de toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina natural. En reemplazos de aminoácidos de este tipo, preferiblemente se insertan en la toxina secuencias de reconocimiento de proteasas presentes de manera no natural, tal como, por ejemplo, en el caso de CryIIIA055, una secuencia de reconocimiento de catepsina-D se inserta en una toxina CryIIIA (véase el documento WO 03/ 018810).

Ejemplos de toxinas de este tipo o plantas transgénicas capaces de sintetizar toxinas de este tipo se describen, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

Los procedimientos para la preparación de dichas plantas transgénicas son en general conocidos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Los ácidos desoxirribonucleicos de tipo crillo y su preparación se conocen, por ejemplo, por los documentos WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

La toxina contenida en las plantas transgénicas transmite tolerancias a insectos dañinos a las plantas. Dichos insectos pueden aparecer en cualquier grupo taxonómico de insectos, pero en especial se encuentran comúnmente en los escarabajos (coleópteros), insectos de dos alas (dípteros) y mariposas (lepidópteros).

Se conocen plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas, y algunas de ellas están disponibles comercialmente. Ejemplos de plantas de este tipo son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una toxina CryIIIB(b1)); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una toxina CryIIA(b)); VPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina CryIIIA); NatureGard® y Protecta®.

Ejemplos adicionales de cultivos transgénicos de este tipo son:

1. **Maíz Bt11** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente que se ha vuelto resistente al ataque del barrenador europeo del maíz (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina CryIA(b) truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para adquirir tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.
2. **Maíz Bt176** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente que se ha vuelto resistente al ataque del barrenador europeo del maíz (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina CryIA(b). El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.
3. **Maíz MIR604** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Maíz que se ha vuelto resistente a los insectos mediante la expresión transgénica de una toxina CryIIA modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de catepsina-D-proteasa. La preparación de plantas de maíz transgénicas de este tipo se describe en el documento WO 03/018810.
4. **Maíz MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina CryIIIB(b1) y tiene resistencia a determinados insectos coleópteros.
5. **Algodón IPC 531** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/ES/96/02.
6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz modificado genéticamente para la expresión de la proteína Cry1F para conseguir resistencia a determinados insectos lepidópteros y de la proteína PAT para conseguir tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.
7. **Maíz NK603 × MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades híbridas de maíz obtenidas convencionalmente mediante el cruce de las variedades NK603 y MON 810 genéticamente modificadas.

El maíz NK603 × MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de *Agrobacterium sp.* cepa CP4, que imparte tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), y también a una toxina CryIA(b) obtenida de *Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki* que produce tolerancia a determinados lepidópteros, incluido el barrenador europeo del maíz.

Los cultivos transgénicos de plantas resistentes a insectos también se describen en BATS (Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basel, Suiza) Informe 2003, (<http://bats.ch>).

Ha de entenderse que la expresión "plantas útiles" incluye también aquellas plantas que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de modo que sean capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRPs, véase, p. ej., el documento EP-A-0 392 225). Ejemplos de sustancias antipatógenas y plantas transgénicas de este tipo capaces de sintetizar tales sustancias antipatógenas se conocen, por ejemplo, de los documentos EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los métodos de producción de plantas transgénicas de este tipo son conocidos en general por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en las publicaciones arriba mencionadas.

Sustancias antipatógenas que pueden expresarse mediante plantas transgénicas de este tipo incluyen, por ejemplo, bloqueadores de canales de iones, tales como bloqueadores de canales de sodio y calcio, por ejemplo las toxinas virales KP1, KP4 o KP6; estilbeno sintasas; bibencil sintasas; quitinasas; glucanasas; las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRPs; véase, p. ej., el documento EP-A-0 392 225); sustancias antipatógenas producidas por microorganismos, por ejemplo antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (véase, p. ej., el documento WO 95/33818) o factores proteicos o polipeptídicos implicados en la defensa de patógenos vegetales (los denominados "genes de resistencia a enfermedades de las plantas", como se describe en el documento WO 03/000906).

Plantas útiles de particular interés en relación con la presente invención incluyen las de interés agronómico tales como, por ejemplo, cereales, soja, algodón, cacahuete, sorgo; verduras, tales como, por ejemplo, judías, maíz, zanahoria, crucíferas, tomate, patata, remolacha azucarera; frutos tales como, por ejemplo, cítricos, fresas, vides; céspedes; y cultivos forestales (p. ej., pinos).

Plantas útiles también incluyen las que exhiben un grado de resistencia endógena a los nematodos, así como las modificadas genéticamente para tener un aumento en la resistencia a los nematodos. En tal caso, la aplicación de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida es complementaria.

El término "locus" de una planta útil tal como se utiliza en esta memoria, pretende abarcar el lugar en el que crecen las plantas útiles, en donde se siembran los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles o en donde se colocarán los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles. para el crecimiento, p. ej., el suelo. Un ejemplo de un lugar de este tipo es el suelo, por ejemplo, en un campo en el que crecen plantas de cultivo.

Se entiende que la expresión "material de propagación vegetal", tal como se utiliza en esta memoria, designa partes generativas de una planta útil, tales como semillas, que pueden utilizarse para la multiplicación de esta última, y material vegetativo tales como esquejes o tubérculos, por ejemplo patatas. Se pueden mencionar, por ejemplo, semillas (en sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, cormos, rizomas y partes de plantas. También se pueden mencionar las plantas germinadas y las plantas jóvenes que han de ser trasplantadas después de la germinación o después de haber emergido del suelo. Estas plantas jóvenes podrán protegerse antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión en el compuesto. Preferiblemente se entiende que "material de propagación vegetal" designa semillas y/o raíces, más preferiblemente semillas.

El término "nematicida", tal como se utiliza en esta memoria con respecto a 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida, significa que el compuesto es capaz de controlar los nematodos.

Con el fin de controlar los nematodos, 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida se aplica o administra en una "cantidad eficaz", por lo que se entiende cualquier cantidad de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida que, tras una aplicación adecuada, es suficiente para lograr el nivel deseado de control de nematodos.

La expresión "controlar nematodos", tal como se utiliza en esta memoria, significa matar nematodos o impedir que los nematodos se desarrollen o crezcan. La expresión también abarca el control de la progenie de nematodos (desarrollo de quistes viables y/o masas de huevos). Puede utilizarse el compuesto 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida para mantener un organismo sano y puede utilizarse de forma curativa, preventiva o sistemática para controlar los nematodos. De acuerdo con la invención reivindicada, debe entenderse que cualquier control de este tipo tiene lugar en un entorno no terapéutico.

Un "organismo" tal como se menciona en los párrafos anteriores puede ser una planta. Cuando se utiliza 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida para mantener una planta sana, el control de los nematodos reduce el daño a las plantas y, por lo tanto, puede resultar en un incremento concomitante en el rendimiento.

Alternativamente, los organismos arriba mencionados pueden ser un ser humano o un animal. Cuando se utiliza 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida descrita en esta memoria para mantener sano a un ser humano o un animal, el uso abarca el uso terapéutico y el uso veterinario con el objetivo de prevenir o curar los daños causados por los nematodos. Usos terapéuticos y veterinarios de este tipo no forman parte de la invención reivindicada.

La eficacia de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida contra los nematodos parásitos de las plantas puede evaluarse comparando la mortalidad de nematodos, el desarrollo de agallas, la formación de quistes, la concentración de nematodos por volumen de suelo, la concentración de nematodos por raíz, el número de huevos de nematodos por volumen de suelo, la motilidad de los nematodos entre una planta, una parte de la planta o el suelo tratado con 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida de acuerdo con la invención y la planta, parte de planta o suelo sin tratar (100 por ciento). El experto está familiarizado con métodos de este tipo y más adelante se proporcionan detalles adicionales para diversos métodos, en los Ejemplos.

Como se mencionó *supra*, la presente invención aborda la necesidad de controlar los nematodos parásitos de las plantas. El término "nematodos", tal como se utiliza en esta memoria, abarca todas las especies del filo *Nematoda* y, en particular especies que son parásitas o causan problemas de salud a una planta (por ejemplo, especies de los órdenes *Aphelenchida*, *Meloidogyne*, *Tylenchida* y otros) o a seres humanos y animales (por ejemplo, especies de los órdenes *Trichinellida*, *Tylenchida*, *Rhabditina* y *Spirurida*), así como otros helmintos parásitos. Un tratamiento terapéutico o profiláctico de seres humanos y/o animales no está dentro del alcance de la invención reivindicada.

Los nematodos de las plantas incluyen nematodos parásitos de las plantas y nematodos que viven en el suelo y que provocan daños a las plantas.

Los nematodos parásitos de las plantas incluyen, pero no se limitan a ectoparásitos, tales como *Xiphinema* spp., *Longidorus* spp. y *Trichodorus* spp.; semiparásitos tales como *Tylenchulus* spp.; endoparásitos migratorios, tales como *Pratylenchus* spp., *Radopholus* spp. y *Scutellonema* spp.; parásitos sedentarios, tales como *Heterodera* spp., *Globodera* spp. y *Meloidogyne* spp., y endoparásitos de tallo y hojas tales como *Ditylenchus* spp., *Aphelenchoides* spp. y *Hirschmaniella* spp.

Nematodos del suelo parásitos de las raíces especialmente dañinos son tales como los nematodos formadores de quistes del género *Heterodera* o *Globodera* y/o los nematodos inductores de agallas del género *Meloidogyne*.

Especies nocivas de estos géneros son, por ejemplo, *Meloidogyne incognita*, *Heterodera glycines* (nematodo del quiste de la soja), *Globodera pallida* y *Globodera rostochiensis* (nematodo del quiste de la patata), que pueden controlarse mediante el compuesto de acuerdo con la invención.

Sin embargo, el uso de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida está de modo alguno limitado a estos géneros o especies, sino que también se extiende de la misma manera a otros nematodos.

Nematodos de las plantas incluyen (pero no se limitan a): *Aglenchus agricola*, *Anguina tritici*, *Aphelenchoides arachidis*, *Aphelenchoides fragaria* y *Aphelenchoides* spp. en general; *Belonolaimus gracilis*, *Belonolaimus longicaudatus*, *Belonolaimus nortoni*, *Bursaphelenchus cocophilus*, *Bursaphelenchus eremus*, *Bursaphelenchus xylophilus* y *Bursaphelenchus* spp. en general; *Cacopaurus pestis*, *Criconemella curvata*, *Criconemella onoensis*, *Criconemella ornata*, *Criconemella rusium*, *Criconemella xenoplax* (= *Mesocriconema xenoplax*) y *Criconemella* spp. en general; *Criconemoides ferniae*, *Criconemoides onoense*, *Criconemoides ornatum* y *Criconemoides* spp. en general; *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci*, *Ditylenchus myceliophagus* y *Ditylenchus* spp. en general; *Dolichodorus heterocephalus*, *Globodera pallida* (= *Heterodera pallida*), *Globodera rostochiensis* (nematodo del quiste de la patata), *Globodera solanacearum*, *Globodera tabacum*, *Globodera Virginia*, y *Globodera* spp. en general; *Helicotylenchus digonicus*, *Helicotylenchus dihystra*, *Helicotylenchus erythrone*, *Helicotylenchus multicinctus*, *Helicotylenchus nannus*, *Helicotylenchus pseudorobustus* y *Helicotylenchus* spp. en general; *Hemicriconemoides*, *Hemicyclophora arenaria*, *Hemicyclophora nudata*, *Hemicyclophora parvana*, *Heterodera avenae*, *Heterodera cruciferae*, *Heterodera glycines* (nematodo del quiste de la soja), *Heterodera oryzae*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera zeae* y *Heterodera* spp. en general; *Hirschmaniella gracilis*, *Hirschmaniella oryzae*, *Hirschmaniella spinicaudata* y *Hirschmaniella* spp., *Hoplolaimus aegyptii*, *Hoplolaimus californicus*, *Hoplolaimus columbus*, *Hoplolaimus galeatus*, *Hoplolaimus indicus*, *Hoplolaimus magnistylus*, *Hoplolaimus pararobustus*, *Longidorus africanus*, *Longidorus breviannulatus*, *Longidorus elongatus*, *Longidorus laevicapitatus*,

5 *Longidorus vineacola* y *Longidorus* spp. en general; *Meloidogyne acrona*, *Meloidogyne africana*, *Meloidogyne arenaria*, *Meloidogyne arenaria thamesi*, *Meloidogyne artiella*, *Meloidogyne chitwoodi*, *Meloidogyne coffeicola*, *Meloidogyne ethiopica*, *Meloidogyne exigua*, *Meloidogyne fallax*, *Meloidogyne graminicola*, *Meloidogyne graminis*, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne incognita acrita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne kikuyensis*, *Meloidogyne minor*, *Meloidogyne naasi*, *Meloidogyne paranaensis*, *Meloidogyne thamesi* y *Meloidogyne* spp. en general; *Meloinema* spp.; *Nacobbus aberrans*, *Neotylenchus vigissi*, *Paraphelenchus pseudoparietinus*, *Paratrichodorus allius*, *Paratrichodorus lobatus*, *Paratrichodorus minor*, *Paratrichodorus nanus*, *Paratrichodorus porosus*, *Paratrichodorus teres* y *Paratrichodorus* spp. en general; *Pratylenchus hamatus*, *Pratylenchus minutus*, *Pratylenchus projectus* y *Pratylenchus* spp. en general; *Pratylenchus agilis*, *Pratylenchus allenii*, *Pratylenchus andinus*, *Pratylenchus brachyurus*, *Pratylenchus cerealis*, *Pratylenchus coffeae*, *Pratylenchus crenatus*, *Pratylenchus delattrei*, *Pratylenchus giibbicaudatus*, *Pratylenchus goodeyi*, *Pratylenchus hamatus*, *Pratylenchus hexincisus*, *Pratylenchus loosi*, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus pratensis*, *Pratylenchus scribneri*, *Pratylenchus teres*, *Pratylenchus thornei*, *Pratylenchus vulnus*, *Pratylenchus zae* y *Pratylenchus* spp. en general; *Pseudohalenchus minutus*, *Psilenchus magnidens*, *Psilenchus tumidus*, *Punctodera chalconensis*, *Quinisulcius acutus*, *Radopholus citrophilus*, *Radopholus similis*, y *Radopholus* spp. en general; *Rotylenchulus borealis*, *Rotylenchulus parvus*, *Rotylenchulus reniformis* y *Rotylenchulus* spp. en general; *Rotylenchulus laurentinus*, *Rotylenchulus macroratus*, *Rotylenchulus robustus*, *Rotylenchulus uniformis* y *Rotylenchulus* spp. en general; *Scutellonema brachyurum*, *Scutellonema bradys*, *Scutellonema clathricaudatum* y *Scutellonema* spp. en general; *Subanguina radiciola*, *Tetylenchus nicotianae*, *Trichodorus cylindricus*, *Trichodorus minor*, *Trichodorus primitivus*, *Trichodorus proximus*, *Trichodorus similis*, *Trichodorus sparsus* y *Trichodorus* spp. en general; *Tylenchorhynchus agri*, *Tylenchorhynchus brassicae*, *Tylenchorhynchus clarus*, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus digitatus*, *Tylenchorhynchus ebriensis*, *Tylenchorhynchus maximus*, *Tylenchorhynchus nudus*, *Tylenchorhynchus vulgaris* y *Tylenchorhynchus* spp. en general; *Tylenchulus semipenetrans* y *Tylenchulus* spp. en general; *Xiphinema americanum*, *Xiphinema brevicolle*, *Xiphinema dimorphicaudatum*, *Xiphinema index* y *Xiphinema* spp. en general.

Ejemplos de nematodos a los que se puede aplicar la 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida incluyen, pero no se limitan a nematodos del género *Meloidogyne* tal como el nematodo inductor de agallas del sur (*Meloidogyne incognita*), nematodo inductor de agallas de Java (*Meloidogyne javanica*), el nematodo inductor de agallas del norte (*Meloidogyne hapla*) y el nematodo inductor de agallas del cacahuete (*Meloidogyne arenaria*); nematodos del género *Ditylenchus*, tal como el nematodo de la pudrición de la patata (*Ditylenchus destructor*) y el nematodo del bulbo y del tallo (*Ditylenchus dipsaci*); nematodos del género *Pratylenchus*, tales como el nematodo que daña la raíz de la mazorca (*Pratylenchus penetrans*), el nematodo que daña la raíz del crisantemo (*Pratylenchus fallax*), el nematodo que daña la raíz del café (*Pratylenchus coffeae*), el nematodo que daña la raíz del té (*Pratylenchus loosi*) y el nematodo que daña las raíces del nogal (*Pratylenchus vulnus*); nematodos del género *Globodera*, tales como el nematodo dorado (*Globodera rostochiensis*) y el nematodo del quiste de la patata (*Globodera pallida*); nematodos del género *Heterodera*, tales como el nematodo del quiste de la soja (*Heterodera glycines*) y el nematodo del quiste de la remolacha azucarera (*Heterodera schachtii*); nematodos del género *Aphelenchoides*, tales como el nematodo de punta blanca del arroz (*Aphelenchoides besseyi*), el nematodo foliar del crisantemo (*Aphelenchoides ritzemabosi*) y el nematodo de la fresa (*Aphelenchoides fragariae*); nematodos del género *Aphelenchus*, tales como el nematodo micófago (*Aphelenchus avenae*); nematodos del género *Radopholus*, tales como el nematodo excavador (*Radopholus similis*); nematodos del género *Tylenchulus* tales como el nematodo de los cítricos (*Tylenchulus semipenetrans*); nematodos del género *Rotylenchulus* tales como el nematodo reniforme (*Rotylenchulus reniformis*); nematodos que se encuentran en los árboles, tales como el nematodo de la madera de pino (*Bursaphelenchus xylophilus*), y similares.

Se prefiere que se utilice 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida para el control de las siguientes especies: *Heterodera* spp, *Meloidogyne* spp, *Pratylenchus* spp, *Rotylenchulus* spp, *Belonolaimus* spp, *Hoplolaimus* spp., *Xiphinema* spp (nematodo daga), *Longidorus* spp, (nematodo acicular) *Mesocriconema* spp. (nematodo anular), *Hemicycliophora* spp. (nematodo con vaina), *Heliotylenchus* spp. (nematodo espiral), *Paratrichodorus* spp. (nematodo de raíz corta) y *Tylenchorhynchus* spp. (nematodo atrofiante). Se prefiere particularmente que 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida se utilice para el control de *Heterodera* spp, *Meloidogyne* spp, *Pratylenchus* spp, *Rotylenchulus* spp, *Belonolaimus* spp y *Hoplolaimus* spp.

Como se muestra en esta memoria, 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida es particularmente eficaz. contra el nematodo del quiste de la soja (*Heterodera glycines*), el nematodo inductor de agallas (*Meloidogyne incognita*), el nematodo de la lesión (*Pratylenchus brachyurus*), el nematodo reniforme (*Rotylenchulus reniformis*), el nematodo de aguijón (*Belonolaimus longicaudatus*) y el nematodo lanza (*Hoplolaimus* spp.).

El compuesto 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida se puede emplear para el control de nematodos en forma no modificada o, preferiblemente, junto con soportes y adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de la formulación, y como se describió anteriormente, por ejemplo, en el documento WO2010/063700. Típicamente, cuando se utiliza para el control de hongos, 3-

(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida se aplica a plantas útiles mediante aplicación foliar. Sin embargo, para controlar los nematodos, los métodos de aplicación preferidos son directamente al locus de dichos nematodos (p. ej., el suelo) o directamente al material de propagación vegetal.

5 Como se mencionó *supra*, en un aspecto la invención proporciona un método para controlar un nematodo parásito de plantas, comprendiendo dicho método aplicar una cantidad eficaz de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida al nematodo parásito de las plantas, o al locus del nematodo parásito de las plantas.

10 En una realización, se aplica 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida a suelo y el método se utiliza para controlar nematodos parásitos de plantas que se encuentran en el suelo. Por ejemplo, el compuesto se puede introducir directamente en el suelo en el que crece una planta útil o el locus de la planta útil se trata con una preparación líquida o sólida del compuesto. Este tratamiento puede realizarse antes de la siembra o después de la siembra. El compuesto se puede aplicar mediante pulverización o
15 utilizando un sistema de solución administrada vía suspensión o un sistema de goteo, o puede estar en una formulación granulada adecuada para ser arada en el suelo, o en el caso del arroz, gránulos de este tipo se pueden dosificar en el arrozal inundado.

20 Tasas de aplicación típicas por hectárea son generalmente de 1 a 2000 g de ingrediente activo por hectárea, en particular de 10 a 1000 g/ha, preferiblemente de 10 a 600 g/ha, más preferiblemente de 30 a 300 g/ha y lo más preferiblemente de 40 a 200 g/ha.

25 En una realización adicional, 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida se aplica al material de propagación vegetal (tales como semillas) en forma de una formulación nematocida. Esta formulación puede contener uno o más componentes deseables que incluyen, pero no se limitan a diluyentes líquidos, aglutinantes para servir como una matriz para los compuestos como se describe en esta memoria, cargas para proteger las semillas y plastificantes para mejorar la flexibilidad, adhesión y/o capacidad de extensión del revestimiento.

30 La formulación nematocida que se utiliza para tratar el material de propagación vegetal puede estar en forma de una suspensión; emulsión; suspensión densa de partículas en un medio acuoso (p. ej., agua); polvo humectable; gránulos humectables (fluidos en seco); y gránulos secos. Si se formula como una suspensión o suspensión densa, la concentración de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida en la formulación es preferiblemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 99 % en peso
35 (p/p), preferiblemente 5-40 % (p/p).

40 El compuesto 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida o su formulación nematocida se puede aplicar a las semillas mediante cualquier metodología estándar de tratamiento de semillas, que incluye, pero no se limita a mezclado en un recipiente (p. ej., una botella o bolsa), aplicación mecánica, volteo, pulverización e inmersión. Se puede utilizar cualquier material activo o inerte convencional para poner en contacto semillas con los compuestos como se describe en esta memoria, tales como materiales de recubrimiento de película convencionales que incluyen, pero no se limitan a materiales de recubrimiento de película a base de agua tales como Sepiret (Seppic, Inc., Fairfield, N.J.) y Opacoat (Berwind Pharm. Services, Westpoint, Pa.).

45 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida se puede aplicar a una semilla como componente de una cubierta de semilla. Los métodos de recubrimiento de semillas y las composiciones que comprenden los compuestos descritos en esta memoria están abarcados en la presente invención. Ejemplos no limitantes de métodos de recubrimiento y aparatos para su aplicación que son útiles para uso con los compuestos descritos en esta memoria se describen en el documento EP 0 963 689, la patente de EE.UU. Nº 5.891.246, los documentos EP 0 652 707, GB 2 207 035, la patente de EE.UU. los documentos 5.107.787 y EP 0 245 731. Composiciones de recubrimiento de semillas se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 5.939.356, el documento EP 0 758 198, las patentes de EE.UU. Nº 5.876.739, 5.791.084, el documento WO9702735, la patente de EE.UU. Nº 5.580.544, los documentos EP 0 595 894, EP 0 378 000.

55 Recubrimientos de semillas útiles contienen uno o más aglutinantes y al menos uno de los compuestos o al menos dos de los compuestos como se describen en esta memoria. Aglutinantes que son útiles en la presente invención comprenden preferiblemente un polímero adhesivo que puede ser natural o sintético y no tiene efecto fitotóxico sobre la semilla que se ha de recubrir. El aglutinante puede seleccionarse de poli(acetatos de vinilo); copolímeros de poli(acetato de vinilo); copolímeros de etileno y acetato de vinilo (EVA); poli(alcoholes vinílicos); copolímeros de poli(alcohol vinílico); celulosas, incluyendo etilcelulosas, metilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas y carboximetilcelulosa; polivinilpirrolidonas; polisacáridos, incluyendo almidón, almidón modificado, dextrinas, maltodextrinas, alginato y quitosanos; grasas; aceites; proteínas, incluyendo gelatina y zeínas; goma arábiga; gomas lacas; cloruro de vinilideno y copolímeros de cloruro de vinilideno; lignosulfonatos de calcio; copolímeros acrílicos; poli(acrilatos de vinilo); poli(óxido de etileno); polímeros y copolímeros de acrilamida; poli(acrilato de hidroxietilo), monómeros de metilacrilamida; y policloropreno.

Se prefiere que el aglutinante se seleccione de modo que pueda servir como una matriz para los compuestos como se describen en esta memoria. Si bien todos los aglutinantes descritos anteriormente pueden ser útiles como una matriz, el aglutinante específico dependerá de las propiedades de los compuestos como se describen en esta memoria. El término "matriz", tal como se utiliza en esta memoria, significa una fase sólida continua de uno o más compuestos aglutinantes por toda la cual se distribuye como una fase discontinua el compuesto 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida. Opcionalmente, también pueden estar presentes en la matriz una carga y/u otros componentes. Debe entenderse que el término matriz incluye cualquier cosa que pueda considerarse como un sistema de matriz, un sistema de depósito o un sistema microencapsulado. En general, un sistema de matriz consiste en uno o más compuestos como se describe en esta memoria y una carga uniformemente dispersada dentro de un polímero, mientras que un sistema de depósito consiste en una fase separada que comprende 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida, que está físicamente dispersa dentro de una fase polimérica circundante limitante de la velocidad. La microencapsulación incluye el recubrimiento de pequeñas partículas o gotitas de líquido, pero también de dispersiones en una matriz sólida.

La cantidad de aglutinante en el recubrimiento puede variar, pero estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 % del peso de la semilla, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15 %, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %.

Como se mencionó anteriormente, la matriz puede incluir opcionalmente una carga. La carga puede ser una carga absorbente o inerte, tal como se conoce en la técnica, y puede incluir harina de madera, arcillas, carbón activado, azúcares, tierra de diatomeas, harinas de cereales, sólidos inorgánicos de grano fino, carbonato de calcio y similares. Las arcillas y los sólidos inorgánicos que pueden utilizarse incluyen bentonita cálcica, caolín, arcilla china, talco, perlita, mica, vermiculita, sílices, polvo de cuarzo, montmorillonita y mezclas de los mismos. Azúcares que pueden ser útiles incluyen dextrina y maltodextrina. Harinas de cereales incluyen harina de trigo, harina de avena y harina de cebada. La carga se selecciona de modo que proporcione un microclima adecuado para la semilla, por ejemplo, la carga se utiliza para aumentar la tasa de carga del compuesto como se describe en esta memoria y para ajustar el control de liberación de dicho compuesto. La carga puede ayudar en la producción o proceso de recubrimiento de la semilla. La cantidad de carga puede variar, pero generalmente, el peso de los componentes de la carga estará en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 75 % en peso de la semilla, más preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 %, e incluso más preferiblemente aproximadamente 0,5 % a 15 %.

La cantidad de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida que se aplica a la semilla variará dependiendo del tipo de semilla, sin embargo, en general, la cantidad aplicada a la semilla variará de aproximadamente 10 g a aproximadamente 2000 g del compuesto por cada 100 kg de peso de la semilla. En una realización particular, la cantidad de compuesto aplicado estará dentro del intervalo de aproximadamente 50 g a aproximadamente 1000 g de compuesto por cada 100 kg de semilla. En otra realización particular, la cantidad de compuesto aplicado estará dentro del intervalo de aproximadamente 50 g a aproximadamente 600 g de compuesto por cada 100 kg de semilla. En aún otra realización particular la cantidad de compuesto aplicado estará dentro del intervalo de aproximadamente 50 g a aproximadamente 200 g de compuesto por cada 100 kg de semilla. En aún otra realización particular la cantidad de compuesto aplicado estará dentro del intervalo de aproximadamente 50 g a aproximadamente 100 g de compuesto por cada 100 kg de semilla.

Esta divulgación también proporciona un método para tratar, curar, controlar, prevenir y proteger animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, y peces contra la infestación e infección por helmintos, arácnidos y endoparásitos y ectoparásitos artrópodos, que comprende administrar o aplicar por vía oral, tópica o parenteral a dichos animales una cantidad antihelmíntica, acaricida, endoparasitocida o ectoparasitocida eficaz de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida. El método anterior es particularmente útil para controlar y prevenir infestaciones e infecciones por endoparásitos y ectoparásitos por helmintos, nematodos, ácaros y artrópodos en animales de sangre caliente, tales como ganado vacuno, ovejas, cerdos, camellos, ciervos, caballos, aves de corral, peces, conejos, cabras, visones, zorros, chinchillas, perros y gatos, así como de seres humanos.

Sin embargo, dicho método descrito no forma parte de la invención reivindicada.

En el contexto del control y la prevención de infestaciones e infecciones en animales de sangre caliente, 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida puede ser especialmente útil para el control de helmintos y nematodos. Ejemplos de helmintos son miembros de la clase *Trematoda*, comúnmente conocidos como trematodos o platelmintos, especialmente los miembros de los géneros *Fasciola*, *Fascioloides*, *Paramphistomu*, *Dicrocoelium*, *Eurytrema*, *Ophisthorchis*, *Fasciolopsis*, *Echinostoma* y *Paragonimus*. Los nematodos que pueden controlarse con 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida incluyen los géneros *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagastomu*, *Nematodirus*, *Dictyocaulus*, *Trichuris*, *Dirofilaria*, *Ancylostoma*, *Ascaris* y similares. Sin embargo,

dicho control y prevención de infestaciones e infecciones en animales de sangre caliente no forma parte de la invención reivindicada.

El compuesto 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida también puede controlar infestaciones por artrópodos endoparásitos, tales como la comida del ganado y gasterófilos del estómago. Además, las infestaciones por ectoparásitos de ácaros y artrópodos en animales de sangre caliente y peces, incluidos piojos que pican, piojos chupadores, moscas, moscas que pican, moscas muscoides, moscas, larvas de moscas miasóticas, jejenes, mosquitos, pulgas, ácaros, garrapatas, gasterófilos nasales, melófagos y niguas pueden ser controlados, prevenidos o eliminados por el compuesto. Los piojos que pican incluyen miembros de *Mallophaga* tales como *Bovicola bovis*, *Trichodectes canis* y *Damillina ovis*. Los piojos chupadores incluyen miembros de Anoplura, tales como *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus suis*, *Linognathus vituli* y *Solenopotes capillatus*. Las moscas que pican incluyen miembros de *Haematobia*. Las garrapatas incluyen *Boophilus*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Hyalomma*, *Amblyomma* y *Dermacentor*. El compuesto 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida también se puede utilizar para controlar ácaros que son parásitos de mamíferos de sangre caliente y aves de corral, incluidos ácaros de los órdenes *Acariformes* y *Parasitiformes*. Sin embargo, el control de infestaciones endoparásitas y/o ectoparásitas de este tipo en o sobre animales y/o mamíferos no forma parte de la invención reivindicada.

Para la administración oral a animales de sangre caliente, el compuesto puede formularse como alimento para animales, premezclas de alimento para animales, concentrados de alimento para animales, píldoras, soluciones, pastas, suspensiones, soluciones administradas vía suspensión, geles, tabletas, bolos y cápsulas. Además, el compuesto se puede administrar a los animales en el agua de bebida. Para la administración oral, la forma de dosificación elegida debe proporcionar al animal aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 g/kg de peso corporal del animal por día de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida. La administración oral del compuesto a animales y/o formas de dosificación para tal fin no forman parte de la invención reivindicada.

Alternativamente, 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida se puede administrar a los animales por vía parenteral, por ejemplo, mediante inyección intrarruminal, intramuscular, intravenosa o subcutánea. El compuesto puede dispersarse o disolverse en un soporte fisiológicamente aceptable para inyección subcutánea. Alternativamente, el compuesto puede formularse en un implante para la administración subcutánea. Además, el compuesto puede administrarse por vía transdermal a animales. Para la administración parenteral, la forma de dosificación elegida debe proporcionar al animal aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal del animal por día de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida. La administración parenteral del compuesto a animales y/o formas de dosificación para tal fin no forman parte de la invención reivindicada.

3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida también se puede aplicar por vía tópica a los animales en forma de baños, polvos, collares, medallones, pulverizadores y formulaciones para verter. Para la aplicación tópica, los baños y las pulverizaciones habitualmente contienen aproximadamente 0,5 ppm a 5.000 ppm y de preferencia aproximadamente 1 ppm a 3.000 ppm del compuesto. Además, el compuesto se puede formular como crotales para animales, particularmente cuadrúpedos tales como ganado vacuno y ovino. La administración tópica del compuesto a animales y/o formas de dosificación para tal fin no forman parte de la invención reivindicada.

3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida también se puede utilizar en combinación o en unión con uno o más compuestos parasitocidas (para ampliar el espectro de actividad), incluyendo, pero no limitados a antihelmínticos, tales como bencimidazoles, piperazina, levamisol, pirantel, prazicuantel y similares; endectocidas tales como avermectinas, milbemicinas y similares; ectoparasitocidas, tales como arilpirroles, organofosfatos, carbamatos, inhibidores del ácido gamabutírico incluyendo fipronil, piretroides, espinosads, imidacloprid y similares; reguladores del crecimiento de insectos tales como piriproxi-feno, ciromazina y similares; e inhibidores de la quitina sintasa tales como benzoilureas, incluyendo flufenoxurón.

Composiciones parasitocidas de este tipo incluirán una cantidad eficaz como parasitocida de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida o combinaciones de la misma mezcladas con uno o más soportes inertes, sólidos o líquidos fisiológicamente tolerables conocidos de la práctica medicinal veterinaria para administración oral, percutánea y tópica. Composiciones de este tipo pueden comprender aditivos adicionales, tales como estabilizadores, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y adherentes, mientras que los productos comerciales se formularán preferiblemente como concentrados, el usuario final empleará normalmente formulaciones diluidas.

Composiciones que comprenden 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1-*H*-pirazol-4-carboxamida no forman parte de la invención reivindicada.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos.

Los siguientes ejemplos demuestran la capacidad de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida para controlar nematodos.

EJEMPLOS

5

Nematodo del Quiste de la Soja (*Heterodera glycines*) en la Soja

Metodología para evaluar el control de *Heterodera glycines* en todas sus etapas de vida en soja en invernadero.

- 10 Cinco mil huevos de *Heterodera glycine* se colocaron en un agujero de 1 pulgada (2,54 cm) en el centro de macetas de plástico de 3,5 x 8 pulgadas (9 x 20 cm) de profundidad. Las semillas se inocularon primero cuando se aplicó el compuesto activo como tratamiento de semillas. La semilla tratada se colocó en el agujero central y se cubrió con tierra esterilizada. Cada una de las macetas se regó a mano, aplicándose aproximadamente 50 ml de agua a cada una de las macetas una vez al día. 35 días después de la siembra, se enjuagó suavemente la tierra de las raíces de las plantas emergidas y se colocó en un tamiz de malla 20 sobre un tamiz de malla 60. El sistema radicular se lavó con agua para eliminar las hembras maduras. Se retira el tamiz de malla 20. Las hembras se lavaron hasta el fondo del tamiz de malla 60 y se enjuagaron en un tubo para contarlas bajo un estereoscopio. Para los experimentos de penetración de raíces, las raíces de las plantas se retiraron de las macetas a los 7-14 días después de la siembra, se enjuagaron y se limpiaron de tierra y se tiñeron con fucsina ácida. Los nematodos teñidos en las raíces se contaron utilizando un estereoscopio electrónico.

Ensayos de la serie 1

Ensayo 1:

25

Número	Tratamiento (Pydiflumetofen mg ia/semilla)	Juveniles teñidos con raíz	Quistes maduros	SCN	Quistes por gramo de raíz
1	No tratados	30,0	28,0		213,6
2	0,0375	22,5	24,0		147,9
3	0,075	19,0	21,3		167,5
4	0,15	12,5	16,3		105,0

Ensayo 2:

Número	Tratamiento (Pydiflumetofen mg ia/semilla)	SCN Dentro de la Raíz	Nematodos del Quiste de la Soja por Gramo de Raíz
1	Comprobación	23,3	167
2	0,075	17,5	128
3	0,15	5,0	29,6

30 Ensayo 3:

Número	Tratamiento (Pydiflumetofen mg ia/semilla)	Quistes SCN por Raíz
1	Comprobación	18,3
2	0,15	10,4
3	0,30	5,5

Datos de Rendimiento

Ensayo	Diferencia Media en el Rendimiento en Comparación con Verificaciones§ (Bu/Ac)	
	Fluopyram (0,15 mg ia/semilla)	Pydiflumetofen (0,075 mg ia/semilla)
4	-3,5	+3,0
Ensayo	Diferencia Media en el Rendimiento en Comparación con Verificaciones§ (Bu/Ac)	
	Fluopyram (0,15 mg ia/semilla)	Pydiflumetofen (0,075 mg ia/semilla)
5	+5,4	+3,7

Ensayo	Diferencia Media en el Rendimiento en Comparación con Verificaciones\$ (Bu/Ac)	
	Fluopyram (0,15 mg ia/semilla)	Pydiflumetofen (0,075 mg ia/semilla)
6	+2,9	+7,5

Evaluación de la Eclosión de Huevos del Nematodo del Quiste de la Soja (*Heterodera glycines*)

Tratamiento	Concentración (ppm)	Porcentaje de Reducción de la Eclosión de Huevos
Verificación sin tratar		-
Fluopyram	100	61,9
Fluopyram	10	4,5
Fluopyram	1	-1,3
Pydiflumetofen	100	64,0
Pydiflumetofen	10	34,7
Pydiflumetofen	1	4,7
Fluensulfona	100	0,5
Fluensulfona	10	-1,5
Fluensulfona	1	-2,1
Tioxazafen	100	-0,9
Tioxazafen	10	-0,5
Tioxazafen	1	0,4
Burkholderia spp.	100	1,7
Burkholderia spp.	10	0,0
Burkholderia spp.	1	-1,6
Bacillus amyloliquefaciens	100	1,7
Bacillus amyloliquefaciens	10	2,5
Bacillus amyloliquefaciens	1	-0,8
Hipoclorito sódico al 30 %		100,0

5 Ensayos de la serie 2

La acción del pydiflumetofen contra el nematodo del quiste de la soja (SCN; *Heterodera glycines*) y su efecto en las plantas de soja se evaluó como se describió previamente y se comparó con la del fluopiram. Se contó el número de SCN por raíz teñida y se calculó el peso medio de raíz por planta, lo que permitió calcular el número de SCN por gramo de raíz. Se contó el número de SCN por raíz teñida y se calculó el peso medio de raíz por planta, lo que permitió calcular el número de SCN por gramo de raíz.

Ensayo 1

Ensayo	Tratamiento (mg ia/semilla)		SCN medio/raíz	Masa media/planta (g)	Nº SCN/g de tejido radicular
	Pydiflumetofen	Fluopyram			
1	-	-	67,2	1,5	57,6
2	0,075	-	52,3	1,8	30,4
3	0,15	-	37,0	2,2	16,9
4	0,30	-	35,2	2,3	15,2
5	-	0,075	20,8	1,8	12,1
6	-	0,15	17,7	0,6	30,3

Ensayo	Tratamiento (mg ia/semilla)		SCN medio/raíz	Masa media/planta (g)	radicular	Nº SCN/g de tejido radicular
	Pydiflumetofen	Fluopyram				
7	-	0,30	7,3	0,5		23,4

Nematodo Inductor de Agallas (*Meloidogyne incognita*)

Metodología para evaluar el Proceso de Calificación y Recuento de Agallas del Nematodo Inductor de Agallas

Las raíces de las plantas fueron retiradas del suelo. El sistema radicular se pulverizó luego con agua para eliminar la tierra restante. Las raíces se extendieron sobre una bandeja o encimera y se midió la tasa de agallas o se colocó cada uno de los sistema radiculares bajo una luz de aumento y se contaron las agallas. Para las calificaciones de evaluación de agallas, se otorgó una calificación en una escala de 0-10 en comparación con una tabla de calificación de agallas estándar. También se evaluó el recuento de agallas.

Control del Nematodo Inductor de Agallas (*Meloidogyne incognita*) - Soja

Tratamiento (Pydiflumetofen mg ia/semilla)	Formación de Agallas del Nematodo Inductor de Agallas (escala 0-10)	Agallas del Nematodo Inductor de Agallas por Raíz
No tratados	9	47,4
0,075	6,8	52,6
0,15	1,5	11,2

Múltiples Especies de Nematodos [Nematodo Inductor de Agallas (*Meloidogyne incognita*); Espiral (*Helicotylenchus* spp.) y Reniforme (*Rotylenchulus reniformis*)] - Algodón

Juveniles por 100 cc de Suelo		
Especie de Nematodo	Verificación	Pydiflumetofen (0,15 mg de ia/semilla) - medido 71 días después de la siembra
Inductor de Agallas	198	132
Espiral	258	254
Reniforme (juvenil)	2264	1752
Reniforme (adulto)	6,8	2,8

Evaluación de la Eclosión de Huevos del Nematodo Inductor de Agallas (*Meloidogyne incognita*)

Tratamiento	Concentración (ppm)	Porcentaje de Reducción de la Eclosión de Huevos
Verificación sin tratar		-
Fluopyram	100	54,7
Fluopyram	10	55,9
Fluopyram	1	1,1
Pydiflumetofen	100	30,6
Pydiflumetofen	10	12,8
Pydiflumetofen	1	1,7
Fluensulfona	100	48,8
Fluensulfona	10	-0,9
Fluensulfona	1	-3,5
Tioxazafen	100	4,4
Tioxazafen	10	-0,8

Tratamiento	Concentración (ppm)	Porcentaje de Reducción de la Eclosión de Huevos
Tioxazafen	1	-1,9
Burkholderia spp.	100	10,9
Burkholderia spp.	10	3,1
Burkholderia spp.	1	-0,7
Bacillus amyloliquefaciens	100	2,6
Bacillus amyloliquefaciens	10	-1,5
Bacillus amyloliquefaciens	1	2,1
Hipoclorito sódico al 30 %		100,0

Eficacia del Nematodo de Lesión (*Pratylenchus brachyurus*) - Soja

- 5 Las raíces de plantas de soja se tiñeron con fucsina ácida/azul de metilo para evaluar la presencia de nematodos endoparásitos, endoparásitos/ectoparásitos y semiendoparásitos que habían ingresado en el sistema radicular, utilizando una metodología estándar.

Tratamiento (Pydiflumetofen mg/semilla)	Nematodos de Lesiones con raíz	Nematodo de Lesión por Gramo de Raíz
No tratados	44,7	162,1
0,0375	44,9	164,3
0,075	38,3	141,5
0,15	32,3	105,3

Eficacia del Nematodo Reniforme (*Rotylenchulus reniformis*) - Soja

- 10 Diferencia media en el recuento de nematodos del suelo en comparación con el testigo

Tratamiento	Reducción de Nematodos en Comparación con Testigo
0,075 mg de Pydiflumetofen/semilla	-2912
0,15 mg de Fluopyram/semilla	-3146
Aldicarb en surco (5,6 Kg/Ha)	-1937

Nematodo lanza (*Hoplolaimus* spp.) y de aguijón (*Belonolaimus longicaudatus*)

Ensayo *In Vitro* que mide la respuesta a la dosis de APN contra los Nematodos Lanza y de Aguijón.

		Porcentaje de Nematodos Muertos			
		Concentración de Pydiflumetofen			
Especie	Tiempo de Exposición (horas)	Verificación	0,1 ppm	10 ppm	100 ppm
Lanza	1	0	12,7	37,9	74,8
Lanza	24	0	68,5	81,6	23,9
Lanza	48	0	41 d	93,8	74,8
Lanza	72	0	32,9	93,8	77,5
Aguijón	1	0	6,3	5,9	11,3
Aguijón	24	0	4,7	59,5	42,9
Aguijón	48	0	29,3	56,3	58
Aguijón	72	0	34,9	81,1	97,1

Control del nematodo de lesión (*Pratylenchus* spp.) en Maíz (*Zea mays*)

Tejido de raíces de maíz se tiñó utilizando fucsina ácida / azul de metilo para evaluar la presencia de nematodos endoparásitos, endoparásitos/ectoparásitos y semiendoparásitos que se habían introducido en el sistema radicular, utilizando una metodología estándar. Se comparó el efecto de pydiflumetofen con el del fluopyram.

Tratamiento ia/semilla)	(mg	Nematodos de Lesiones dentro del sistema radicular	Nematodo de Lesión por gramo de Raiz
No tratados		830	2,001
0,4 mg de Pydiflumetofen		302	389
0,5 mg de Pydiflumetofen		124	105
0,25 mg de Fluopyram		108	211

5

Pydiflumetofen no solo redujo el número de nematodos, sino que también resultó en un aumento en la masa de brotes y raíces del maíz con respecto a lo observado en las plantas de maíz no tratadas y tratadas con fluopyram.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso no terapéutico de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida, o una sal, isómero, estereoisómero, diastereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo agroquímicamente aceptable, para controlar nematodos parásitos de plantas.
- 10 2. Un método no terapéutico para controlar o proteger frente a un nematodo parásito de plantas, comprendiendo dicho método aplicar una cantidad eficaz de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida al nematodo parásito de las plantas, o al locus del nematodo parásito de las plantas.
- 15 3. Un método para controlar la infestación de una planta útil por un nematodo parásito de plantas, comprendiendo dicho método aplicar una cantidad eficaz de 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida a la semillas de la planta o a las raíces de la planta útil antes de la plantación.
- 20 4. El método de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que 3-(difluorometil)-*N*-metoxi-1-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida se aplica a las raíces de una planta útil.
- 25 5. El método de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que la planta útil se selecciona de soja, maíz y algodón.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el nematodo parásito de plantas se selecciona del grupo que consiste en las siguientes especies : *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Pratylenchus*, *Rotylenchulus*, *Belonolaimus*, *Helicotylenchus*, *Pratylenchus*, *Hoplolaimus*, *Xiphinema*, *Longidorus*, *Mesocriconema*, *Hemicycliophora*, *Heliotylenchus*, *Paratrichodorus*, y *Tylenchorhynchus*.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el nematodo parásito de plantas se selecciona del grupo que consiste en las siguientes especies: *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Pratylenchus*, *Rotylenchulus*, *Belonolaimus*, *Helicotylenchus*, *Pratylenchus* y *Hoplolaimus*.