

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES	11	NUMERO	10	A 1
	21	476133		
	22	FECHA DE PRESENTACION		
		10 DIC. 1978		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 34039/77	12 de agosto de 1.977	INGLATERRA
44541/77	26 de octubre de 1.977	INGLATERRA
5230/78	9 de febrero de 1.978	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 472.501
------------------------	--	---

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIRIDINA DE EFECTO HERBICIDA.

71 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P, 3JF, Inglaterra.

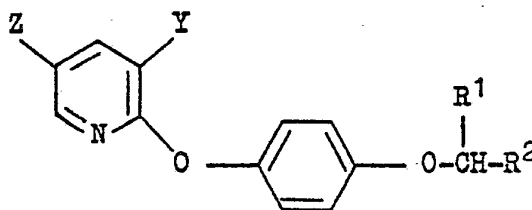
72 INVENTOR (ES)
DAVID CARTWIGHT.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

La presente invención se refiere a ciertos derivados de piridina que tienen propiedades herbicidas, y a los procesos y composiciones herbicidas que los utilizan.

De acuerdo con la presente invención, se proveen compuestos de piridina herbicidas de la fórmula (I):



donde Z e Y representan, cada uno, un átomo de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno, o un radical trifluorometilo, difluorometilo, o clorodifluorometilo, a condición de que por lo menos uno de Z e Y sea un radical halógenometilo; R¹ representa hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R² es un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carboxamido $\text{-C(=O)NR}^3\text{R}^4$ donde R³ es hidrógeno o un radical alquilo y R⁴ es hidrógeno, un radical alquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo o fenilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical fenilo o clorofenilo, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo $\text{-NR}^5\text{R}^6$ donde R⁵ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o clorofenilo, o el grupo $\text{-NR}^3\text{R}^4$ constituye un radical pirrolidino, piperidino, o morfolino; un grupo -CSR^7 donde R⁷ es alquilo o fenilo; un grupo alcoxycarbonilo -C(=O)OR^2 donde el grupo alcoxilo puede ser en línea recta o ramificado y opcionalmente porta uno o más sustituyentes hidroxilo, alcoxi o halógeno, o porta un sustituyente de la fórmula I donde R² representa un radical -C(=O)O- ; un grupo $\text{-C(=O)(OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ donde R⁸ es un radical alquilo de 1 a 4 átomos y n es un número entero de 1 a 5 inclusive; un radical ciclohexiloxycarbonilo opcionalmente sustituido por

uno o más átomos de halógeno o radicales metilo; un radical alquenoiloxycarbonilo en el cual el grupo alquenoilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono; un radical fenoxicarbonilo que porta opcionalmente uno o más sustituyentes de halógeno o metilo; o un radical benciloxycarbonilo, cuyo grupo fenilo porta opcionalmente uno o más sustituyentes de halógeno o metilo; y, en el caso de compuestos donde R^2 es un grupo carboxilo, sales del mismo.

Cuando R^3 es un radical alquilo es preferiblemente un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; por ejemplo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando R^7 es un radical alquilo puede ser, por ejemplo, un radical alquilo de 1 a 20 átomos de carbono. Entre los ejemplos de radicales alquilo dentro de esta escala se encuentran los de 1 a 12 átomos de carbono, tales como el metilo, etilo, propilo, butilo y dodecilo.

Cuando R^2 es un grupo alcoxicarbonilo, el grupo alcoxi puede contener, por ejemplo, entre 1 y 20 átomos de carbono; por ejemplo puede contener de 1 a 12 átomos de carbono. Dentro de esta escala el grupo alcoxi puede contener, por ejemplo, de 1 a 8 átomos de carbono. Entre los ejemplos de los grupos alcoxi dentro de esta escala se hallan el metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, secbutoxi y octiloxi.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención donde R^2 representa un ácido carboxílico pueden prepararse por los métodos convencionales conocidos para la preparación de sales de ácidos carboxílicos. Entre las sales típicas se incluyen las sales metálicas y las sales de amonio. Las sales metálicas incluyen sales formadas con cationes metálicos alcalinos, por ejemplo de sodio, potasio y litio, y cationes de metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio, estroncio y magnesio. Las sales

de amonio formadas con el catión de amonio o con un catión de mono-, di-, tri- ó tetra-amonio sustituido en las cuales los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, radicales alifáticos de 1 a 6 átomos de carbono; éstos pueden ser, por ejemplo, radicales alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Un grupo de compuestos de acuerdo con la invención incluye aquellos en que el grupo Z es un radical CF_3 , Y es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo metilo, y R^2 es como se define precedentemente. Dentro de este grupo, R^2 puede ser, por ejemplo, un grupo carboxilo, ya sea como tal o en forma de una sal del mismo, o puede ser un radical alcóxicarbonilo, por ejemplo un radical alcóxicarbonilo en el cual el grupo alcóxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

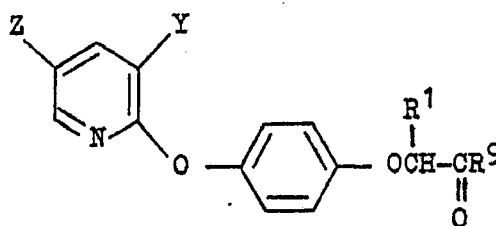
Otro grupo de compuestos de acuerdo con la invención incluye aquellos en los cuales el grupo Z es un radical CF_3 , Y es un átomo de cloro, R^1 es un grupo metilo, y R^2 es como se define precedentemente. Dentro de este grupo, R^2 puede ser, por ejemplo, un grupo carboxilo, ya sea como tal o en forma de una sal del mismo, o bien puede ser un radical alcóxicarbonilo, por ejemplo, un radical alcóxicarbonilo cuyo grupo alcóxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la invención incluye aquellos en que el grupo Z es un radical difluorometilo o clorodifluorometilo, Y es hidrógeno o cloro, R^1 es un grupo metilo, y R^2 es como se define precedentemente. Dentro de este grupo de compuestos, R^2 puede ser, por ejemplo, un grupo carboxilo, ya sea como tal o en forma de una sal del mismo, o puede ser un radical alcóxicarbonilo, por ejemplo un radical alcóxicarbonilo cuyo grupo alcóxi contiene entre 1 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos de la invención, aparte de aquellos en que el grupo R¹ de la fórmula I es un átomo de hidrógeno, contienen un átomo de carbono asimétrico, y por lo tanto son capaces de existir en dos formas ópticamente isoméricas. La presente invención incluye los isómeros rotativos dextro y levo de cada compuesto de la invención, y sus mezclas en todas las proporciones.

En la Tabla I se enumeran ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención.

T A B L A I



Compuesto N ^o	Z	Y	R ¹	R ⁹	CONSTANTE FISICA (PUNTO DE FUSION O PUNTO DE EBULLICION)
1	CF ₃	H	CH ₃	OH	P.f. 100
2	CF ₃	H	CH ₃	OCH ₃	P.e. 134-138/0,05 Torr
3	CF ₃	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
4	CF ₃	H	CH ₃	OC ₃ H _{7n}	P.e. 155/0,05 Torr
5	CF ₃	H	CH ₃	OC ₄ H _{9n}	P.e. 167/0,05 Torr
6	CF ₃	H	CH ₃	OC ₄ H _{9sec}	P.e. 167/0,05 Torr
7	CF ₃	H	CH ₃	OC ₄ H _{9iso}	P.e. 165/0,05 Torr
8	CF ₃	H	CH ₃	OC ₅ H _{11n}	aceite
9	CF ₃	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OCHC}_3\text{H}_7 \end{array}$	aceite
10	CF ₃	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OCHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	aceite

TABLA I (Continuación)

	COMPUESTO	Z	Y	R ¹	R ⁹	CONSTANTE FISICA (PUNTO DE FUSION O PUNTO DE EBULLICION)
	Nº					
5	11	CF ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH(C ₂ H ₅) ₂	aceite
	12	CF ₃	H	CH ₃	OC ₆ H ₁₃ <u>n</u>	aceite
	13	CF ₃	H	CH ₃	Ociclohexilo	aceite
10	14	CF ₃	H	CH ₃	^{C₂H₅} OCH ₂ CH-C ₄ H ₉	aceite
	15	CF ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH	aceite
	16	CF ₃	H	CH ₃	OC ₈ H ₁₇ <u>n</u>	aceite
15	17	CF ₃	H	CH ₃	NHC ₂ H ₅	P.f. 96-98
	18	CF ₃	H	CH ₃	NH ₂	P.f. 168-170
	19	CF ₃	H	CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	P.f. 126-128
20	20	CF ₃	H	CH ₃	NH.C ₆ H ₄ .Cl _p	P.f. 147-149
	21	CF ₃	H	CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OH	P.f. 72-74
	22	CF ₃	H	CH ₃	NHNH.C ₆ H ₄ .Cl _p	sólido
	23	CF ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	aceite
25	24	CF ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	aceite
	25	CF ₃	H	CH ₃	OC ₆ H ₅	aceite
	26	CF ₃	H	CH ₃	OC ₆ H ₄ .CH ₃ <u>m</u>	aceite
30	27	CF ₃	H	CH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	aceite

TABLA I (Continuación)

	COMPUESTO Nº	Z	Y	R ¹	R ⁹	CONSTANTE FISICA (PUNTO DE FUSION C PUNTO DE EBULLICION)
5	28	CF ₃	Cl	CH ₃	OH	P.f. 104-107
	29	CF ₃	Cl	CH ₃	OCH ₃	aceite
	30	CF ₃	Cl	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
10	31	CF ₃	Cl	CH ₃	OC ₃ H _{7n}	aceite
	32	CF ₃	Cl	CH ₃	OC ₃ H _{7iso}	aceite
	33	CF ₃	Cl	CH ₃	OC ₄ H _{9n}	aceite
	34	CF ₃	Cl	CH ₃	OC ₄ H _{9sec}	aceite
15	35	CF ₃	Cl	CH ₃	OC ₄ H _{9iso}	aceite
	36	CF ₃	Cl	CH ₃	OC ₅ H _{11n}	aceite
	37	CF ₃	Cl	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OCHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	aceite
20	38	CF ₃	Cl	CH ₃	Ociclohexilo	aceite
	39	CF ₃	Cl	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{OCH}_2\text{CHC}_4\text{H}_9 \end{array}$	aceite
	40	CF ₃	Cl	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OH	aceite
25	41	CF ₃	Cl	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	aceite
	42	CF ₃	Cl	CH ₃	OC ₈ H _{17n}	aceite
	43	CF ₃	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	aceite
30						

TABLA I (Continuación)

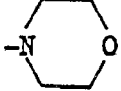
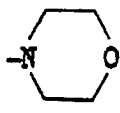
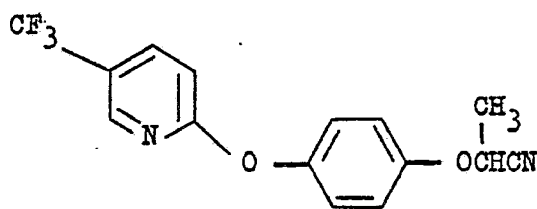
COMPUESTO	Z	Y	R ¹	R ⁹	CONSTANTE FISICA (PUNTO DE FUSION O PUNTO DE EBULIJCION)
5					
44	CF ₃	Cl	CH ₃		P.f. 99-100
45	CF ₃	Cl	CH ₃	NHC ₆ H ₅	P.f. 135-136
46	CF ₃	Cl	CH ₃	-NHNHC ₆ H ₅	P.f. 109-110
10					
47	CF ₃	Cl	CH ₃	OCH ₂ = CH	P.f. 57,5-58,5
48	CF ₃	Cl	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ Cl	P.f. 79,0-81,5
49	CF ₃	Cl	CH ₃	O.C ₆ H ₄ .Cl _p	P.f. 63 - 64
15					
50	CF ₃	Cl	CH ₃	SC ₆ H ₅	sólido
51	CF ₃	Cl	CH ₃	NHCH ₃	P.f. 148-149
52	ClCF ₂	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
20					
53	ClCF ₂	Cl	CH ₃	OC ₂ H ₅	P.f. 61 - 62
54	ClCF ₂	Cl	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ Cl	aceite
55	ClCF ₂	Cl	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	aceite
56	ClCF ₂	Cl	CH ₃	O.C ₆ H ₄ .Cl _p	aceite
25					
57	ClCF ₂	Cl	CH ₃	NHCH ₃	sólido
58	ClCF ₂	Cl	CH ₃	NHNH.C ₆ H ₄ .Cl _p	sólido
59	CF ₃	Br	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
30					
60	CF ₃	Br	CH ₃	OC ₄ H ₉ <u>l</u>	aceite

TABLA I (Continuación)

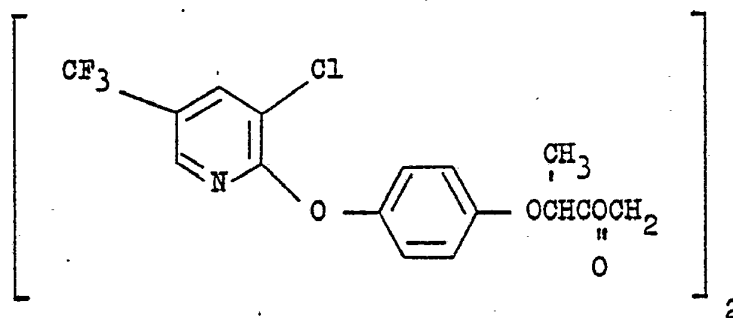
COMPUESTO Nº	Z	Y	R ¹	R ⁹	CONSTANTE FISICA (PUNTO DE FUSION O PUNTO DE EBULLICION)
5 61	Cl	CF ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
62	Cl	CF ₃	CH ₃	OC ₄ H ₉ <u>n</u>	aceite
63	Cl	CF ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	aceite
10 64	Cl	CF ₃	CH ₃		sólido
65	Cl	CF ₃	CH ₃	NHC ₆ H ₅	sólido
66	Cl	CF ₃	CH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	aceite
15 67	Cl	CHF ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
68	F ₂ CH	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
69	F ₂ CH	Cl	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
70	F ₂ CH	Br	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
20 71	CF ₃	CF ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	aceite
72	CF ₃	H	C ₃ H ₇ <u>n</u>	OC ₂ H ₅	aceite
73	CF ₃	H	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	aceite
25 74	CF ₃	H	C ₃ H ₇ <u>isc</u>	OC ₂ H ₅	aceite
75	CF ₃	H	H	OC ₂ H ₅	aceite

30 Las fórmulas de otros dos compuestos que no figuran convenientemente en la Tabla I se dan a continuación:



5

Compuesto 76
(aceite)



10

Compuesto 77
(aceite)

15

En el caso de muchos de los compuestos de la tabla, no se dispone de una constante física como el punto de ebullición o de fusión, dado que en muchos casos los compuestos se aislaron por cromatografía de capas finas y una alta proporción son aceites viscosos. La estructura de los compuestos fué confirmada examinando sus espectros de resonancia magnética nuclear, los que correspondieron con la estructura que se les asigna en la Tabla I.

20

25

Los compuestos de la invención son herbicidas que, en general, son sustancialmente más eficaces contra especies de pastos que sobre plantas de especies latifoliadas. Pueden usarse para controlar especies de pastos indeseables que crecen sobre las o, en tasas de aplicación apropiadas, pueden usarse para controlar malezas herbáceas que crecen entre plantas de culti-

30

vos latifoliados. Los compuestos pueden ser aplicados al suelo antes de la emergencia de especies herbáceas indeseables (aplicación preemergencia), o las partes de plantas herbáceas que crecen arriba de la superficie (aplicación postemergencia).

5 Por lo tanto, en otro aspecto, la invención provee un proceso para inhibir el crecimiento de plantas indeseables, en particular especies herbáceas, que consiste en la aplicación a las plantas o al sitio donde crecen, de una cantidad herbicidamente eficaz de un compuesto de la fórmula I tal como se define precedentemente.

10 La cantidad del compuesto que se ha de aplicar dependerá de muchos factores; por ejemplo, la especie de planta cuyo desarrollo se desea inhibir; pero, en general, suele ser apropiada una cantidad que oscila entre los 0,025 y 5 Kg por hectárea, y, de preferencia, entre 0,1 y 1,0 Kg por hectárea. Las personas capacitadas en la materia podrán determinar fácilmente las cantidades apropiadas para usar sin demasiada experimentación por medio de ensayos de rutina convencionales.

15 Los compuestos de la invención se aplican, preferiblemente, en forma de composiciones en las que se mezcla el ingrediente activo con un portador que contenga un diluyente sólido o líquido. Será preferible si la composición contiene, además, un agente activo superficialmente.

20 Las composiciones sólidas de la invención pueden ser, por ejemplo, en forma de polvos finos o gránulos. Entre los diluyentes sólidos apropiados se encuentran, por ejemplo, el caolín, la bentonita, la diatomita, la dolomita, el carbonato de calcio, el talco, la magnesia en polvo, y tierra de batán.

25 Las composiciones sólidas también pueden ser en forma de polvos o granos dispersables que contengan, además del

30

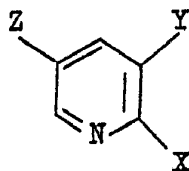
ingrediente activo, un agente humectante para facilitar su dispersión en líquidos. Dichos polvos o granos pueden incluir materiales de carga, agentes de suspensión, etc.

5 Las composiciones líquidas incluyen soluciones acu-
sas, dispersiones y emulsiones que contienen el ingrediente ac-
tivo, preferiblemente en presencia de uno o más agentes acti-
vos superficialmente. Se pueden usar agua o líquidos orgánicos
para preparar las soluciones, dispersiones o emulsiones del in-
10 grediente activo. Las composiciones líquidas de la invención
también pueden contener uno o más inhibidores de corrosión,
por ejemplo bromuro de isoquinolinio laurilo.

Los agentes activos superficialmente pueden ser de
tipo catiónico, aniónico o no iónico. Agentes apropiados del
tipo catiónico son, por ejemplo, los compuestos de amonio cua-
15 ternario, tales como el bromuro de amonio cetiltrimetilo. Agen-
tes apropiados del tipo aniónico son, por ejemplo, jabones, sa-
les de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico, tales como
el sulfato de sodiolaurilo, y sales de compuestos aromáticos
sulfonados, tales como dodecibencenosulfonato, lignosulfonato
20 de sodio, calcio y amonio, sulfonato de butilnaftaleno, y una
mezcla de las sales sódicas de ácido diisopropil y triisopro-
pilnaftalensulfónico. Los agentes apropiados del tipo no ióni-
co incluyen, por ejemplo, los productos de condensación de óxi-
do de etileno con alcoholes grasos tal como el alcohol oleíli-
25 co y el alcohol cetílico, o con fenoles alquilo, tales como oc-
tilfenol, nonilfenol y octilcresol. Otros agentes no iónicos
son los ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cade-
nas largas y anhídridos de hexitol tales como el monolaurato
de sorbitol, los productos de condensación de dichos ésteres
30 parciales con óxido de etileno y las lecitinas.

Las composiciones que se van a usar en forma de soluciones acuosas, dispersiones o emulsiones generalmente se suministran en forma de concentrados que contienen una proporción elevada del ingrediente activo y se diluyen con agua antes de usarlos. Por regla general se requiere que estos concentrados puedan conservarse almacenados durante largos períodos sin perder su eficacia al ser diluidos con agua para formar preparaciones acuosas que puedan mantenerse homogéneas durante un tiempo suficiente para aplicarlos mediante equipos pulverizadores convencionales. En general, es conveniente que los concentrados contengan entre un 10 % y un 85 %, y preferiblemente entre un 25 % y un 60 % por peso del ingrediente activo. Las preparaciones diluidas listas para usarse pueden contener cantidades variables del ingrediente activo, dependiendo éstas del fin para el cual se van a usar; sin embargo, las preparaciones diluidas apropiadas para muchos usos contienen entre un 0,01 % y un 10 %, y, con preferencia, entre un 0,1 % y un 1 % por peso del ingrediente activo.

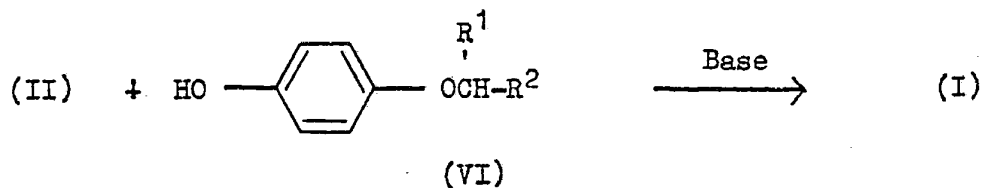
Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de 2-halogenopiridinas debidamente sustituidas de la fórmula (II):



(II)

donde X representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, e Y y Z son como se definen en la fórmula I.

A continuación se describe un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general I



5

De acuerdo con el procedimiento, se hace reaccionar una 2-halogenopiridina (II) debidamente sustituida con un derivado de ácido 2-(p-hidroxifenoxi)propiónico (VI) en presencia de una base, obteniendo el compuesto de la invención (I) debidamente.

10 Los derivados (VI) en sí son conocidos, o pueden prepararse por métodos convencionales. La reacción se efectúa, preferentemente, en presencia de un solvente o diluyente para los reactivos. Entre los ejemplos de solventes se hallan las cetonas inferiores, tales como metiletilcetona. La reacción

15 puede acelerarse calentándola, y, por ejemplo, puede efectuarse a la temperatura de reflujo del solvente. Entre los ejemplos de bases para usar en la reacción se hallan las bases inorgánicas tales como el carbonato de potasio anhidro. Los materiales iniciales (II) usados en el procedimiento B pueden prepararse

20 por distintos métodos. Los compuestos que contienen un grupo alquilo fluorado, por ejemplo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto clorado correspondiente con un agente de fluoración, a fin de intercambiar algunos o todos los átomos de cloro por átomos de flúor. Así puede obtenerse 2-cloro-5-tri-

25 fluorometilpiridina haciendo reaccionar 2-cloro-5-triclorometilpiridina con un agente de fluoración, por ejemplo trifluoruro de antimonio o fluoruro de hidrógeno líquido. Regulando la cantidad de agente de fluoración usado en la reacción es posible obtener compuestos con grupos alquilo que contengan átomos

30 de flúor y de cloro; por ejemplo, puede hacerse reaccionar 2-clo

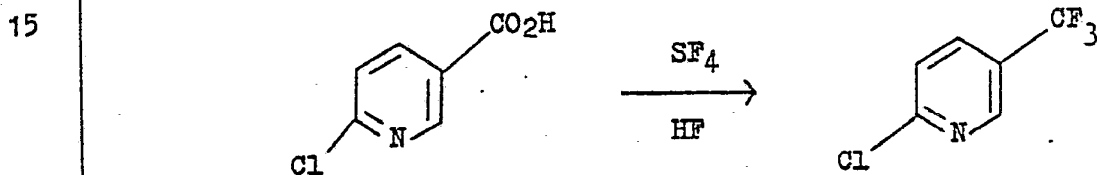
ro-5-triclorometilpiridina con una cantidad limitada de tri-
fluoruro de antimonio para obtener 2-cloro-5-clorodifluorometil
piridina. En estas reacciones de intercambio de halógenos pue
de también intercambiarse una proporción del sustituyente de
5 halógeno en la posición 2 de la piridina, de manera que puede
obtenerse una proporción del compuesto 2-fluorado también. Es-
to no es una desventaja en la práctica, puesto que el halógeno
en la posición 2 es desplazado en la conversión subsiguiente
de la halógenopiridina en el compuesto de la invención. Algu-
10 nos de los compuestos clorados necesarios como materiales ini-
ciales son nuevos compuestos, según se cree, por ejemplo 2-clo-
ro-triclorometilpiridina y 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina.
Estos compuestos son otra característica de la invención. Ade-
más de su utilidad como intermedios para la preparación de
15 compuestos de la invención, tienen cierta actividad biológica
como insecticidas.

Asimismo, la invención ofrece un proceso para la pre-
paración de 2-cloro-5-triclorometilpiridina que consiste en
hacer reaccionar 3-metilpiridina con cloro en la fase líquida
20 bajo la influencia de luz ultravioleta.

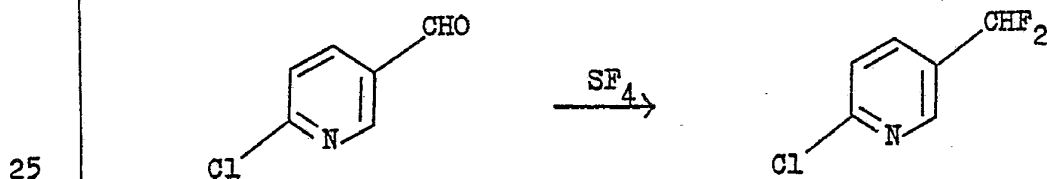
La reacción de 3-metilpiridina (como base libre o en
forma de una sal) con cloro se efectúa por lo general, en un
solvente orgánico inerte. Es conveniente que, el solvente sea
un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono;
25 pero pueden usarse otros solventes, ya sea hidrocarburos o éte-
res, a condición de que no reaccionen bajo las condiciones em-
pleadas produciendo cantidades inaceptables de subproductos in-
deseables. La reacción es lenta a la temperatura ambiente o
inferior, y por lo tanto conviene acelerarla por medio de ca-
30 lor; las temperaturas de reacción convenientes son, por ejem-

plo, entre 50° y 130°C. La solución puede calentarse bajo re-
flujo. Se prefiere usar solventes y reactivos secos. Se puede
suministrar luz ultravioleta a la reacción usando una lámpara
eléctrica apropiada, la que, para mayor eficacia, puede sumer-
5 girse en la mezcla de reacción. La reacción generalmente da
lugar a una mezcla de productos, de la cual puede aislarse 2-
cloro-5-triclorometilpiridina por métodos convencionales, es
decir, por destilación.

En un proceso alternativo para producir 2-halógeno-
10 -3- ó -5-trifluorometilpiridinas, se puede hacer reaccionar 2-
halógeno-3- ó -5-carboxipiridina con tetrafluoruro de azufre
en presencia de fluoruro de hidrógeno, como se indica a conti-
nuación para 2-cloro-5-trifluorometilpiridina:



Se pueden preparar compuestos que contengan un grupo difluoro-
20 metilo tratando el aldehído de piridina correspondiente con te-
trafluoruro de azufre, como se indica a continuación:



La invención se ilustra con los siguientes ejemplos,
en los cuales todas las partes son por peso y todas las tempe-
raturas en grados centígrados, salvo indicación contraria.

30 Ejemplo 1 - Este ejemplo ilustra la preparación de un compues-

to de acuerdo con la invención, a saber, alfa 4(5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenoxipropionato de etilo (compuesto N° 3).

a) Preparación de 2-cloro-5-triclorometilpiridina.

5 Se filtró 2-bromo-5-metilpiridina (55 g) en tetraclo-
ruro de carbono seco (600 ml) y luego se trató con clorhidrato
seco para obtener la sal de hidrocloreuro. Se desmenuzó el sólido que se separó, y se calentó la mezcla a reflujo. Se pasó
10 cloro seco a través de la mezcla en ebullición durante 6 1/2 ho-
ras con irradiación de una lámpara ultravioleta colocada dentro
del frasco de la reacción. Luego se enfrió la mezcla, se fil-
tró y se evaporó dando un líquido amarillo claro que se solidi-
ficó al enfriarse. Se identificó el producto como el compuesto
de cloro requerido mediante su espectro de resonancia magnética
nuclear.

15 b) Preparación de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina y 2-cloro-5-
difluoroclorometilpiridina.

Se calentaron juntos 2-cloro-5-triclorometilpiridina
(18 g) y trifluoruro de antimonio (50 g) a una temperatura en-
tre 140° y 145°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla, se mez-
20 cló con hielo y ácido clorhídrico concentrado y se extractó con
éter. Se lavaron los extractos con agua, se secaron con sulfa-
to de magnesio y se evaporaron. Los productos de varias de es-
tas preparaciones se combinaron y se destilaron a presión atmós-
férica a través de una corta columna compacta de anillos Fenske.
25 Se recogió el producto en ebullición a una temperatura entre
124° y 154°C y se identificó como 2-cloro-5-trimetilpiridina.
Se redestilaron fracciones con punto de ebullición más altos
a una presión de 20 mm mercurio para obtener 2-cloro-5-difluoro-
clorometilpiridina, p.e. 82° a 90°C.

30 c) Preparación de 2-p-metoxifenoxi-5-trifluorometilpiridina.

Se agitó hidruro de sodio (4,2 g de dispersión en aceite al 50 %, lavado con petróleo) en sulfóxido de dimetilo (100 ml) y se agregó una solución de p-metoxi fenol (10,4 g) en sulfóxido de dimetilo (100 ml) durante algunos minutos. Se agi
5 to la mezcla durante 30 minutos para formar la sal de sodio. Se agregó a la solución 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (15,0 g) en sulfóxido de dimetilo (80 ml) durante varios minutos. Luego se calentó la mezcla a 70°-75°C durante 3 horas y se dejó enfriar durante toda la noche. La cromatografía de capas fijas
10 mostró que solo había un compuesto presente. Se diluyó la mezcla a 1,5 litros con agua, y luego se extractó con éter (3 x 600 ml). Se lavaron los extractos etéreos varias veces con agua y luego con solución de hidróxido de sodio molar, y por último con agua (2 x 200 ml). El extracto etéreo se secó y evaporó
15 para obtener el compuesto de piridina requerido en forma de aceite marrón.

d) Preparación de 2-p-hidroxifenoxi-5-trifluorometilpiridina.

Se agitó 2-p-metoxifenoxi-5-trifluorometilpiridina (10,5 g) en ácido acético glacial (100 ml) con ácido bromhídrico al 48 % (50 ml) y se calentaron bajo reflujo durante 7 1/2
20 horas. Luego se evaporó la solución y el aceite resultante se trató con una solución de bicarbonato de sodio y se agitó con éter (2 x 300 ml). El extracto de éter se agitó con una solución de hidróxido de sodio 2 molar (200 ml) y luego con agua
25 (150 ml). Se combinaron las capas acuosas, se acidularon con ácido clorhídrico 2-molar y se extractaron con éter (2 x 300 ml). El extracto de éter se secó y se evaporó para obtener un aceite marrón identificado como 2-p-hidroxifenoxi-5-trifluorometilpiridina.

30 e) Preparación del compuesto N° 3 de la Tabla I.

Se agitaron 2-p-hidroxifenoxi-5-trifluorometilpiridina (0,22 g), alfa-bromopropionato de etilo (0,24 g) y carbonato de potasio (0,18 g) en metiletiletetona (5 ml) y se calentaron bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar durante la noche, luego se filtró y el residuo se lavó con metiletiletetona. El filtrado y los residuos de lavado se evaporaron y el aceite remanente se sometió a alto vacío para eliminar los vestigios de solvente. El espectro de resonancia magnética nuclear del aceite era congruente con la estructura asignada y el compuesto se identificó como el compuesto N° 3.

f) Preparación del compuesto N° 8.

Se disolvió el producto de e) (0,3 g) en n-pentanol (15 ml) que contenía ácido sulfúrico concentrado (2 gotas). Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 1/2 horas. Se eliminó el solvente y el residuo se recogió en éter y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución etérea se secó y se evaporó dando un aceite incoloro que se purificó por cromatografía de capas finas sobre gel de sílice en escala preparatoria con una mezcla de 80:20 de petróleo (p.e. 60° a 80°C) y éter como solvente. El espectro de resonancia magnética nuclear del producto lo identificó como el éster pentílico requerido.

g) Preparación del compuesto N° 1.

El producto de 3) (0,14 g) en isopropanol (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora 45 minutos con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,6 ml de una solución que contenía 1 g de NaOH en 100 ml agua). La mezcla se evaporó en vacío y el residuo se recogió en agua, se aciduló, y se extrajo con éter (2 x 50 ml). Los extractos dieron un aceite identificado como el ácido carboxílico requerido.

h) Preparación de los compuestos 2, 4 a 7 y 14.

Siguiendo el procedimiento descrito en el párrafo e), pero usando en cada caso el éster bromopropiónico alfa en lugar del bromopropionato de etilo alfa, se prepararon los compuestos números 2, 4 a 7 inclusive, y 14.

i) Preparación de 2-[4(5-trifluorometilpiridil-2-oxi)fenoxi]-7-cloruro de propionilo.

El ácido carboxílico preparado como se describe en el párrafo g) (1,2 g), se calentó bajo reflujo con cloruro de tionilo (20 ml) durante 1 hora y el exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida. Se mezcló el residuo con tolueno, y se evaporó el tolueno bajo presión reducida para eliminar los vestigios de cloruro de tionilo. Se obtuvo el derivado de cloruro de propionilo en forma de aceite.

j) Preparación de los compuestos números 17 a 23.

El cloruro ácido preparado en la forma que se describe en el párrafo i) (0,78 g) se agregó a un exceso de etilamina acuosa (20 ml; solución de 70 g de etilamina por 100 ml). Se eliminó el exceso de solución de etilamina bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extractó con éter. Se lavó la solución etérea con ácido clorhídrico 2 molar y agua, se secó y se evaporó. Se recrystalizó el residuo a partir de petróleo (p.e. 60° a 80°) obteniendo la etilamina (compuesto N° 17) con un punto de fusión de 96° a 98°C.

Siguiendo este procedimiento se prepararon los compuestos 18 a 23 usando la amina apropiada en lugar de etilamina en cada caso.

k) Preparación de los compuestos 9 a 13, 15, 16, 24 y 27.

Se disolvió el cloruro ácido preparado según el párrafo i) (0,87 g) en alcohol alílico y se calentó a 100°C durante

1 hora. Se eliminó el exceso de alcohol bajo presión reducida. El aceite remanente se lavó con agua y ácido clorhídrico 2 molar y luego se disolvió en éter. Se secó y evaporó la solución etérea y el aceite remanente se purificó por cromatografía de capas finas sobre gel de sílice usando una mezcla de volúmenes iguales de éter y petróleo (p.e. 60° a 80°C) como eluyente. El éster alílico (compuesto N° 24) se obtuvo en forma de aceite incoloro. Se prepararon los compuestos 9 a 13, 15, 16 y 27 mediante un procedimiento similar, usando en cada caso el alcohol apropiado en lugar de alcohol alílico.

1) Preparación de los compuestos 25 y 26.

Se mezcló el cloruro ácido preparado de acuerdo con el párrafo i) (0,94 g) en éster seco que contenía piridina (2 ml) con fenol (1 proporción molar) y se dejó reposar la solución durante la noche. Luego se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de capas finas para obtener el compuesto 25 en forma de un aceite transparente. El compuesto 26 se preparó en forma análoga.

Ejemplo 2 - Este ilustra la preparación de 2-cloro-5-tricloro metilpiridina por cloración de 3-metilpiridina bajo la influencia de luz ultravioleta.

Se disolvió 3-metilpiridina (10 ml) en tetracloruro de carbono seco (300 ml). Se calentó la solución a reflujo a unos 80° y se pasó gas de cloro seco por la mezcla en ebullición durante 3 horas, mientras se irradiaba simultáneamente en su interior luz de una lámpara ultravioleta de 100 vatios en un largo de onda de 185 nm. Por cromatografía preparatoria de capas finas (sílice, cloroformo/ciclohexano) sobre una muestra evaporada de la solución se obtuvieron tres productos principales en una producción total del 10 al 15 %; el más abundante de

éstos se identificó por su espectro de resonancia magnética nuclear como la 2-cloro-5-triclorometilpiridina deseada. Este resultado se confirmó mediante análisis espectrográfico de las masas de la solución obtenida. Los otros dos productos eran 2-cloro-3-triclorometilpiridina y una di(triclorometil)piridina, presentes en cantidades de aproximadamente la mitad y un décimo, respectivamente, del producto principal.

Ejemplo 3 - Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-5-triclorometilpiridina a partir de una sal de 3-metilpiridina.

Se trató 3-metilpiridina (15 g) en tetracloruro de carbono seco (200 ml) con gas de HCl seco para obtener el clorhidrato. La mezcla oleosa así obtenida se agitó y se calentó a reflujo. Se introdujo gas de cloro seco en burbujas en la mezcla bajo reflujo durante 4 horas mientras se lo iluminaba internamente con la lámpara ultravioleta usada en el ejemplo 1. Luego se enfrió la mezcla de reacción y se separó por decantación en una solución y un sólido oleoso. Se purificó este último y se comprobó que contenía sal de 3-metilpiridina no reaccionada. La solución se evaporó dejando un semisólido oleoso, el que se comprobó por cromatografía de capas finas que tenía las características de 2-cloro-5-triclorometilpiridina.

Ejemplo 4 - Este ejemplo describe la preparación de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina por un método alternativo al del ejemplo 1.

Se calentaron ácido 6-cloronicotínico (23,6 g), tetrafluoruro de azufre (37,4 g) y fluoruro de hidrógeno anhidro (18,7 g) en una autoclave con agitación durante 8 horas a 120°. Se enfrió la mezcla, se volcó sobre hielo, y se neutralizó con hidróxido de sodio concentrado a 0°. Se extractó la mezcla con éter y los extractos se lavaron con agua, se secaron y evapora-

ron. Se destiló el residuo y se recogió la fracción con un punto de ebullición entre 140° y 150°. El análisis indicó que consistía de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina con algo de 2-fluoro-5-trifluorometilpiridina.

5 Ejemplo 5 - Este ejemplo describe la preparación de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina por un método alternativo al de los ejemplos 1 y 4.

10 Se calentaron 2-cloro-5-triclorometilpiridina (30,8 g) y cloruro de hidrógeno anhidro (80 g) durante 10 horas a 200°, con agitación, en una autoclave. Se enfrió la mezcla, se volcó sobre hielo, y se neutralizó a 0°. Se filtró la mezcla, y el residuo y el filtrado se extractaron con éter. Los extractos etéreos se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron, obteniéndose un aceite. Este se destiló y se recogió la fracción con punto de ebullición entre 140° y 154°. El análisis
15 indicó que consistía de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina con algo de 2-fluoro-5-trifluorometilpiridina.

Ejemplo 6 - Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto N° 30 de la Tabla I por la ruta A.

20 a) Preparación de 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina.

25 Se calentó 2-amino-5-metilpiridina (108 g) en ácido acético glacial (300 ml) a una temperatura de 90° a 100°C mientras se agregaba bromo (160 g) en ácido acético (55 ml) lentamente, en agitación. Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla y se calentó durante otros 30 minutos y luego se dejó enfriar durante toda la noche. Se filtró separando el sólido y se mezcló éste con hielo, y la mezcla se neutralizó con amoníaco concentrado, manteniendo la temperatura entre 0° y 5°C. Se recogió el sólido, se lavó con agua y se secó, obteniendo el
30 compuesto de bromo.

b) Preparación de 3-bromo-2-cloro-5-metilpiridina.

5 El producto del párrafo a) (145 g) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (750 ml) y agua (450 ml) y se enfrió la solución a -10°C . Se agregó nitrito de sodio (54 g) en agua fría (450 ml) gota a gota con agitación, durante un período de 90 minutos mientras se mantenía la mezcla a -5°C . Se agitó la solución durante otras 2 horas, luego se basificó con amoníaco concentrado, manteniendo la temperatura inferior a 20°C . El sólido que se separó se lavó con agua, se secó y se disolvió en éter (1500 ml), se lavó con solución de hidróxido de sodio fría (1M; 1 litro). La solución etérea se lavó dos veces con agua (porciones de 1 litro), se secó y se evaporó para obtener la 3-bromo-2-cloro-5-metilpiridina requerida.

10 c) Preparación de 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina.

15 Se trató el producto del párrafo b) (64 g) en tetracloruro de carbono seco (650 ml) con cloruro de hidrógeno seco. Se desmenuzó el precipitado y se calentó la suspensión bajo reflujo mientras se introducía cloro seco en burbujas en la mezcla, con iluminación de una fuente de luz ultravioleta. Después de 4 1/2 horas se enfrió la mezcla, se filtró, y el filtrado se evaporó para obtener la 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina requerida. El espectro de masa correspondió a la estructura asignada a este compuesto.

20 d) Preparación de 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina.

25 El producto del párrafo c) (1,0 g) se calentó junto con trifluoruro de antimonio (3,0 g) durante 30 minutos a una temperatura de 170° a 180° . Luego se enfrió la mezcla, se mezcló con hielo y agua, y se extractó con éter. Los extractos de éter dieron un aceite marrón que contenía una mezcla de 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina y 3-cloro-2-fluoro-

30

-5-trifluorometilpiridina con una pequeña cantidad de 2,3-dicloro-3-clorodifluorometilpiridina.

e) Preparación de 3-cloro-2-p-metoxifenoxi-5-trifluorometilpiridina.

5 Se agregó p-metoxifenol (1,5 g) a una suspensión de hidruro de sodio (0,6 g dispersión en aceite al 50 %, lavado con petróleo) en sulfóxido de dimetilo seco (30 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se agregó una solución de los productos combinados (1,5 g) de varias preparaciones efectuadas
10 como se describe en el párrafo d) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 60°C durante 4 horas. Se agregó una cantidad adicional de hidruro de sodio (0,3 g de dispersión en aceite al 50 %, lavado con petróleo) y carbonato de potasio (1,38 g). Se siguió calentando durante otras
15 4 horas. Se volcó la mezcla en agua y hielo, y se extractó con éter (400 ml). Se lavaron los extractos etéreos con agua, hidróxido de sodio diluido y agua, se secó y se evaporó para obtener el producto.

f) Preparación de 3-cloro-2-p-hidroxifenoxi-5-trifluorometilpiridina.

20 Se calentó el producto del párrafo e) (2 g) con clorhidrato de piridina (20 g) a una temperatura entre 170° y 180°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla, se diluyó con ácido clorhídrico diluido y se extractó con éter. Los extractos etéreos
25 dieron un sólido oleoso, el que se purificó mediante cromatografía de capas finas preparatoria usando sílice como absorbente y etanol-cloroformo al 6 % como solvente.

g) Preparación del compuesto N° 30 de la Tabla I.

30 Se calentaron el producto del párrafo f) (0,16 g), bromopropionato de etilo alfa (0,3 g) y carbonato de potasio

(0,25 g) y se agitaron bajo reflujo en metiletilcetona (10 ml) durante 2 horas. Se enfrió la mezcla y se filtró. La evaporación del filtrado dió un aceite, el que se calentó al vacío para eliminar vestígios de solvente. Se identificó al aceite como el compuesto N° 30 por examen del espectro de masa y su pureza se confirmó por cromatografía de gas-líquido.

También se preparó 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina por una ruta alternativa, como sigue:

h) Preparación de 2-amino-3-cloro-5-metilpiridina.

Se mantuvo 2-amino-5-metilpiridina (10,8 g) en ácido clorhídrico (100 ml) a una temperatura entre 10° y 15° mientras se agregaba, gota a gota, con agitación, peróxido de hidrógeno (30 %, 21 ml). Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla durante 1 1/2 horas sin enfriar, y luego se volcó sobre hielo (unos 200 g). Se llevó la mezcla a un pH de 8 a 9 agregando gota a gota amoniaco concentrado, manteniendo la temperatura a 0°C mediante el agregado de hielo. Se extractó la solución con cloroformo (2 x 300 ml). Los extractos de cloroformo rindieron el compuesto de cloro requerido en forma de un sólido amarillo.

i) Preparación de 2-bromo-3-cloro-5-metilpiridina.

Se enfrió el producto del párrafo h) (5,7 g) en ácido bromhídrico (48 %; 50 ml) a una temperatura entre -15° y -10°C y se agregó bromo (2,6 ml) gota a gota, con agitación. Se mantuvo la temperatura entre -5° y 0° mientras se agregaba nitrito de sodio (5,53 g) en agua (12 ml) gota a gota, durante 45 minutos. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla durante otros 30 minutos a 0°C y luego se volcó sobre hielo. Se tornó la mezcla ligeramente alcalina mediante el agregado, gota a gota, de amoniaco concentrado, manteniendo la temperatura

ra a 0° con el agregado de hielo. Se extractó la mezcla con éter (150 ml). Se lavó el extracto etéreo con agua, solución de bisulfito de sodio y agua, luego se secó y evaporó. El residuo se recogió en petróleo (p.e. 40° a 60°) y la solución se filtró y evaporó. El residuo se identificó como 2-bromo-3-cloro-5-metilpiridina.

j) Preparación de 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina.

Se trató el producto del párrafo i) (2,9 g) en tetracloruro de carbono seco (250 ml) con clorhidrato seco para convertirlo en el hidrocloruro. Se pasó cloro a través de la suspensión, la que se mantuvo a 80°C, y se iluminó con una lámpara ultravioleta dentro del frasco de la reacción. Después de 3 horas se eliminó el solvente, dejando un residuo de 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina.

Ejemplo 7 - Este ejemplo ilustra la preparación de 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina por fluoración de 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina usando un agente fluorizante alternativo al empleo en el ejemplo 6.

Se calentó 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina (35 g) con fluoruro de hidrógeno anhidro (100 g) en una autoclave a 200° durante 10 horas, con agitación. La mezcla de reacción enfriada se volcó sobre hielo y se neutralizó con hidróxido de sodio a 0°. Se extractó la mezcla con cloruro de metileno (750 ml), se lavaron los extractos con agua (500 ml), solución de carbonato de sodio (500 ml) y agua (500 ml), se secaron y se evaporaron. El aceite remanente se destiló y la fracción con un punto de ebullición de 77° a 83°C/25 Torr se recogió e identificó como el derivado de piridina requerido.

Ejemplo 8 - Este ejemplo es otra ilustración de la preparación de 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina.

Se derritió trifluoruro de antimonio (61 g) bajo vacío para eliminar la humedad. Se desmenuzó el material enfriado y se calentó a una temperatura entre 65° y 70° mientras se agregaba pentacloruro de antimonio (6,6 g) gota a gota, en agi-
5 tación. Luego se agregó 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina (40 g) a la mezcla, gota a gota, y se calentó todo a 160° durante 45 minutos. Se enfrió la mezcla y se destiló en corriente de vapor de agua. El aceite que se destiló se extrajo con éter (2 x 100 ml); el extracto etéreo se lavó con solución de ácido
10 tartárico, luego con agua, bicarbonato de sodio y agua y se secó. Se destiló el aceite remanente. La fracción con punto de ebullición entre 71° y 80°/18 Torr se identificó como el derivado de piridina requerido.

Ejemplo 9 - Este ejemplo ilustra la preparación de 3-cloro-5-trifluorometil-2-p-hidroxifenoxipiridina por la ruta B.
15

Se desaeró dimetilformamida seco (30 ml) mediante calentamiento bajo reflujo bajo un chorro de argón durante 30 minutos. Se agregaron hidroquinona (4,95 g) y carbonato de potasio anhidro (6,84 g) y se calentaron durante 90 minutos bajo re-
20 flujo. Se agregó 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (6,48 g) en dimetil formamida desaerada (30 ml) a la mezcla durante un período de 4 horas. Se dejó enfriar la mezcla durante la noche, luego se diluyó con agua (500 ml). Se aciduló la mezcla con ácido clorhídrico diluido y se extractó con éter (2 x 400
25 ml). Se lavó el extracto etéreo con agua (2 x 500 ml) y se extractó con solución de hidróxido de sodio diluida (300 ml). Se lavó el extracto etéreo con agua y las fracciones acuosas se combinaron y reacidularon con ácido clorhídrico. La solución acuosa acidulada se extractó con cloroformo (2 x 400 ml). El
30 extracto de cloroformo dió un aceite castaño claro que, al tri

turarse con petróleo (p.e. 30° a 40°), dió un sólido incoloro identificado como la 3-cloro-5-trifluorometil-2-p-hidroxifenoxi piridina requerida.

5 Ejemplo 10 - Este ejemplo ilustra la preparación de propionato de etilo 2/4(3-cloro-5-trifluorometilpiridil-2-oxi)fenoxi/ (compuesto N° 30 de la Tabla I).

10 El producto resultante del ejemplo 9 (1,0 g) se agitó y se calentó bajo reflujo en metiletilcetona (25 ml) con carbonato de potasio (0,5 g) y propionato de etil-2-bromo (1,0 g) durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se filtró y el filtrado se evaporó dando un aceite que se purificó por cromatografía de capas finas sobre dos placas de 2 mm de espesor, de 20 x 20 cm cada una, usando una mezcla de 20 volúmenes de éter y 100 volúmenes de hexano como eluyente. Se extracto el producto con etanol. La evaporación del etanol dió un aceite incoloro identificado como el compuesto N° 30 por su espectro de resonancia magnética nuclear.

15 Ejemplo 11 - Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, se prepararon los compuestos números 29, 31 a 39, 41 y 42 de la Tabla I usando el éster apropiado de ácido 2-bromopropiónico en cada caso.

20 Ejemplo 12 - Este ejemplo ilustra la preparación de 2/4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridil-2-oxi)-fenoxi/ácido propiónico (compuesto N° 28 de la Tabla I).

25 Se trató el compuesto N° 31 de la Tabla I (2,19 g) en isopropanol (20 ml) a la temperatura ambiente, gota a gota, con una solución de hidróxido de sodio (0,23 g) en agua (20 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 4 horas, luego se diluyó con agua hasta formar 300 ml. Se extractó la solución con dicloruro de metileno (2 x 50 ml) y se aciduló con áci

30

do clorhídrico 2-molar. Se extractó la solución acidulada con dicloruro de metileno (2 x 150 ml), se secó el extracto y se evaporó para obtener un aceite. Este se solidificó en reposo y se secó a 85° al vacío para obtener el compuesto N° 28, con un punto de fusión de 104° a 107°.

Ejemplo 13 - Este ejemplo ilustra la preparación de los compuestos 43 a 45 y 48 a 51 de la Tabla I.

a) Preparación de 2[4(3-cloro-5-trifluorometilpiridil-2-oxi)-fenoxi]cloruro de propionilo.

El ácido carboxílico preparado según el método empleado en el ejemplo 12 (16,5 g) se disolvió en un exceso de cloruro de tionilo (200 ml) y se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida para dar el cloruro ácido en forma de aceite amarillo. Este se recogió en éter seco (220 ml) y la solución se usó para preparar los compuestos 40, 43 a 45, 48 a 51 y 77 como sigue. Dado que los procedimientos son convencionales, sólo se dan breves detalles, los que se presentan tabulados a continuación.

COMPUESTO N°	CANTIDAD DE SOLUCION DE CLORURO ACIDO USADA	REACTIVO Y PROCEDIMIENTO	PURIFICACION DEL PRODUCTO
43	40 ml	20 ml de dimetilamina acuosa a temperatura ambiente	* TLC usando gel de sílice/éter
44	20 ml	0,75 g de morfolina en éter (20 ml) a temperatura ambiente toda la noche	Recristalización a partir de petróleo (p.e. 60° a 80°) y tolueno
45	20 ml	0,85 g de anilina en éter (20 ml) a temperatura ambiente toda la noche	Recristalización a partir de petróleo (p.e. 60° a 80°) y n-propanol

(Continuación)

COMPUESTO Nº	CANTIDAD DE SOLUCION DE CLORURO ACIDO USADA	REACTIVO Y PROCESAMIENTO	PURIFICACION DEL PRODUCTO
5 48	20 ml	6 ml de 2-cloro-etanol 2 h a 100°	TLC
49	20 ml	0,55 g p-clorofenol, 1 ml piridina en 20 ml. éter a temperatura ambiente toda la noche	TLC usando gel de sílice/y una mezcla de éter con petróleo (p.e. 60° a 80°) en proporción de 1 volumen a 5.
10 50	20 ml	0,45 g tiofenol, 1 ml piridina, 20 ml éter a temperatura ambiente toda la noche	TLC igual al compuesto Nº 49
15 51	1,5 g de ácido convertido en cloruro ácido como se indica más arriba	20 ml de metilamina acuosa al 20 %, a temperatura ambiente	Recristalización a partir de petróleo (p.e. 60° a 80°) y tolueno.
40 y 77	0,8 g de ácido convertido en cloruro ácido como se indica más arriba	20 ml de glicol de etileno a temperatura ambiente durante 3 horas	TLC usando gel de sílice y éter

20

* TLC significa cromatografía de capas finas.

Ejemplo 14 - Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto 46 de la Tabla I.

25 La solución preparada en el párrafo a) del ejemplo 13 (20 ml) se agregó a una solución de fenilhidrazina (0,95 g) en éter seco (20 ml) a la temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante toda la noche. Luego se diluyó la mezcla con agua y se aciduló con ácido clorhídrico 2-molar. Se separó la
30 éter dió fenilhidrazina en forma de sólido, punto de fusión

109° a 110°.

Ejemplo 15 - Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto N° 47 de la Tabla I.

5 La solución preparada en el párrafo a) del ejemplo 13 (20 ml) se agregó a una solución de alcohol propargílico (0,25 g) en éter (20 ml) que contenía carbonato de potasio (0,75 g). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante toda la noche. La cromatografía indicó que no había ocurrido reacción alguna. Se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó en forma
10 de aceite. Se agregó alcohol propargílico (5 ml) y se calentó la mezcla durante 2 horas a 100°. Se dejó enfriar y se eliminó el exceso de alcohol propargílico bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de capas finas usando gel
15 de sílice como fase sólida y una mezcla de éter (1 volumen) y petróleo (p.e. 60° a 80°; 5 volúmenes) como eluyente. El producto aislado en esta forma era un aceite incoloro que se solidificó al ser almacenado, dando el compuesto N° 47, con un punto de fusión de 57,5° y 58,5°.

Ejemplo 16 - Este ejemplo ilustra la preparación de propionato de etilo alfa 4(5-difluorocloro-2-piridiloxi)fenoxi (compuesto
20 N° 52) por la ruta A.

a) Preparación de 5-difluoroclorometil-2-p-metoxifenoxipiridina

25 La 2-cloro-5-difluoroclorometilpiridina preparada en el ejemplo 1. b) (1,0 g) en sulfóxido de dimetilo (10 ml) se agregó a una solución de p-metoxifenol (0,62 g) a la que previamente se había hecho reaccionar con hidruro de sodio (0,24 g. de dispersión en aceite al 50 % lavada con petróleo) en sulfóxido de dimetilo (15 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a una temperatura de 60° a 65°C durante 5 horas, se volcó sobre
30 hielo y se extractó con éter. Los extractos de éter se lavaron

con agua, hidróxido de sodio diluido y agua, se secaron y se evaporaron para obtener un aceite identificado como el compuesto de p-metoxi requerido.

5 b) Preparación de 5-difluoroclorometil-2-p-hidroxifenoxipiridina.

El producto de a) (1,0 g) se disolvió en ácido acético glaciacal (12 ml) y se agregó ácido bromhídrico acuoso (48 %; 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó bajo reflujo durante 3 1/2 horas. Se enfrió la mezcla y se evaporó bajo presión reducida. El residuo fué recogido con éter y lavado con solución de bicarbonato de sodio y agua. La solución etérea se secó y evaporó para obtener un aceite que se solidificó parcialmente. Este se purificó por cromatografía preparatoria de capas delgadas sobre gel de sílice usando una mezcla de etanol al 6 % en cloroformo como solvente.

15 c) Preparación del compuesto N° 52.

Se calentó el producto de b) (0,18 g) bajo reflujo durante 2 1/2 horas en metiletiletetona (10 ml) con bromopropionato de etilo alfa (0,3 g) y carbonato de potasio (0,25 g). Se enfrió la mezcla, y se extrajeron los sólidos por filtración y se lavaron con metiletiletetona. El filtrado y las lavaduras se evaporaron al vacío para dar un aceite. El espectro de resonancia magnética nuclear de este aceite era consecuente con la estructura asignada al compuesto N° 52.

25 Ejemplo 17 - Este ejemplo ilustra la preparación de propionato de etilo 2-[4(3-cloro-5-cloro-difluorometilpiridil-2-oxi)fenoxi] (compuesto N° 53 de la Tabla I) usando la ruta C.

Se agitaron 2,3-dicloro-5-clorodifluorometilpiridina (1,0 g) y propionato de etilo 2-(4-hidroxifenoxi) (1,0 g) en metiletiletetona (10 ml) que contenía carbonato de potasio (1,0 g)

y se calentaron bajo reflujo durante 3 horas. Se enfrió y filtró la mezcla. El residuo se lavó con metiletilcetona y el filtrado y las lavaduras se evaporaron a presión reducida, produciendo un aceite. Este se purificó por cromatografía de capas finas usando gel de sílice como la fase sólida y una mezcla de éter (1 volumen) y petróleo (p.e. 60° a 80°, 4 volúmenes) como eluyente. El producto era un aceite incoloro que se solidificó al almacenarlo, dando el compuesto N° 53, con un punto de fusión de 61° a 62°.

5
10 Ejemplo 18 - Este ejemplo ilustra la preparación de los compuestos 54 a 58 de la Tabla I.

a) Preparación de propionato de propilo 2[4(3-cloro-5-cloro-difluorometilpiridil-2-oxi)fenoxi].

15 Se hizo reaccionar 2,3-dicloro-5-clorodifluoropiridina con propionato de metilo 2(4-hidroxifenoxi) en metiletilcetona como se describe para el éster etílico correspondiente en el ejemplo 17. El éster propílico así obtenido se purificó disolviéndolo en una mezcla de éter (1 volumen) y petróleo (p.e. 60° a 80°, 4 volúmenes) y pasándolos a través de una columna de gel de sílice.

20 b) Preparación de ácido carboxílico a partir de a).

Se disolvió el éster propílico en isopropanol y se trató lentamente con solución de hidróxido de sodio como se describe en el ejemplo 12. Se aisló el ácido carboxílico como se describe en el ejemplo 12.

25 c) Preparación de cloruro ácido a partir de b).

30 El ácido propiónico 2[4(3-cloro-5-clorodifluorometilpiridil-2-oxi)fenoxi] preparado en b) se calentó a 100° C durante 2 horas con un exceso de cloruro de tionilo y luego se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida.

El cloruro ácido se usó luego para preparar los compuestos 54 a 58 como sigue. Dado que los procedimientos son convencionales, sólo se dan breves detalles en la Tabla a continuación:

5	COMPUESTO Nº	PROCEDIMIENTO DE REACCIÓN	PURIFICACION DEL PRODUCTO
	54	Reflujo con exceso de 2-cloroetanol durante 2 horas	TLC usando gel de sílice/éter
10	55	Reflujo con exceso de alcohol alílico durante 2 horas	TLC usando gel de sílice/éter
	56	Reacción con p-clorofenol en éter en presencia de piridina a la temperatura ambiente toda la noche.	Producto sustancialmente puro
15	57	Reacción con exceso de solución de metilamina acuosa	TLC usando gel de sílice/éter
	58	Reacción con exceso de p-clorofenilhidrazina	TLC usando gel de sílice/éter

Ejemplo 19 - Este ejemplo describe la preparación de 3-bromo-2-cloro-5-trifluorometilpiridina.

20 a) Preparación de 3-bromo-2-cloro-5-piridina ácido carboxílico.

Se agitó 3-bromo-2-cloro-5-metilpiridina (30 g) en agua (650 ml) que contenía permanganato de potasio (60 g) y se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Luego se agregó más permanganato de potasio (20 g) y se calentó y agitó la mezcla durante otras 2 1/2 horas. Se destiló al vapor la mezcla para eliminar el material inicial no cambiado y luego se filtró mientras estaba caliente. Se lavó el residuo con agua caliente. Se enfriaron el filtrado y los residuos de lavado y se acidularon con ácido clorhídrico concentrado. El sólido que se separó se extractó con éter. El extracto etéreo se secó y evaporó para

obtener 3-bromo-2-cloropiridina-5-ácido carboxílico.

b) Preparación de 3-bromo-2-cloro-5-trifluorometilpiridina.

5 Se agitaron el producto de a) (12 g), tetrafluoruro de azufre (20 g) y fluoruro de hidrógeno anhidro (10 g) y se calentaron a 120° durante 8 horas en una autoclave. El producto se volcó sobre hielo y se neutralizó con hidróxido de sodio concentrado a 0°. Se extractó la mezcla con éter (3 x 100 ml) y se lavaron los extractos con agua, solución de bicarbonato de sodio y agua. Se secaron y evaporaron los extractos para
10 obtener un aceite marrón. Este se destiló y se recogió la fracción que tenía un punto de ebullición entre 88° y 93°. Se lo identificó como 3-bromo-2-fluoro-5-trifluorometilpiridina.

Se usó el producto del párrafo b) como material inicial para la preparación de los compuestos 59 y 60 de la Tabla I, siguiendo la ruta C.
15

Ejemplo 20 - Este ejemplo describe la preparación de 2,5-dicloro-3-trifluorometilpiridina y 2,5-dicloro-3-difluorometilpiridina.

a) Preparación de 2,5-dicloro-3-triclorometilpiridina y 2,5-dicloro-3-diclorometilpiridina.
20

Se trató 2,5-dicloro-3-metilpiridina (37 g) en tetracloruro de carbono seco (500 ml) con suficiente cloruro de hidrógeno seco para precipitar la piridina en forma de su hidrocioruro. Luego se agitó la mezcla y se calentó bajo reflujo mientras se pasaba cloro seco a través de la solución y ésta se irradió mediante una lámpara ultravioleta interior. Se siguió clorando durante 3 1/2 horas y luego se evaporó la solución para obtener un sólido oleoso. Se lavó éste con petróleo (p.e. 30° a 40°). El residuo se identificó y consistía
25 principalmente de 2,5-dicloro-3-triclorometilpiridina. Se eva-
30

poró el filtrado dando un aceite que consistía principalmente de 2,5-dicloro-3-diclorometilpiridina.

b) Preparación de 2,5-dicloro-3-trifluorometilpiridina.

5 Se agitó 2,5-dicloro-3-triclorometilpiridina del párrafo a) (30 g) en fluoruro de hidrógeno anhidro (90 g) y se calentó a 200° en una autoclave durante 10 horas. El contenido se enfrió, se volcó sobre hielo y se neutralizó con hidróxido de sodio concentrado a 0°. La capa acuosa se decantó, se parándose de la capa orgánica oleosa y esta última se extractó
10 con porciones de cloruro de metileno (total 750 ml). Los extractos de cloruro de metileno se secaron y evaporaron para producir un aceite. Este se destiló y se recogió la fracción que tenía un punto de ebullición entre 70° y 76° a 20 Torr.

El análisis indicó que consistía de 2,5-dicloro-3-tri
15 fluorometilpiridina que contenía aproximadamente un 10 %, por peso, de 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometilpiridina.

c) Preparación de 2,5-dicloro-3-difluorometilpiridina.

Se agitó 2,5-dicloro-3-diclorometilpiridina (20 g) en
20 fluoruro de hidrógeno anhidro (60 g) y se calentó en una autoclave durante 10 horas a 200°. Luego se enfrió la mezcla, se echó sobre hielo y se neutralizó con solución de hidróxido de sodio concentrado a 0°. Se decantó la capa acuosa separándose de la capa orgánica, y ésta se disolvió en dicloruro de metileno. La solución de dicloruro de metileno se usó para extraer
25 la capa acuosa. El extracto de dicloruro de metileno se lavó con agua, solución de carbonato de sodio y agua, luego se secó y evaporó. Se destiló el aceite remanente. La fracción que tenía un punto de ebullición de 85° a 90° a 22 Torr se recogió y destiló nuevamente en un aparato de destilación de banda texturizada. Se identificó la fracción, que tenía un punto de ebu
30

llición de 87° a 87,5°/25 Torr, como 2,5-dicloro-3-difluorometilpiridina con una pureza del 95 %.

La 2,5-dicloro-3-trifluorometilpiridina obtenida en la forma descrita precedentemente se convirtió por la ruta C en los compuestos 61 y 62 de la Tabla I, y la 2,5-dicloro-3-difluorometilpiridina se convirtió por la ruta C en el compuesto 67.

Los compuestos 63 a 66 se prepararon por reacción de 2-[4(5-cloro-3-trifluorometilpiridil-2-oxi)fenoxi]cloruro de propionilo con 2-metoxietanol, morfolina, anilina y alcohol bencílico, respectivamente, siguiendo los procedimientos descritos en los párrafos j) y k) del ejemplo 1. El cloruro de propionilo requerido para estas preparaciones se preparó haciendo reaccionar el ácido correspondiente con cloruro de tionilo siguiendo el procedimiento descrito en el párrafo i) del ejemplo 1. El ácido carboxílico se obtuvo por hidrólisis de su éster propílico con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el párrafo g) del ejemplo 1.

Ejemplo 21 - Este ejemplo ilustra la preparación de propionato de etilo 2-[4(5-difluorometilpiridil-2-oxi)fenoxi] (compuesto Nº 68 de la tabla I).

a) Preparación de 2-cloro-5-formilpiridina.

Se agitó 2-cloro-5-cianopiridina (15 g) en ácido fórmico al 90 % (60 ml) y agua (15 ml) a 55° y se trató con aleación de níquel/aluminio Raney (15 g). Se agitó la mezcla a 55° durante 9 1/2 horas y se filtró la solución tibia. Se lavó el residuo con etanol tibio (ca. 25 ml), y se combinaron los filtrados y se diluyeron a 600 ml con agua. Se extractó la solución con éter (3 x 250 ml). Se lavó el extracto etéreo con carbonato de sodio acuoso y agua, se secó y se evaporó para obtener

un sólido amarillo pálido identificado como 2-cloro-5-formilpiridina.

b) Preparación de 2-cloro-5-difluorometilpiridina.

5 Se calentaron el producto obtenido en a) (9,9 g) y tetrafluoruro de azufre (15,5 g) en una autoclave a una temperatura de 153° a 155° durante 6 horas. Se enfrió la autoclave y se desfogó. Se basificó la mezcla con carbonato de sodio acuoso y se extractó con dicloruro de metileno. Se secó y evaporó el dicloruro de metileno y se destiló el aceite remanente. Se
10 recogió la fracción que tenía un punto de ebullición de 156° a 164° y se identificó como 2-cloro-5-difluorometilpiridina que contenía algo de 2-fluoro-5-dimetilpiridina.

c) Preparación del compuesto N° 68.

15 Se agitaron y calentaron bajo reflujo durante 13 1/2 horas el producto de b) (0,44 g) y propionato de etilo 2-(4-hidroxifenoxi) (0,63 g) en metiletilcetona (10 ml) que contenía carbonato de potasio (0,5 g). Se enfrió y filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. El aceite remanente se purificó por cromatografía de capas finas usando gel de sílice como fase sólida y una mezcla de cloroformo (75 partes por volumen), petróleo (p.e. 60° a 80°, 25 partes) y acetato de etilo (5 partes) como fase líquida. El producto así obtenido era un aceite.

20 Ejemplo 22 - Este ejemplo ilustra la preparación de propionato de etilo 2-[4(3-bromo-5-difluorometilpiridil-2-oxi)fenoxi] (compuesto n° 70 de la Tabla I).

a) Preparación de 3-bromo-2-cloro-5-formilpiridina.

30 Se trataron 3-bromo-2-cloro-5-cianopiridina (8,6 g) en ácido fórmico al 90 % (40 ml) y agua (10 ml) con aleación níquel/aluminio Raney (8,0 g) y la mezcla se agitó y calentó durante 6 horas a temperaturas entre 55° y 60°. Se dejó reposar

la mezcla durante dos días y luego se filtró. Se diluyó el filtrado a 500 ml con agua y se extractó con éter (2 x 250 ml). Se lavó el extracto etéreo con carbonato de sodio acuoso, se secó y evaporó, dando un aceite. Se diluyó el aceite con tolueno, el que luego fué eliminado bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con un poco de éter, se filtró la solución y el filtrado se evaporó obteniendo un aceite, el que se identificó como el aldehído requerido.

b) Preparación de 3-bromo-2-cloro-5-difluorometilpiridina.

El producto de a) (5,6 g) y tetrafluoruro de azufre (9 g) se calentaron en una autoclave durante 6 horas a 150°. Se enfrió y desfogó la autoclave y el contenido se trató con carbonato de sodio acuoso. Se extractó la solución con dicloruro de metileno. El extracto de dicloruro de metileno se secó y evaporó dando un aceite, el que se destiló bajo presión reducida. Se recogió la fracción que tenía un punto de ebullición de 85° a 95°/15 Torr y se identificó como 3-bromo-2-cloro-5-difluorometilpiridina que contenía una pequeña proporción de 2-cloro-3-fluoro-5-difluorometilpiridina o su isómero 2-fluoro-3-cloro.

c) Preparación del compuesto N° 70.

Se agitaron y calentaron bajo reflujo durante 5 1/2 horas el producto de b) (0,5 g), propionato de etilo 2-(4-hidroxifenoxi) (0,465 g) y carbonato de potasio (0,5 g) en metil-etilcetona (10 ml). Se filtró y evaporó la mezcla obteniéndose un aceite amarillo. Este se purificó por cromatografía de capas finas usando gel de sílice como fase sólida y la mezcla descrita en el párrafo c) del ejemplo como fase líquida. La banda principal se extractó con etanol. La evaporación del etanol rindió un aceite que mostró, por cromatografía por gas

licuado, contener 96 % del componente principal. Por su espectro de resonancia magnética nuclear se identificó a éste como el compuesto N° 70.

Ejemplo 23 - Este ejemplo ilustra la preparación de propionato de etilo 2-[4(3-cloro-5-difluoro-metilpiridil-2-oxi)fenoxi] (compuesto N° 69 de la Tabla I) por la ruta C.

a) Preparación de 2,3-dicloro-5-difluorometilo.

Se calentó una mezcla de 2,3-dicloro-5-formilpiridina (3 g), y piridina que contenía una pequeña proporción de 2,3,5-tricloropiridina con tetrafluoruro de azufre (4,5 g) en autoclave durante 6 horas. La mezcla de reacción enfriada se trató con carbonato de sodio acuoso y se extractó con dicloruro de metileno. Se secó y evaporó el extracto y el residuo se destiló en un aparato de destilación por banda texturizada. Se recogió la fracción que tenía un punto de ebullición entre 65° y 100°. La cromatografía de gas licuado indicó que ésta era una mezcla de aproximadamente 60 % de 3-cloro-2-fluoro-piridina y 40 % de la 2,3-dicloro-5-difluorometilpiridina requerida.

b) Preparación del compuesto 69.

Se calentaron el producto de a) (0,65 g) y propionato de etilo 2-(4-hidroxifenoxi) (1,0 g) bajo reflujo en metiletilcetona (10 ml) con agitación durante 4 1/2 horas. Se filtró la solución y el filtrado se evaporó dando un aceite. Este se purificó por cromatografía de capas finas usando gel de sílice como fase sólida y una mezcla de cloroformo (75 partes por volumen), petróleo (p.e. 60° a 80°, 25 partes) y acetato de etilo (5 partes) como eluyente. El producto eluido era una mezcla. Este se cromatografió nuevamente usando una mezcla de éter (1 parte por volumen) y petróleo (p.e. 60° a 80°, 2 partes) como eluyente. Se desarrollaron dos bandas; se extractó la banda de

movimiento más rápido con etanol y se evaporaron los extractos de etanol. Se identificó al aceite remanente como el compuesto N° 69 mediante su espectro de resonancia magnética nuclear.

5 Ejemplo 24 - Este ejemplo describe la preparación de 2-cloro-3,5-bis-trifluorometilpiridina.

a) Preparación de 3,5-bis-trifluorometilpiridina.

10 Se calentó ácido dicarboxílico 3,5-piridina (17,5 g) que contenía una proporción de ácido dicarboxílico 2,5-piridina con tetrafluoruro de azufre (72 g) y fluoruro de hidrógeno (40 g) en autoclave durante 8 horas a 150°-151°. Se neutralizó la
15 mezcla de reacción enfriada a 0° con solución de hidróxido de potasio concentrado. Se extrajo la mezcla con dicloruro de metileno y el extracto se secó y evaporó. El residuo se destiló y se recogió la fracción que tenía un punto de ebullición
entre 119° y 128°. El espectro de rnm indicó una mezcla de 3,5- y 2,5-bis-trifluorometilpiridinas.

b) Preparación de 2-cloro-3,5-bis-trifluorometilpiridina.

20 Se agitó y calentó el producto que antecede (3,0 g) en tetracloruro de carbono seco (250 ml) bajo reflujo mientras se pasaba cloro (seco) lentamente a través de la solución y ésta era irradiada por una lámpara ultravioleta. Después de
6 1/2 horas se eliminó el tetracloruro de carbono por destilación, y el residuo se destiló en un aparato de destilación de
25 banda texturizada. La fracción que tenía un punto de ebullición entre 75° y 85° fue recogida e identificada como 2-cloro-3,5-bis-trifluorometilpiridina que contenía una proporción de 2,5- y 3,5-bis-trifluorometilpiridina.

30 La 2-cloro-bis-trifluorometilpiridina así obtenida se convirtió en el compuesto N° 71 de la Tabla I siguiendo la ruta C.

Ejemplo 25 - Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto N° 76.

Se calentó bajo reflujo 2-(p-hidroxifenoxi)-5-trifluorometilpiridina (1,0 g) con 2-cloropropionitrilo (1 equivalente molar) y carbonato de potasio (1 g) durante 3 días. Se filtró la mezcla y se eliminó el solvente bajo presión reducida dando un aceite, el que se purificó por cromatografía de capas finas sobre gel de sílice usando una mezcla de volúmenes iguales de éter y petróleo (p.e. 60° a 80°).

Ejemplo 26 - Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto N° 73.

Se calentaron bajo reflujo durante 6 horas 2-(p-hidroxifenoxi)-5-trifluorometilpiridina (1,25 g), carbonato de potasio (0,75 g), bromobutirato de etilo alfa (0,96 g) y metiletilcetona (25 ml). La solución enfriada se filtró y evaporó obteniendo un aceite. Este se purificó pasándolo a través de una columna de gel de sílice usando una mezcla del 20 % por volumen de éter y hexano como eluyente. Se obtuvo el compuesto N° 73 en forma de aceite incoloro.

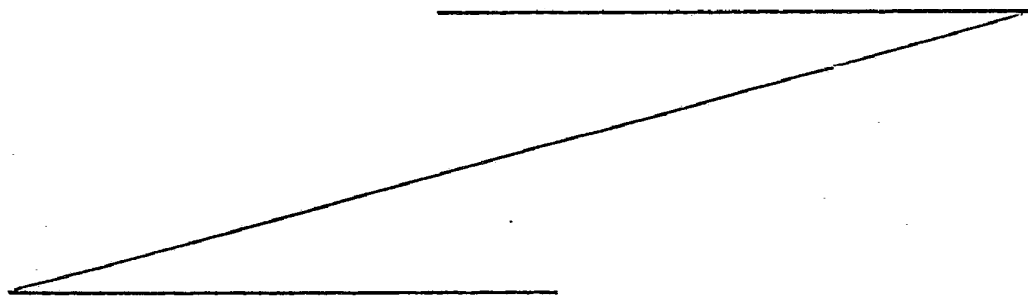
Siguiendo este procedimiento, pero usando el éster bromoalcanóico alfa en lugar de bromobutirato de etilo alfa, se prepararon los compuestos 72, 74 y 75. Los ésteres iniciales fueron bromovalerato de etilo alfa, bromoisovalerato de etilo y bromoacetato de etilo, respectivamente.

Ejemplo 27 - Este ejemplo ilustra las propiedades herbicidas de los compuestos de la invención. Se formuló cada compuesto para ensayo mezclándolo con 5 ml de una emulsión preparada diluyendo 100 ml de una solución que contenía 21,8 gramos por litro de Span 80 y 78,2 gramos por litro de Tween 20 en ciclohexanona de metilo por 500 ml de agua. Span 80 es una marca re-

gistrada de un agente activo superficialmente que contiene monolaurato de sorbitano. Tween 20 es una marca registrada de un agente activo superficialmente que contiene un condensado de proporciones de 20 molares de óxido de etileno con monooleato de sorbitano. Se agitó la mezcla del compuesto y la emulsión con perlas de vidrio y se diluyó a 12 ml con agua.

La composición así preparada se pulverizó sobre plántulas de maceta (ensayo de postemergencia) de las especies mencionadas en la Tabla II a continuación, en una proporción equivalente a 1000 litros por hectárea. Se evaluó el daño en las plantas 14 días después de la pulverización por comparación con plantas no tratadas según una escala de 0 a 3, donde 0 = ningún efecto y 3 = 75 % a 100 % muertes. En un ensayo de actividad herbicida preemergencia, se colocaron semillas de las especies ensayadas sobre la superficie de bandejas de fibra que contenían una capa de tierra y se rociaron con las composiciones en la proporción de 1000 litros por hectárea. Luego se cubrieron las semillas con más tierra. Tres semanas después de la aplicación se compararon las plántulas en las bandejas rociadas con las de las bandejas no rociadas, evaluándose el daño según la misma escala de 0 a 3. Donde figura un guión (-) en la Tabla significa que no se hizo ningún ensayo.

A continuación consignamos los resultados en la Tabla II.



T A B L A II

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION Kg/Ha.	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS			ENSAYADAS		
			It	To	Ot/Av	Il	Cn	St
1	0,4	A	0	0	2	3	0	3
		B	0	0	0	0	0	0
5	0,5	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
8	0,4	A	-	0	3	3	0	3
		B	-	0	3	3	0	3
17	0,8	A	2	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
18	0,8	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
19	0,8	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
20	0,8	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
21	0,8	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
22	0,8	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3

T A B L A II

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION Kg/Ha.	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS			ENSAY
			Lt	To	Ot/Av	Ll
1	0,4	A	0	0	2	3
		B	0	0	0	0
5	0,5	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3
8	0,4	A	-	0	3	3
		B	-	0	3	3
17	0,8	A	2	0	3	3
		B	0	0	3	3
18	0,8	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3
19	0,8	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3
20	0,8	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3
21	0,8	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3
22	0,8	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3

TABLA II (Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION Kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS ENSAYADAS					
			Lt	To	Ot/Av	Ll	Cn	St
23	0,8	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	1	3	0	3
24	0,08	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	1	3	0	3
25	0,08	A	0	0	2	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
26	0,08	A	0	0	1	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
27	0,08	A	0	0	0	3	0	3
		B	0	0	3	2	0	3
29	0,08	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	-
31	0,25	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
41	0,08	A	0	0	3	3	0	3
		B	2	0	3	3	1	-
43	0,8	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3

TABLA II (Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION Kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS ENSAYADAS			
			Lt	To	Ot/Av	Ll
23	0,8	A	0	0	3	3
		B	0	0	1	3
24	0,08	A	0	0	3	3
		B	0	0	1	3
25	0,08	A	0	0	2	3
		B	0	0	3	3
26	0,08	A	0	0	1	3
		B	0	0	3	3
27	0,08	A	0	0	0	3
		B	0	0	3	2
29	0,08	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3
31	0,25	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3
41	0,08	A	0	0	3	3
		B	2	0	3	3
43	0,8	A	0	0	3	3
		B	0	0	3	3

2

NSA YADAS			
/Av	Ll	Cn	St
3	3	0	3
1	3	0	3
3	3	0	3
1	3	0	3
2	3	0	3
3	3	0	3
1	3	0	3
3	3	0	3
0	3	0	3
3	2	0	3
3	3	0	3
3	3	0	-
3	3	0	3
3	3	0	3
3	3	0	3
3	3	1	-
3	3	0	3
3	3	0	3

TABLA II (Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS		ENSAYADAS				
			Lt	To	Ot/Av	Il	Ch	St	
44	0,8	A	0	0	3	3	0	3	
		B	0	0	3	3	0	3	
45	0,8	A	0	0	3	3	0	3	
		B	0	0	3	3	0	3	
46	0,8	A	0	0	3	3	0	3	
		B	0	0	3	3	0	3	
47	0,08	A	3	0	3	3	0	3	
		B	0	0	3	3	0	3	
48	0,08	A	0	0	3	3	0	3	
		B	0	0	3	3	0	3	
49	0,08	A	0	0	3	3	0	3	
		B	0	0	3	2	0	3	
50	0,08	A	0	0	3	3	0	3	
		B	0	0	3	0	0	3	
51	0,8	A	2	0	3	3	0	3	
		B	0	0	3	3	0	3	
52	0,4	A	-	0	1	0	0	2	
		B	-	0	3	2	0	3	

TABLA II (Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS		ENSAY
			Lt	To	Ot/Av
44	0,8	A	0	0	3
		B	0	0	3
45	0,8	A	0	0	3
		B	0	0	3
46	0,8	A	0	0	3
		B	0	0	3
47	0,08	A	3	0	3
		B	0	0	3
48	0,08	A	0	0	3
		B	0	0	3
49	0,08	A	0	0	3
		B	0	0	3
50	0,08	A	0	0	3
		B	0	0	3
51	0,8	A	2	0	3
		B	0	0	3
52	0,4	A	-	0	1
		B	-	0	3

AS	ENSAYADAS			
	Ot/Av	Ll	Cn	St
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	3	2	0	3
	3	3	0	3
	3	0	0	3
	3	3	0	3
	3	3	0	3
	1	0	0	2
	3	2	0	3

TABLA II (Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS ENSAYADAS					
			Lt	To	Ot/Av	Il	Cn	St
53	0,08	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	1	0	0	3
59	0,08	A	1	0	2	3	-	3
		B	0	0	2	3	0	-
60	0,08	A	0	0	3	3	0	3
		B	3	0	3	3	0	-
61	0,08	A	0	0	0	3	0	2
		B	0	0	3	2	0	-
62	0,08	A	0	0	0	3	0	0
		B	0	0	0	1	0	-
73	10,0	A	3	0	3	3	0	3
		B	1	0	3	3	0	3
74	10,0	A	0	0	0	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
75	10,0	A	2	0	3	3	0	3
		B	3	3	3	3	0	3
76	0,5	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	2
77	0,08	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	0	0	0	-

TABLA II (Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS		ENSAYA
			Lt	To	Ot/Av
53	0,08	A	0	0	3
		B	0	0	1
59	0,08	A	1	0	2
		B	0	0	2
60	0,08	A	0	0	3
		B	3	0	3
61	0,08	A	0	0	0
		B	0	0	3
62	0,08	A	0	0	0
		B	0	0	0
73	10,0	A	3	0	3
		B	1	0	3
74	10,0	A	0	0	0
		B	0	0	3
75	10,0	A	2	0	3
		B	3	3	3
76	0,5	A	0	0	3
		B	0	0	3
77	0,08	A	0	0	3
		B	0	0	0

ENSAYADAS			
Ot/Av	Ll	Cn	St
3	3	0	3
1	0	0	3
2	3	-	3
2	3	0	-
3	3	0	3
3	3	0	-
0	3	0	2
3	2	0	-
0	3	0	0
0	1	0	-
3	3	0	3
3	3	0	3
0	3	0	3
3	3	0	3
3	3	0	3
3	3	0	3
3	3	0	2
3	3	0	3
0	0	0	-

La clave de los nombres de las plantas ensayadas es la siguiente:

- It Lechuga
- To Tomate
- 5 Ot/Av Avena cultivada y avena silvestre (Avena fatua).
- Se usó avena silvestre en el ensayo de postemergencia y avena cultivada en el de preemergencia.
- 11 Lolium perenne (raigrás perenne)
- Cn Cyperus rotundus
- 10 St Setaria Viridis.

Los resultados de la Tabla II ilustran claramente la selectividad de los compuestos de la invención, pues las especies de pasto usadas en el ensayo fueron seriamente dañadas o murieron, mientras que las plantas dicotiledóneas prácticamente no mostraban daños.

15 Ejemplo 28 - Este ejemplo ilustra las propiedades herbicidas de los compuestos de la Tabla I. Se efectuaron ensayos tal como se describe en el ejemplo 27. El compuesto se formuló mezclando una cantidad apropiada del compuesto con 5 ml de una emulsión preparada diluyendo 160 ml de una solución que contenía 21,8 g por litro de Span y 78,2 gramos por litro de Tween 20 en metilciclohexanona a 500 ml con agua. Se agitaron con perlas de vidrio la mezcla del compuesto y la emulsión y se diluyó a 40 ml con agua. Se evaluó el daño a las plantas conforme a una escala de 0 a 5, en la cual 0 equivale a un daño de 0 a 20 %, y 5 equivale a muerte total. En la Tabla de resultados un guión (-) significa que no se efectuó ensayo alguno.

25 A continuación se consignan los resultados en la Tabla III.

T A B L A III

COMPUESTO Nº	TASA DE APLI- CACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POSTEMERGEN- CIA	PLANTAS										ENSAYADAS										
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Ww	Rc	Sn	Ip	Am	Pl	Ca	Po	Xa	Xb						
1	0,4	A	1	0	0	0	5	5	5	5	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			2	1	0	0	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0,5	A	0	0	1	0	5	5	5	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
			0	0	0	0	5	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0,4	A	0	0	0	1	5	5	5	5	-	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
		B	2	2	1	0	5	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
30	0,4	A	0	0	1	0	5	5	5	5	-	0	0	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0
		B	1	0	1	0	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0,08	A	2	0	0	0	4	4	4	5	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		B	2	0	0	0	5	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
52	1,0	A	0	0	0	0	4	4	4	5	5	-	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		B	0	1	2	0	5	4	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
53	1,5	A	3	0	0	1	4	4	4	5	5	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		B	1	0	1	0	5	4	4	1	0	3	0	3	0	1	2	0	0	0	0	0	0
59	0,5	A	2	1	0	0	4	4	4	5	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
		B	0	1	0	0	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0,5	A	2	0	0	0	4	4	4	5	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	-
		B	0	0	0	0	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

T A B L A III

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POSTEMERGEN- CIA	PLANTAS					ENSAY
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Ww
1	0,4	A	1	0	0	0	5	5
			2	1	0	0	5	3
5	0,5	A	0	0	1	0	5	5
			0	0	0	0	5	4
8	0,4	A	0	0	0	1	5	5
		B	2	2	1	0	5	4
30	0,4	A	0	0	1	0	5	5
		B	1	0	1	0	5	5
31	0,08	A	2	0	0	0	4	4
		B	2	0	0	0	5	3
52	1,0	A	0	0	0	0	4	5
		B	0	1	2	0	5	4
53	1,5	A	3	0	0	1	4	5
		B	1	0	1	0	5	4
59	0,5	A	2	1	0	0	4	4
		B	0	1	0	0	5	3
60	0,5	A	2	0	0	0	4	4
		B	0	0	0	0	5	3

S	ENSAYADAS								
z	Ww	Re	Sn	Ip	Am	Pi	Ca	Po	Xs
5	5	5	-	0	0	0	0	0	0
5	3	3	0	0	0	0	0	0	0
5	5	5	1	1	1	0	0	0	3
5	4	3	0	0	0	0	0	0	0
5	5	5	-	0	0	0	3	0	0
5	4	4	0	0	0	0	0	1	0
5	5	5	-	0	2	1	0	1	0
5	5	5	1	0	0	0	0	0	0
4	4	5	0	2	0	0	0	0	0
5	3	3	2	1	0	0	0	0	-
4	5	5	-	0	1	0	0	1	0
5	4	4	1	0	0	0	0	2	0
4	5	5	0	0	3	0	1	0	0
5	4	4	1	0	3	0	1	2	0
4	4	5	2	0	1	0	0	0	-
5	3	3	0	0	0	0	0	0	0
4	4	5	2	0	0	0	2	0	-
5	3	3	0	0	0	0	1	0	0

T A B L A III (Continuacion)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POSTEMERGEN- CIA	PLANTAS				ENSAYADAS											
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Ww	Rc	Sn	Ip	Am	Pi	Ca	Po	Xs		
61	1,0	A	0	0	0	0	4	2	2	2	0	0	0	0	1	-		
		B	1	1	1	0	5	3	2	0	0	0	0	0	1	1		
62	1,0	A	0	0	0	0	3	4	5	0	0	0	0	2	0	-		
		B	0	2	0	0	5	3	2	0	0	0	0	0	1	0		
67	1,0	A	1	0	0	0	4	5	5	2	2	0	0	0	-	0		
		B	0	0	0	0	5	4	3	1	0	1	0	0	0	-		
72	1,5	A	2	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0		
		B	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0		
COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POSTEMERGENCIA	PLANTAS				ENSAYADAS											
			Ab	Cv	Ot/Av	Dg	Pu	St	Ec	Sh	Ag	Cn						
1	0,4	A	0	-	4	-	4	4	5	5	5	0	0	0	0	0		
		B	0	0	4	3	0	3	5	5	3	0	0	0	0	0		
5	0,5	A	1	-	4	5	0	4	5	3	3	1	0	0	0	0		
		B	0	0	4	3	0	4	5	5	3	0	0	0	0	0		
8	0,4	A	0	-	4	-	3	4	5	4	5	0	0	0	0	0		
		B	0	-	4	4	1	4	5	5	4	0	0	0	0	0		
30	0,4	A	2	-	5	-	4	5	5	5	5	0	0	0	0	0		
		B	1	-	5	5	3	5	5	5	5	0	0	0	0	0		

T A B L A III (Cont)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POSTEMERGEN- CIA	PLANTAS				ENS
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz
61	1,0	A	0	0	0	0	4
		B	1	1	1	0	5
62	1,0	A	0	0	0	0	3
		B	0	2	0	0	5
67	1,0	A	1	0	0	0	4
		B	0	0	0	0	5
72	1,5	A	2	0	0	0	2
		B	0	0	0	0	1
COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POSTEMERGENCIA	PLANTAS				ENSA
			Ab	Cv	Ot/Av	Dg	Pu
1	0,4	A	0	-	4	-	4
		B	0	0	4	3	0
5	0,5	A	1	-	4	5	0
		B	0	0	4	3	0
8	0,4	A	0	-	4	-	3
		B	0	-	4	4	1
30	0,4	A	2	-	5	-	4
		B	1	-	5	5	3

(Continuacion)

ENSAYADAS									
Mz	Ww	Rc	Sn	Ip	Am	Pi	Ca	Po	Xs
4	2	2	2	0	0	0	0	1	-
5	3	2	0	0	0	0	0	1	1
3	4	5	0	0	0	0	2	0	-
5	3	2	0	0	0	0	0	1	0
4	5	5	2	2	0	0	0	-	0
5	4	3	1	0	1	0	0	0	-
2	0	1	0	0	1	0	1	0	0
1	0	0	0	2	0	0	0	0	0

ENSAYADAS						
g	Pu	St	Ec	Sh	Ag	Cn
-	4	4	5	5	5	0
3	0	3	5	5	3	0
5	0	4	5	3	3	1
3	0	4	5	5	3	0
-	3	4	5	4	5	0
4	1	4	5	5	4	0
-	4	5	5	5	5	0
5	3	5	5	5	5	0

T A B L A III (Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLI- CACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS			ENSAYADAS						
			Ab	Cv	Ot/Av	Dg	Pu	St	Ec	Sh	Ag	Cn
31	0,08	A	1	-	4	5	4	4	4	3	0	0
		B	0	0	3	-	2	5	5	5	4	0
52	1,0	A	0	-	3	-	1	4	5	4	5	0
		B	0	-	4	4	0	4	5	5	2	0
53	1,5	A	0	-	4	5	5	5	5	4	2	0
		B	0	0	5	5	4	5	5	5	4	0
59	0,5	A	0	-	4	5	5	5	5	5	2	0
		B	0	0	5	4	3	5	5	5	4	0
60	0,5	A	0	-	4	5	4	5	5	5	4	0
		B	0	0	4	4	3	5	5	5	4	0
61	1,0	A	0	-	4	5	1	5	5	-	4	0
		B	1	0	3	4	2	4	5	5	3	0
62	1,0	A	0	-	4	5	2	5	5	4	2	0
		B	0	0	4	4	2	5	5	4	2	0
67	1,0	A	0	-	5	5	4	5	5	4	1	2
		B	0	0	3	-	3	5	5	5	4	0
72	1,5	A	1	-	0	1	0	0	2	0	0	0
		B	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0

T A B L A III: (Conti

COMPUESTO Nº	TASA DE APLI CACION kg/ha	APLICACION (A) PRE- (B) POST- EMERGENCIA	PLANTAS				ENSA
			Ab	Cv	Ot/Av	Dg	Pu
31	0,08	A	1	-	4	5	4
		B	0	0	3	-	2
52	1,0	A	0	-	3	-	1
		B	0	-	4	4	0
53	1,5	A	0	-	4	5	5
		B	0	0	5	5	4
59	0,5	A	0	-	4	5	5
		B	0	0	5	4	3
60	0,5	A	0	-	4	5	4
		B	0	0	4	4	3
61	1,0	A	0	-	4	5	1
		B	1	0	3	4	2
62	1,0	A	0	-	4	5	2
		B	0	0	4	4	2
67	1,0	A	0	-	5	5	4
		B	0	0	3	-	3
72	1,5	A	1	-	0	1	0
		B	0	0	0	0	0

III: (Continuación)

ENSAYADAS						
Dg	Pu	St	Ec	Sh	Ag	Cn
5	4	4	4	3	0	0
-	2	5	5	5	4	0
-	1	4	5	4	5	0
4	0	4	5	5	2	0
5	5	5	5	4	2	0
5	4	5	5	5	4	0
5	5	5	5	5	2	0
4	3	5	5	5	4	0
5	4	5	5	5	4	0
4	3	5	5	5	4	0
5	1	5	5	-	4	0
4	2	4	5	5	3	0
5	2	5	5	4	2	0
4	2	5	5	4	2	0
5	4	5	5	4	1	2
-	3	5	5	5	4	0
1	0	0	2	0	0	0
0	0	0	0	1	1	0

La clave de los nombres de las plantas ensayadas es

la siguiente:

- 5 Sb Remolacha azucarera
Rp Colza
5 Ct Algodón
Sy Soja
Mz Maíz
Ww Trigo de invierno
Rc Arroz
10 Sn Senecio vulgaris
Ip Ipomoea purpurea
Am Amaranthus retroflexus
Pi Polygonum aviculare
Ca Chenopodium album
15 Po Portulaca oleracea
Xs Xanthium spinosum
Ab Abutilon theophrastii
Cv Convolvulus arvensis
Ot/Av Avena cultivada y Avena silvestre (Avena fatua)
20 Se usó avena silvestre en el ensayo de postemergencia
 y avena cultivada en el de preemergencia.
Dg Digitaria sanguinalis
Pu Poa annua
St Setaria viridis
25 Ec Echinochloa crus-galli
Sh Sorghum halepense
Ag Agropyron repens
Cn Cyperus rotundus
Ejemplo 29 - Este ejemplo ilustra aún más la actividad herbi-
30 cida selectiva de los compuestos de la invención. Se efectua-

ron ensayos con una variedad de plantas de cultivo y malezas, aplicándose a los cultivos en una proporción diez veces mayor que la aplicada a las malezas. El procedimiento de ensayo fue similar al que se describe en el ejemplo 27. Se evaluaron los daños 20 días después de la aplicación, conforme a una escala de 0 a 10, en la cual 0 equivale a ningún efecto, y 10 a muerte total. Cada resultado que figura en la tabla a continuación es el promedio de los daños sufridos por 3 plantas.

La naturaleza selectiva de los compuestos herbicidas de la invención resultará evidente al observar la tabla de resultados, ya que, si bien los compuestos se aplicaron en una proporción diez veces mayor a la que causó serios daños a las especies herbáceas en el ensayo, las plantas de cultivo no sufrieron daño alguno o sólo pequeños daños.

T A B L A

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION (kg/ha.) A CULTIVOS Y MALEZAS	CULTIVOS			MALEZAS			
		Sy	Ct	Sb	Ec	Dg	Av	Al
2	0,25 + 0,025	0	0	0	3	2	2	3
3	0,5 + 0,05	0	0	0	4	3	1	1
4	0,75 + 0,075	3	-	0	9	9	6	6
5	1,0 + 0,1	3	1	1	9	9	6	8
6	0,25 + 0,025	0	0	0	6	5	2	0
7	0,5 + 0,05	0	0	0	6	9	1	6
8	0,75 + 0,075	1	2	0	9	9	5	9
9	0,71 + 0,1	0	0	0	9	9	3	8
10	0,25 + 0,025	0	0	0	1	0	0	0
11	0,5 + 0,05	0	0	0	7	8	1	4
12	0,75 + 0,075	0	2	1	9	9	6	9

TABLA (Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION (kg/ha) A CULTIVOS Y MALEZAS	CULTIVOS			MALEZAS				
		Sy	Ct	Sb	Ec	Dg	Av	Al	
5	13	1,0 + 0,1	0	0	0	9	9	6	9
	14	0,25 + 0,025	0	0	0	5	7	2	3
	15	0,5 + 0,05	0	0	2	9	9	4	6
	16	1,0 + 0,1	0	0	0	9	9	5	9
10	28	0,125 + 0,0125	0	0	0	2	1	1	1
	29	0,25 + 0,025	0	0	0	9	9	8	2
	30	0,5 + 0,05	0	1	0	9	9	9	8
	31	1,0 + 0,1	1	3	0	9	9	9	8
	32	0,125 + 0,0125	0	0	0	2	4	4	0
15	33	0,25 + 0,025	0	0	0	9	9	8	4
	34	0,5 + 0,05	0	1	0	9	9	9	9
	35	0,75 + 0,075	0	2	1	9	9	9	8
	36	0,125 + 0,0125	0	1	0	6	8	5	2
	37	0,25 + 0,025	0	0	0	2	3	6	0
20	38	0,5 + 0,05	0	1	0	9	9	9	8
	39	0,75 + 0,075	0	0	0	9	9	9	5
	40	0,125 + 0,0125	0	0	0	4	4	5	0
	41	0,25 + 0,025	0	0	0	9	9	8	5
	42	0,5 + 0,05	0	0	0	9	9	9	7

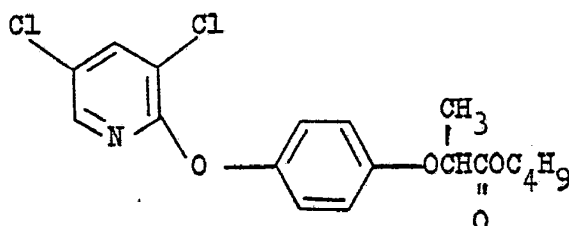
25

Los significados de las abreviaturas de los nombres de las plantas ensayadas son los mismos del ejemplo 28, con excepción de Al, que equivale a Alopecurus myosuroides.

Ejemplo 30 - Este ejemplo ilustra la actividad herbicida de los compuestos de la invención contra especies herbáceas perez...

30

nes, en comparación con un compuesto herbicida previamente conocido de tipo similar. El compuesto previamente conocido era el compuesto A que sigue:



A

10

Se compararon los compuestos Nos. 5 y 31 de la Tabla I con el compuesto A. En el ensayo se enterraron en fertilizante orgánico en bandejas de plástico en invernáculo trozos de rizomas de Sorghum halepense de 5 a 8 cm de largo que contenían de 2 a 3 nodos. Los compuestos para el ensayo se formularon como se describe en el ejemplo 28. En un ensayo de preemergencia se rociaron los compuestos sobre el fertilizante orgánico 3 días después de haber enterrado los segmentos de rizoma. Se cubrió luego la superficie con más fertilizante orgánico y se regó.

15

20

En un ensayo de postemergencia se dejaron los segmentos de rizoma durante 20 días, cuando habían emergido brotes con dos a cuatro hojas genuinas, y se pulverizaron. Se evaluaron los daños causados por el herbicida tres semanas después del tratamiento.

25

En el ensayo se usaron tres repeticiones para cada tratamiento. Los resultados se expresan en porcentaje de daño a las plantas, y son el promedio de dos ensayos distintos. A continuación se dan las cifras de porcentaje de daños:

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PREEMERGENCIA

5

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION, kg/ha			
	0,125	0,25	0,5	1,0
A	11	55	69	100
5	58	98	100	98
31	85	88	100	100

10

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE POSTEMERGENCIA

15

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION, kg/ha			
	0,125	0,25	0,5	1,0
A	58	85	94	100
5	66	88	100	100
31	96	100	100	100

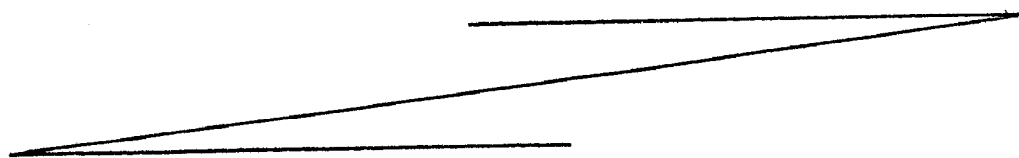
20

Se observará en las tablas que anteceden que los compuestos de la invención son más eficaces como herbicidas que el compuesto A en proporciones inferiores.

25

EJEMPLO 31 - Este ejemplo ilustra las propiedades herbicidas de otros compuestos de la invención. Los compuestos se ensayaron por el procedimiento mostrado anteriormente en el ejemplo 27 y los resultados están indicados de la misma forma; los resultados están dados en la Tabla siguiente, que puede considerarse como una continuación de la Tabla II.

30

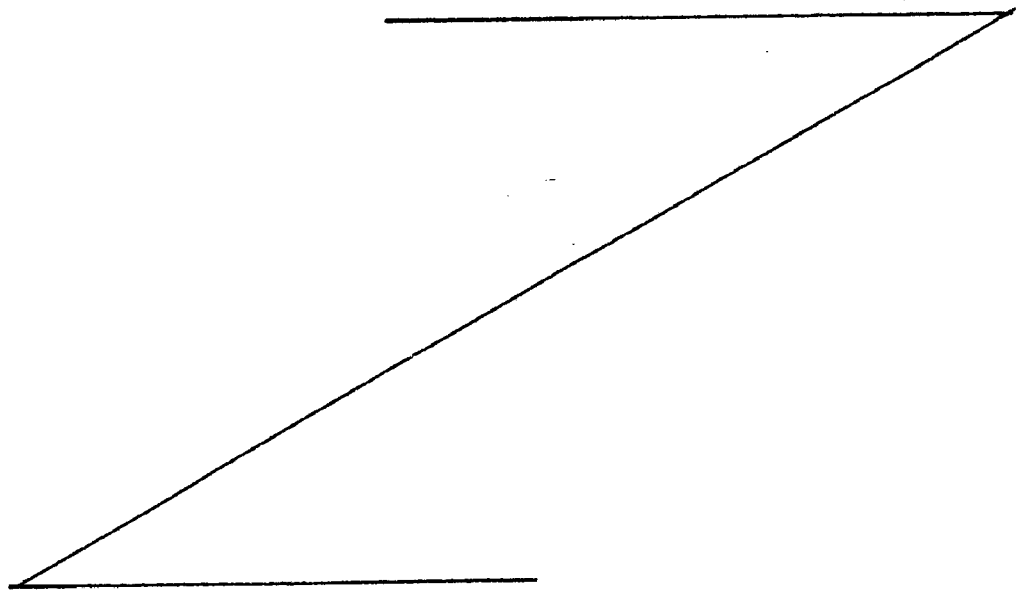


(Continuación)

COMPUESTO Nº	TASA DE APLICACION kg/ha.	APLICACION EN PREEMER GENCIA (A) ó POSTEMER GENCIA (B)	PLANTAS ENSAYADAS					
			Lt	To	Ot/Av	Ll	Cn	St
5 69	1,0	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
10 70	1,0	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3
71	1,0	A	0	0	3	3	0	3
		B	0	0	3	3	0	3

15

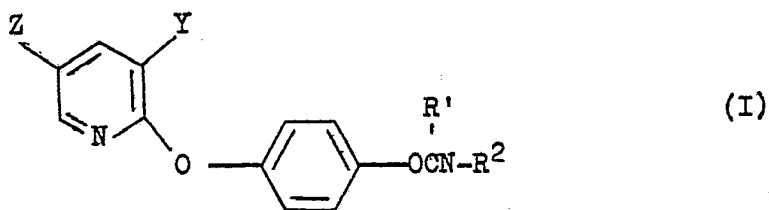
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de piridina de efecto herbicida, de fórmula general:

5



10

15

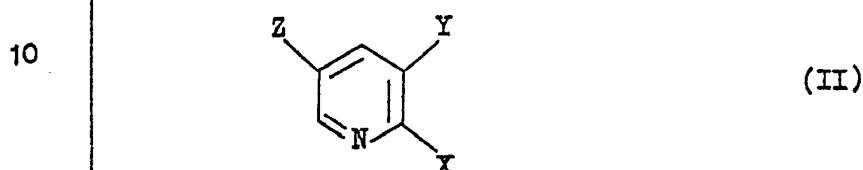
20

25

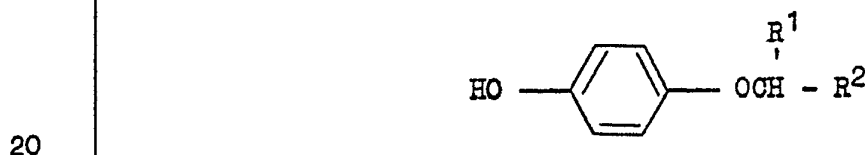
30

donde Z e Y representan, cada uno, un átomo de fluor, cloro, bromo, iodo o hidrógeno, o bien un radical trifluormetilo, difluormetilo o clorodifluormetilo, a condición de que por lo menos uno de entre Z e Y sea un radical halogenometilo; R¹ representa hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R² es un grupo ciano; un grupo carboxilo; un grupo carboxamido $\text{-C(=O)NR}^3\text{R}^4$ donde R³ es hidrógeno o un radical alquilo y R⁴ es hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente hidroxi- o fenil- sustituido, un radical fenilo o clorofenilo, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo $\text{-NR}^5\text{R}^6$, donde R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R⁶ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o clorofenilo, o el grupo $\text{-NR}^3\text{R}^4$ constituye un radical pirrolidino, piperidino o morfolino; un grupo -CSR^7 , donde R⁷ es alquilo o fenilo; un grupo alcoxycarbonilo, donde el grupo alcoxi puede ser recto o ramificado y opcionalmente porta uno o más sustituyentes hidroxi, alcoxi o halógeno, o porta un sustituyente de la fórmula I donde R² representa un radical -C(=O)- ; un grupo $\text{-C(=O)(OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y n es un número entero de 1 a 5 inclusive; un radical ciclohexiloxycarbonilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o radicales metilo; un radical al-

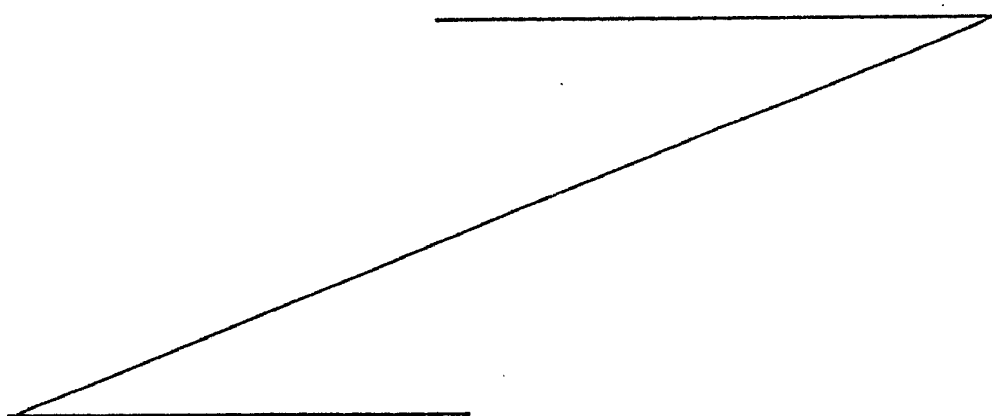
5 queniloxicarbonilo en el que el grupo alquenoilo contiene entre 3 y 6 átomos de carbono; un radical fenoxicarbonilo que porta opcionalmente uno o más sustituyentes de halógeno o metilo; o un radical benciloxicarbonilo, cuyo grupo fenilo porta opcionalmente uno o más sustituyentes de halógeno o metilo; y, en el caso de compuestos donde R^2 es un grupo carboxilo, las sales del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un derivado de halogenopiridina de fórmula general (II):



15 en la que Z e Y tienen el significado anteriormente indicado y X representa un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, con un derivado del ácido para-hidroxi-fenoxipropiónico de fórmula general:



en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados en la fórmula (I), en presencia de una base.



2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de piridina de efecto herbicida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 62 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 19 DIC. 1978

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GOMEZ AGUDO Y PONSU

c. p. Firmador: J. Suarez Diaz

