

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 084**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014** **PCT/US2014/024752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14151009**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14770487 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020** **EP 2970186**

54 Título: **4-Amino-6-(heterocicli)picolinatos y 6-amino-2-(heterocicli)pirimidina-4-carbamilatos y su uso como herbicidas**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361790112 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.03.2021

73 Titular/es:

DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, IN 46268-1054 , US

72 Inventor/es:

ECKELBARGER, JOSEPH D.;
SIDDALL, THOMAS L.;
SATCHIVI, NORBERT M. y
SCHMITZER, PAUL RICHARD

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 811 084 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

4-Amino-6-(heterocicli)picolinatos y 6-amino-2-(heterocicli)pirimidina-4-carbamilatos y su uso como herbicidas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a compuestos y composiciones herbicidas y a métodos para controlar la vegetación indeseable.

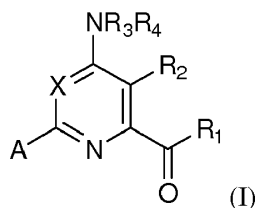
Antecedentes de la invención

10 La aparición de vegetación indeseable, por ejemplo, las malas hierbas, es un problema constante al que se enfrentan los cultivadores en sus cultivos, pastos y otros entornos. Las malas hierbas compiten con los cultivos y afectan negativamente el rendimiento de estos. El uso de herbicidas químicos es una herramienta importante para controlar la vegetación indeseable.

15 Se describen en los documentos WO 2013/014165 A1, US 2003/0114311 A1, US 2011/013666 A1 y US 2012/01905491 A1 4-aminopicolinatos sustituidos y 6-aminopirimidina-4-carboxilatos útiles como herbicidas. Aunque sigue habiendo una necesidad de producir nuevos herbicidas químicos que ofrezcan un espectro más amplio en el control y la selectividad de las malas hierbas, un daño mínimo a los cultivos, la estabilidad del almacenamiento, la facilidad operativa, una mayor actividad contra las malas hierbas y/o medios para abordar la tolerancia a los herbicidas que se desarrolla con respecto a los herbicidas actualmente en uso.

Compendio de la invención

Se proporcionan en este documento los compuestos de Fórmula (I):



20 donde

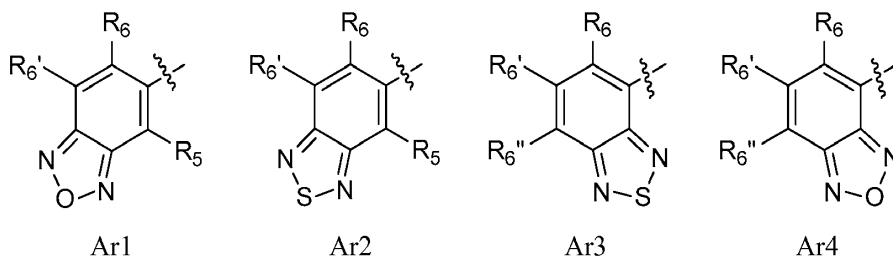
X es N o CY, donde Y es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃ o haloalquiltio C₁-C₃;

R¹ es OR^{1'} o NR^{1''}R^{1'''}, donde R^{1'} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, o arilalquilo C₇-C₁₀, y R^{1''} y R^{1'''} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, alquinilo o C₃-C₁₂;

25 R² es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, haloalquilamino C₂-C₄, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₃, haloalquilcarbonilo C₁-C₃, ciano, o un grupo de fórmula -CR¹⁷=CR¹⁸-SiR¹⁹R²⁰R²¹, donde R¹⁷ es hidrógeno, F, o Cl; R¹⁸ es hidrógeno, F, Cl, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄; y R¹⁹, R²⁰, y R²¹ son independientemente alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenilo sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, u OH;

30 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₃, haloalquilcarbonilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilcarbamilato C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, trialquilsililo C₁-C₆, dialquilsulfonilo C₁-C₆, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con N es un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan =CR^{3'}(R^{4'}), donde R^{3'} y R^{4'} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, o alquilamino C₁-C₆, o, R³ y R⁴ tomados conjuntamente con =C representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros;

Ar es uno de los grupos de Ar1 a Ar4:



R⁵, si es aplicable al grupo Ar, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₄, o alquilamino C₂-C₄.

R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₄ o haloaminoalquilo C₂-C₄;

5 R⁶ es hidrógeno o halógeno;

R⁶, si es aplicable al grupo Ar, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciclopropilo, halociclopropilo, alqueno C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₄ o haloaminoalquilo C₂-C₄, CN, o NO₂;

o un óxido N o una sal agrícolamente aceptable de la misma.

10 También se proporcionan métodos de control de la vegetación indeseable que comprenden aplicar un compuesto de Fórmula (I) o un óxido N o una sal agrícolamente aceptable de la misma.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

15 Según se utiliza en el presente documento, herbicida e ingrediente activo herbicida significan un compuesto que controla la vegetación indeseable cuando se aplica en una cantidad adecuada.

Tal como se utiliza en el presente documento, el control o el control de la vegetación indeseable significa matar o prevenir la aparición de vegetación, o causar algún otro efecto modificador adverso a la vegetación, por ejemplo, desviaciones del crecimiento o desarrollo natural, regulación, desecación, retraso, etc.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, una cantidad herbáceamente eficaz o de control de la vegetación es una cantidad de ingrediente activo herbicida cuyo uso controla la vegetación indeseable pertinente.

Tal como se utiliza en el presente documento, aplicar una composición herbicida o un herbicida significa aplicarlo directamente a la vegetación objetivo o al locus de la misma o a la zona donde se desea el control de la vegetación no deseada. Los métodos de aplicación incluyen, entre otros, poner en contacto previamente el suelo o el agua, poner con contacto posterior a su aparición con la vegetación indeseable o área adyacente a la vegetación indeseable.

25 Según se utiliza en el presente documento, las plantas y la vegetación incluyen, entre otros, semillas latentes, semillas germinantes, plántulas emergentes, plantas que emergen de propágulos vegetativos, vegetación inmadura y vegetación establecida.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, las sales y ésteres agrícolamente aceptables se refieren a sales y ésteres que exhiben actividad herbicida, o que son o pueden convertirse en plantas, agua o suelo respecto al herbicida al que se hace referencia. Los ésteres ilustrativos aceptables son aquellos que son o pueden ser hidrolizados, oxidados, metabolizados o convertidos de otro modo, por ejemplo, en plantas, agua o suelo, al ácido carboxílico correspondiente que, dependiendo del pH, puede estar en una forma disociada o no disociada.

Las sales adecuadas incluyen las derivadas de metales de alcalinotérreos o alcalinos y las derivadas del amoníaco y aminas. Los cationes preferidos incluyen cationes de sodio, potasio, magnesio y amonio de fórmula:

35
$$R^{13}R^{14}R^{15}R^{16}N^{+}$$

40 en los que R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂ o alquino C₃-C₁₂, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más grupos hidroxi, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ o fenilo, siempre que R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ sean estéricamente compatibles. Además, dos R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ juntos pueden representar un resto difuncional alifático que contenga de uno a doce átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o azufre. Las sales de los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante el tratamiento de los compuestos de Fórmula I con un hidróxido metálico, tal como el hidróxido de sodio, con una amina, como el amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina, o bencilamina o con un hidróxido de tetraalquilamonio, como el hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de colina. Las sales de amina son a menudo formas preferidas de los compuestos de la Fórmula I porque son hidrosolubles agua y se prestan a la preparación de composiciones deseables herbicidas a base de agua.

Los compuestos de Fórmula (I) incluyen N-óxidos. Los N-óxidos de piridina se pueden obtener por oxidación de las piridinas correspondientes. Se describen métodos de oxidación adecuados, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos en química orgánica], volúmenes ampliados y posteriores a la 4ª edición, volumen E 7b, p. 565 f.

50 Según se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, acilo se refiere a formilo, alquilcarbonilo C₁-C₃, y haloalquilcarbonilo C₁-C₃. Acilo C₁-C₆ se refiere a formilo, alquilcarbonilo C₁-C₅, y

haloalquilcarbonilo C₁-C₅ (el grupo contiene un total de 1 a 6 átomos de carbono).

Según se utiliza en el presente documento, alquilo se refiere a restos saturados, de cadena lineal o ramificada de hidrocarburos saturados. A menos que se especifique lo contrario, se pretenden grupos alquilo C₁-C₁₀. Algunos ejemplos son metilo, etilo, propilo, 1-metil-etilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-propilo, 1,1-dimetil-etilo, pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etil-propilo, hexilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 1-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 4-metil-pentilo, 1,1-dimetil-butilo, 1,2-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-butilo, 3,3-dimetil-butilo, 1-etil-butilo, 2-etil-butilo, 1,1,2-trimetil-propilo, 1,2,2-trimetil-propilo, 1-etil-1-metil-propilo, y 1-etil-2-metil-propilo.

Según se utiliza en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a los grupos de alquilo de cadena lineal o ramificada, donde en estos grupos los átomos de hidrógeno pueden ser sustituidos parcial o totalmente por átomos halógenos. A menos que se especifique lo contrario, se pretenden los grupos C₁-C₈. Algunos ejemplos son clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorofluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo.

Según se utiliza en el presente documento, alqueno se refiere a restos de hidrocarburos insaturados, de cadena lineal o ramificados que contienen un doble enlace. A menos que se especifique lo contrario, alqueno C₂-C₈ están previstos. Los grupos alqueno pueden contener más de un enlace insaturado. Ejemplos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, y 1-etil-2-metil-2-propenil. El vinilo se refiere a un grupo que tiene la estructura -CH=CH_2 ; 1-propenilo se refiere a un grupo con la estructura -CH=CH-CH_3 ; y 2-propenilo se refiere a un grupo con la estructura $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$.

Según se utiliza en el presente documento, alquino representa restos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen un triple enlace. A menos que se especifique lo contrario, se pretenden grupos alquinos C₂-C₈. Los grupos alquino pueden contener más de un enlace insaturado. Ejemplos incluyen alquino C₂-C₆, como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (o propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, y 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Según se utiliza en el presente documento, alcoxi se refiere a un grupo de la fórmula R-O-, donde R es alquilo como se definió anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, se pretenden grupos alcoxi en los que R es un grupo alquilo C₁-C₈. Algunos ejemplos son el metoxi, el etoxi, el propoxi, 1-metil-etoxi, el butoxi, 1-metil-propoxi, 2-metil-propoxi, 1,1-dimetil-etoxi, pentoxi, 1-metil-butiloxi, 2-metil-butoxi, 3-metil-butoxi, 2,2-di-metil-propoxi, 1-etil-propoxi, hetoxi, 1,1-dimetil-propoxi, 1,2-dimetil-propoxi, 1-metil-pentoxi, 2-metil-pentoxi, 3-metil-pentoxi, 4-metil-pentoxi, 1,1-dimetil-butoxi, 1,2-dimetil-butoxi, 1,3-dimetil-butoxi, 2,2-dimetil-butoxi, 2,3-dimetil-butoxi, 3,3-dimetil-butoxi, 1-etil-butoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetil-propoxi, 1,2,2-trimetil-propoxi, 1-etil-1-metil-propoxi, y 1-etil-2-metil-propoxi.

Según se utiliza en el presente documento, haloalcoxi se refiere a un grupo de la fórmula R-O-, donde R es haloalquilo como se definió anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, se pretenden grupos haloalcoxi en los que R es un grupo alquilo C₁-C₈. Algunos ejemplos son clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi.

Según se utiliza en el presente documento, alquiltio se refiere a un grupo de la fórmula R-S- donde R es alquilo como se definió anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, se pretenden grupos de alquiltio en los que R sea un grupo alquilo C₁-C₈. Algunos ejemplos son metiltio, etiltio, propiltio, 1-metiletiltio, butiltio, 1-metil-propiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimetiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-di-metilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetil-propiltio, 1,2-dimetil-propiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metil-pentiltio, 4-metil-pentiltio, 1,1-dimetil butiltio, 1,2-dimetil-butiltio, 1,3-dimetil-butiltio, 2,2-dimetil-butiltio, 2,3-dimetil butiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-

etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetil-propiltio, 1,2,2-trimetil-propiltio, 1-etil-1-metil-propiltio, y 1-etil-metilpropiltio.

Según se utiliza en el presente documento, haloalquiltio se refiere a un grupo de alquiltio como se define anteriormente en el que los átomos de carbono se sustituyen parcial o totalmente por átomos de halógeno. A menos que se especifique lo contrario, se pretenden grupos de haloalquiltio en los que R es un grupo alquilo C₁-C₈. Algunos ejemplos son clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluoro-metiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio, y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio.

Según se utiliza en el presente documento, arilo, así como términos derivados como ariloxi, se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo, siendo fenilo el preferido. El término "heteroarilo", así como términos derivados como "heteroariloxi", se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, viz., N, O o S; estos anillos heteroaromáticos pueden fusionarse con otros sistemas aromáticos. Los sustitutos de arilo o heteroarilo podrán no sustituirse o sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados de halógenos, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquililo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, carbamilo C₁-C₆, hidroxycarbonilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, dialquilaminocarbonilo C₁-C₆, siempre que los sustitutos sean estéricamente compatibles y se cumplan las reglas de unión química y energía de enlace. Los sustitutos preferidos incluyen halógeno, alquilo C₁-C₂ y haloalquilo C₁-C₂.

Según se utiliza en este documento alquilcarbonilo se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo. Alquilcarbonilo C₁-C₃ y haloalquilcarbonilo C₁-C₃ se refieren a grupos en los que un grupo alquilo C₁-C₃ se une a un grupo carbonilo (el grupo contiene un total de 2 a 4 átomos de carbono).

Según se utiliza en el presente documento, alcoxycarbonilo se refiere a un grupo de la fórmula



donde R es alquilo.

Según se utiliza en el presente documento, arilalquilo se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Arilalquilo C₇-C₁₀ se refiere a un grupo en el que el número total de átomos de carbono en el grupo es de 7 a 10.

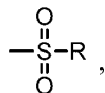
Según se utiliza en este documento, alquilamino se refiere a un grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes.

Según se utiliza en este documento, haloalquilamino se refiere a un grupo alquilamino en el que los átomos de carbono alquilo se sustituyen parcial o totalmente por átomos halógenos.

Según se utiliza en el presente documento, alquilaminocarbonilo C₁-C₆ se refiere a un grupo de fórmula RNHC(O)- donde R es alquilo C₁-C₆, y dialquilaminocarbonilo C₁-C₆ se refiere a un grupo de fórmula R₂NC(O)- donde cada R es independientemente alquilo C₁-C₆.

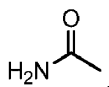
Según se utiliza en este documento, alquilcarbamillo se refiere a un grupo carbamillo sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo.

Según se utiliza en este documento, alquilsulfonilo se refiere a un grupo de fórmula

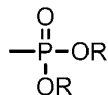


donde R es alquilo.

Según se utiliza en este documento, carbamillo (también conocido como carbamoilo y aminocarbonilo) se refiere a un grupo de fórmula



Según se utiliza en este documento dialquifosfonilo se refiere a un grupo de fórmula



donde R es alquilo independientemente en cada aparición.

Según se utiliza en el presente documento, trialquilsililo C₁-C₆ se refiere a un grupo de fórmula -SiR₃ en el que cada R es independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo contiene un total de 3 a 18 átomos de carbono).

5 Según se utiliza en este documento, Me se refiere a un grupo metilo; OMe se refiere a un grupo metoxi; *i*-Pr se refiere a un grupo isopropílico.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halógeno", incluyendo términos derivados como "halo", se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

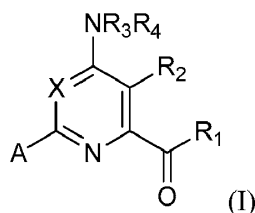
10 Según se utiliza en el presente documento, las plantas y la vegetación incluyen, entre otros, semillas germinantes, plántulas emergentes, plantas que emergen de propágulos vegetativos, vegetación inmadura y vegetación establecida.

Compuestos de Fórmula (I)

La invención proporciona compuestos de Fórmula (I) como se definen anteriormente y N-óxidos y sales agrícolamente aceptables de los mismos.

15 En algunas realizaciones, el compuesto es el ácido carboxílico o un éster o sal agrícolamente aceptable. En algunas realizaciones, el compuesto es el ácido carboxílico o su éster de metilo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I):



donde

20 X es N o CY, donde Y es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃ o haloalquiltio C₁-C₃;

R¹ es OR^{1'} o NR^{1''}R^{1'''}, donde R^{1'} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, o arilalquilo C₇-C₁₀, y R^{1''} y R^{1'''} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquénilo C₃-C₁₂, o alquínilo C₃-C₁₂;

25 R² es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquénilo C₂-C₄, haloalquénilo C₂-C₄, alquínilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, haloalquilamino C₂-C₄, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₃, haloalquilcarbonilo C₁-C₃, ciano, o un grupo de fórmula -CR¹⁷=CR¹⁸-SiR¹⁹R²⁰R²¹, donde R¹⁷ es hidrógeno, F, o Cl; R¹⁸ es hidrógeno, F, Cl, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄; y R¹⁹, R²⁰, y R²¹ son independientemente alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenilo sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, u OH;

30 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquénilo C₃-C₆, haloalquénilo C₃-C₆, alquínilo C₃-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₃, haloalquilcarbonilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilcarbamillo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, trialquilsililo C₁-C₆, dialquiltiofosfonilo C₁-C₆, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con N es un anillo saturado de 5 o 6 miembros, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan =CR^{3'}(R^{4'}), donde R^{3'} y R^{4'} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₃-C₆, alquínilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, o alquilamino C₁-C₆, o, R^{3'} y R^{4'} tomados conjuntamente con =C representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros;

Ar es Ar₁, Ar₂, Ar₃, o Ar₄;

35 R⁵, si es aplicable al grupo Ar, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₄, o haloalquilamino C₂-C₄.

R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₄ o haloaminoalquilo C₂-C₄;

R^{6'} es hidrógeno o halógeno;

40 R^{6''}, si es aplicable al grupo Ar, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciclopropilo, halociclopropilo, alquénilo C₂-C₄, haloalquénilo C₂-C₄, alquínilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₄ o haloaminoalquilo C₂-C₄, CN, o NO₂;

o un N-óxido o una sal agrícolamente aceptable de la misma.

En algunas realizaciones, R^1 es $OR^{1'}$, donde $R^{1'}$ es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , o arilalquilo C_7-C_{10} .

En algunas realizaciones, R^2 es halógeno, alqueno C_2-C_4 , haloalqueno C_2-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 . En algunas realizaciones, R^2 es halógeno, alqueno C_2-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 . En algunas realizaciones, R^2 es Cl, OMe, vinilo o 1-propenilo. En algunas realizaciones, R^2 es Cl. En algunas realizaciones, R^2 es OMe. En algunas realizaciones R^2 es vinilo o 1-propenilo.

En algunas realizaciones, R^3 y R^4 son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , haloalqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , formilo, alquilcarbonilo C_1-C_3 , haloalquilcarbonilo C_1-C_3 , o R^3 y R^4 tomados juntos representan $=CR^3(R^4)$, en el que R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o alquilamino C_1-C_6 . En algunas realizaciones, al menos una de R^3 y R^4 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

En algunas realizaciones, X es N, CH o CF. En algunas realizaciones, X es N. En algunas realizaciones, X es CH. En algunas realizaciones, X es CF.

En algunas realizaciones, Ar es Ar_1 o Ar_2 . En algunas realizaciones Ar es Ar_3 o Ar_4 . En algunas realizaciones Ar es Ar_1 . En algunas realizaciones Ar es Ar_2 . En algunas realizaciones Ar es Ar_3 . En algunas realizaciones Ar es Ar_4 .

En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , o haloalquiltio C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_3 , o haloalcoxi C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno o halógeno. En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno o F. En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones R^5 es F.

En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno, halógeno o amino. En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno o halógeno. En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno o flúor. En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es F. En algunas realizaciones, R^6 es amino.

En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es hidrógeno o halógeno. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es hidrógeno o flúor. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es F o Cl. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es F. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, $R^{6''}$ es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alquino C_2-C_4 , CN o NO_2 . En algunas realizaciones, $R^{6''}$ es hidrógeno o halógeno.

En algunas realizaciones:

R^2 es halógeno, alqueno C_2-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 ;

R^3 y R^4 son hidrógeno; y

X es N, CH o CF.

En algunas realizaciones:

R^2 es halógeno, alqueno C_2-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 ;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

X es N, CH o CF;

R^5 , si corresponde al grupo Ar, es hidrógeno o F;

R^6 es hidrógeno, flúor o aminoácido;

$R^{6'}$ es hidrógeno;

$R^{6''}$, si corresponde al grupo Ar, es hidrógeno o halógeno.

En algunas realizaciones:

R^2 es cloro, vinilo, 1-propenilo, o metoxi;

R^3 y R^4 son hidrógeno; y

X es N, CH o CF.

En algunas realizaciones:

R^2 es cloro;

R^3 y R^4 son hidrógeno; y

X es N, CH o CF.

En algunas realizaciones:

R² es vinilo o 1-propenilo;

R³ y R⁴ son hidrógeno; y

5 X es N, CH o CF.

En algunas realizaciones:

R² es metoxi;

R³ y R⁴ son hidrógeno; y

X es N, CH o CF.

10 En algunas realizaciones:

R² es cloro, vinilo, 1-propenilo, o metoxi;

R³ y R⁴ son hidrógeno; y

X es N.

En algunas realizaciones:

15 R² es cloro, vinilo, 1-propenilo, o metoxi;

R³ y R⁴ son hidrógeno; y

X es CH.

En algunas realizaciones:

R² es cloro, vinilo, 1-propenilo, o metoxi;

20 R³ y R⁴ son hidrógeno; y

X es CF.

Compuestos ilustrativos

En la siguiente Tabla 1 se describen los compuestos ilustrativos de la fórmula (I) en la que R es OR^{1'}, y R³ y R⁴ son hidrógeno. La Tabla 2 establece la estructura, apariencia, método de preparación y precursor(es) utilizados en la síntesis de los compuestos ilustrativos. La Tabla 3 establece datos físicos para cada uno de los compuestos ilustrativos.

25

Los espacios en blanco de la Tabla 1 indican hidrógeno, o que para el grupo Ar indicado en una fila determinada, la columna en la que se produce el espacio en blanco no es relevante.

Tabla 1: Compuestos de fórmula (I)

Compuesto No.	R ^{1'}	R ²	X	A	R ⁵	R ⁶	R ^{6'}	R ^{6''}
1	Me	Cl	Cf	Ar1				
2	H	Cl	Cf	Ar1				
3	Me	Cl	Cf	Ar1		F		
4	Me	Cl	Ch	Ar1		F		
5	H	Cl	Ch	Ar1		OMe		
6	Me	Cl	Ch	Ar1	F			
7	H	Cl	Ch	Ar1		F		
8	Me	Cl	Ch	Ar1		Cl		
9	Me	Cl	Ch	Ar1	OMe			
10	Me	OMe	N	Ar1		F		

Compuesto No.	R ^{1'}	R ²	X	A	R ⁵	R ⁶	R ^{6'}	R ^{6''}
11	Me	Cl	Cf	Ar ₂				
12	H	Cl	Cf	Ar ₂				
13	Me	Cl	Ch	Ar ₂		F		
14	Me	Cl	Ch	Ar ₂	F			
15	Me	Cl	Ch	Ar ₄				Cl
16	Me	Cl	Ch	Ar ₄				
17	Me	Cl	Ch	Ar ₄	Me			
18	Me	Cl	Ch	Ar ₄	Cl			

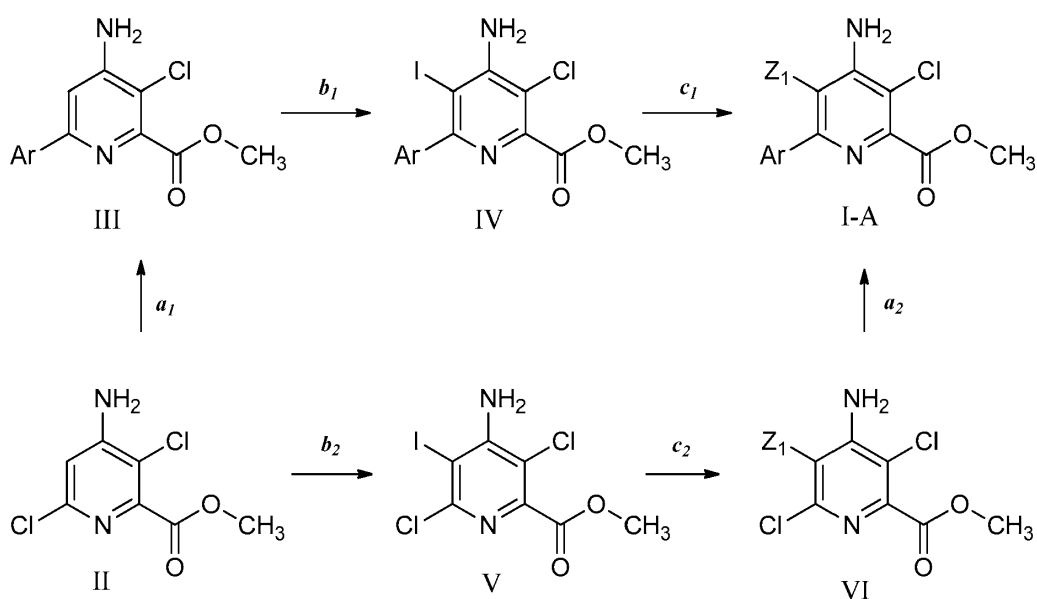
Métodos de preparación de los compuestos

A continuación se proporcionan procedimientos ilustrativos para sintetizar los compuestos de la fórmula (I).

- 5 Los ácidos 4-amino-6-(heterocicil)picolínicos de la fórmula (I) se pueden preparar de varias maneras. Como se muestra en el Esquema I, los 4-amino-6-cloropicolinatos de la Fórmula (II) se pueden convertir en los 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de la Fórmula (III), donde Ar es como se define en el presente documento, a través del acoplamiento Suzuki con un ácido borónico o éster, en presencia de una base, como el fluoruro de potasio, y un catalizador, como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en una mezcla de disolventes próticos polares, como el acetonitrilo y agua, a una temperatura de 110°C, por ejemplo, en un reactor de microondas (reacción *a*₁). Los 4-amino-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (III) se pueden transformar en el 5-yodo-4-amino-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (IV) a través de una reacción con reactivos donantes de yodo, como el ácido periódico y el propio yodo, en un disolvente polar, prótico, como el alcohol metílico (reacción *b*₁). Acoplamiento de Stille de los 5-yodo-4-amino-6-sustituidos-picolinatos de la Fórmula (IV) con un estannano, como tetrametil-estaño, en presencia de un catalizador, como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente no reactivo, tales como 1,2-dicloroetano, a una temperatura como 120-130°C, por ejemplo, en un reactor de microondas, proporciona 5-(sustituido)-4-amino-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (I-A), donde Z₁ es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquenoilo y alquiltio (reacción *c*₁).

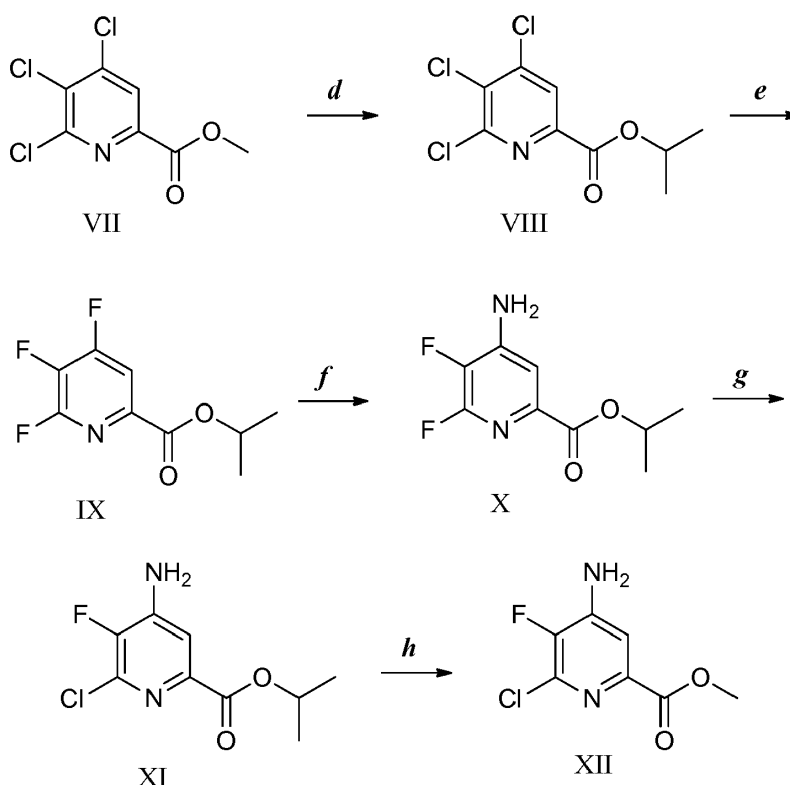
- Alternativamente, los 4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (II) se pueden transformar en los 5-yodo-4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (V) a través de una reacción con reactivos que donan yodo, como el ácido periódico y el propio yodo, en un disolvente polar, prótico, como el alcohol metílico (reacción *b*₂). Acoplamiento de Stille de los 5-yodo-4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (V) con un estannano, como tetrametilestaño, en presencia de un catalizador, como el dicloruro bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente no reactivo, tales como 1,2-dicloroetano a una temperatura de 120-130°C, por ejemplo, en un reactor de microondas, proporciona 5-(sustituido)-4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (VI), donde Z₁ es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquenoilo y alquiltio (reacción *c*₂). Los 5-sustituidos-4-amino-6-cloropicolinatos de la Fórmula (VI) se pueden convertir en los 5-sustituido-4-amino-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (I-A), donde Ar es como se define en el presente documento, a través del acoplamiento Suzuki con un ácido borónico o éster, en presencia de una base, como el fluoruro de potasio, y un catalizador, como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en una mezcla de disolventes polares y próticos, como el acetonitrilo-agua a una temperatura de 110°C, por ejemplo, en un reactor de microondas (reacción *a*₂).

Esquema I



Como se muestra en el Esquema II, el 4,5,6-tricloropicolinato de Fórmula (VII) se puede convertir en el éster isopropílico correspondiente de la Fórmula (VIII), a través de una reacción con alcohol isopropílico y ácido sulfúrico concentrado, por ejemplo, a temperatura de reflujo bajo las condiciones de Dean-Stark (reacción *d*). El éster isopropílico de Fórmula (VIII) se puede hacer reaccionar con una fuente de iones de flúor, como el fluoruro de cesio, en un disolvente polar aprótico, como el dimetilsulfóxido (DMSO) a una temperatura como de 80°C en condiciones de Dean-Stark para producir el 4,5,6-trifluoropicolinato de isopropilo de Fórmula (IX) (reacción *e*). El 4,5,6-trifluoropicolinato de isopropilo de fórmula (IX) se puede aminar con una fuente de nitrógeno, como el amoníaco, en un disolvente polar aprótico, como el sulfóxido de dimetilo para producir un 4-amino-5,6-difluoropicolinato de fórmula (X) (reacción *f*). El sustituyente fluoro en la posición 6 del 4-amino-5,6-difluoropicolinato de la fórmula (X) se puede intercambiar con un sustituto de cloro por tratamiento con una fuente de cloruro, como el cloruro de hidrógeno, por ejemplo, en dioxano, en un reactor Parr a una temperatura de 100°C para producir un 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula (XI) (reacción *g*). El 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula (XI) se puede transesterificar al éster metílico correspondiente de la Fórmula (XII) por reacción con isopropóxido de titanio (IV) en alcohol metílico a temperatura de reflujo (reacción *h*).

Esquema II

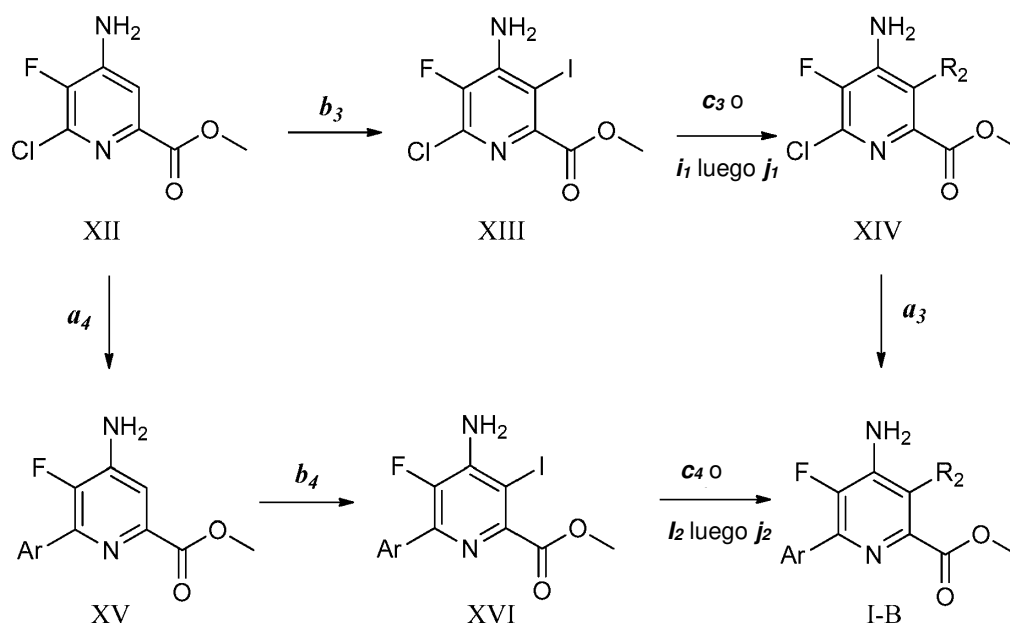


Como se muestra en el Esquema III, el 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de la Fórmula (XII) se puede transformar en el 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula (XIII) a través de la reacción con reactivos donantes de yodo, como el ácido periódico y el propio yodo, en un disolvente polar, prótico, como el alcohol metílico (reacción b_3). El acoplamiento de Stille de los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de Fórmula (XIII) con un estannano, como el tributil(vinil)estannano en presencia de un catalizador como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) en un disolvente no reactivo como el 1,2-dicloroetano a una temperatura tal como 120-130°C, por ejemplo, en un reactor de microondas, proporciona 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de Fórmula (XIV), donde R^2 es alquilo, alqueno, alquino, haloalqueno y alquiltio (reacción c_3). Alternativamente, los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de Fórmula (XIII) pueden ser tratados con carbonato de cesio y una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) y 1,10-fenantrolina en presencia de un disolvente polar, prótico, como el alcohol metílico, a una temperatura como de 65°C para proporcionar ácidos 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolínico de Fórmula (XIV), donde R^2 es alcoxi o haloalcoxi (reacción i_1), que puede ser esterificado a los ésteres de metilo, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno (gas) y alcohol metílico a 50°C (reacción j_1). Los 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de Fórmula (XIV) se pueden convertir en los 4-amino-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (I-B), donde Ar es como se define en el presente documento, a través del acoplamiento Suzuki con un ácido borónico o éster en presencia de una base como el fluoruro de potasio y un catalizador, como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) en una mezcla de disolventes próticos, polares, como acetonitrilo y agua a una temperatura, como 110°C, por ejemplo, en un reactor de microondas (reacción a_3).

Alternativamente, los 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de Fórmula (XII) se pueden convertir en los 4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (XV), donde Ar es como se define en el presente documento a través del acoplamiento Suzuki con un ácido borónico o éster en presencia de una base como el fluoruro de potasio y un catalizador como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) en una mezcla de disolventes próticos, polares, como el acetonitrilo-agua a una temperatura como de 110°C, por ejemplo, en un reactor de microondas (reacción a_4). Los 4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolinatos de la Fórmula (XV) se pueden transformar en los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (XVI) a través de la reacción con reactivos donantes de yodo como ácido periódico y yodo en un disolvente prótico, polar, como el alcohol metílico (reacción b_4). Acoplamiento de Stille de los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolinatos de la Fórmula (XVI) con un estannano, como el tributil(vinil)estannano en presencia de un catalizador como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) en un disolvente no reactivo como el 1,2-dicloroetano a una temperatura tal como 120-130°C, por ejemplo, en un reactor de microondas, proporciona 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (I-B), donde R^2 es alquilo, alqueno, alquino, haloalqueno y alquiltio (reacción c_4). Alternativamente, los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolinatos de la Fórmula (XVI) pueden ser tratados con carbonato de cesio y una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) y 1,10-fenantrolina en presencia de un disolvente polar, prótico, como el alcohol metílico a una temperatura como de 65°C

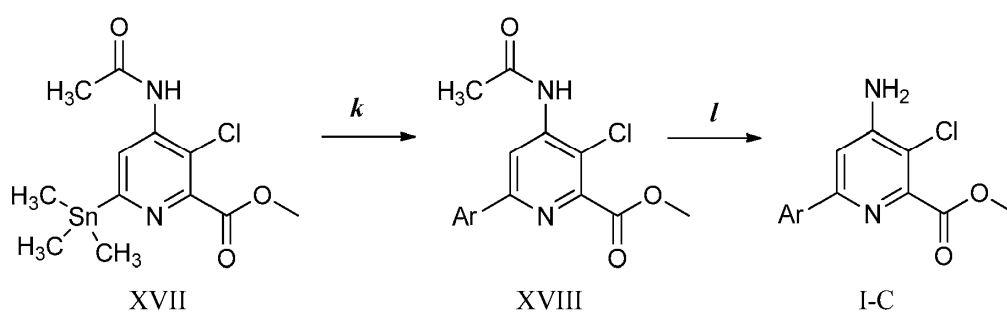
para proporcionar ácidos 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolínicos de Fórmula (I-B), donde R^2 es alcoxi o haloalcoxi (reacción i_2), que puede ser esterificado a los ésteres de metilo, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno (gas) y alcohol metílico a una temperatura como de 50°C (reacción j_2).

Esquema III



Como se muestra en el Esquema IV, los 4-acetamido-6-(trimetilestannil)picolinatos de Fórmula (XVII) se pueden convertir en los 4-acetamido-6-sustituido-picolínatos de la Fórmula (XVIII), donde Ar es como se define en el presente documento, a través del acoplamiento de Still con bromuro de arilo o yoduro de arilo en presencia de un catalizador como el dicloruro bis(trifenilfosfina)-paladio (II) en un disolvente como el dicloroetano, por ejemplo, a una temperatura de reflujo (reacción k). Los 4-amino-6-sustituido-picolínatos de fórmula (I-C), donde Ar es como se define en el presente documento, se pueden sintetizar a partir de 4-acetamido-6-sustituido-picolínatos de la fórmula (XVIII) a través de métodos de desprotección estándar, tales como el gas ácido clorhídrico en metanol (reacción l).

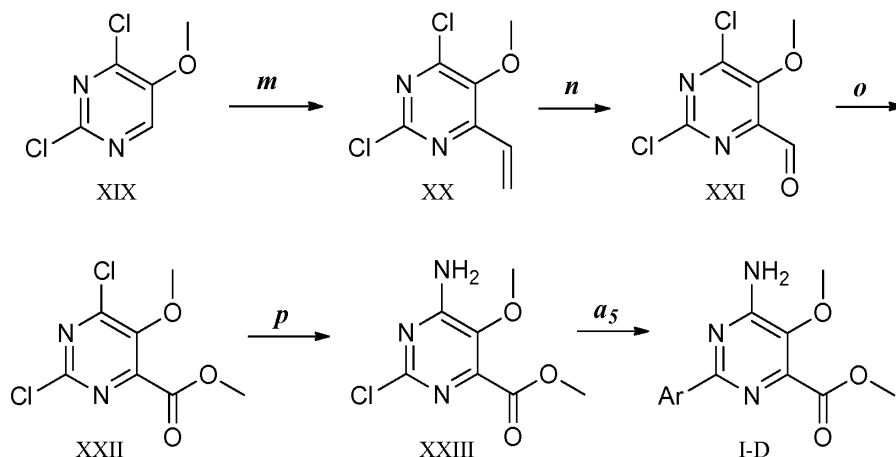
Esquema IV



Como se muestra en el Esquema V, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (XIX) se puede transformar en 2,4-dicloro-5-metoxi-6-vinilpirimidina (XX) a través de una reacción con bromuro de vinil-magnesio en un disolvente polar, aprótico, como el tetrahidrofurano (reacción m). 2,4-Dicloro-5-metoxi-6-vinilpirimidina (XX) se puede transformar en 2,6-dicloro-5-metoxipirimidina-4-carboxaldehído (XXI) mediante tratamiento con ozono, por ejemplo, en una mezcla de disolventes de diclorometano:metanol (reacción n). 2,6-dicloro-5-metoxipiruridina-4-carboxilato de metilo (XXII) mediante tratamiento con bromo, por ejemplo, en una mezcla de metanol:disolvente de agua (reacción o). El 2,6-dicloro-5-metoxipirimidina-4-carboxilato de metilo (XXII) se puede transformar en 6-amino-2-cloro-5-metoxipirimidina-4-carboxilato de metilo (XXIII) a través del tratamiento con amoníaco (por ejemplo, 2 equivalentes) en un disolvente, como el DMSO (reacción p). Por último, los 6-amino-2-sustituido-5-metoxipirimidin-4-carboxilatos de Fórmula (I-D), donde Ar es como se define en este documento, se puede preparar a través del acoplamiento Suzuki con un ácido borónico o éster, con 6-amino-2-cloro-5-metoxipirimidin-4-carboxilato (XXIII) en presencia de una base, como el fluoruro de potasio y un catalizador, como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) en una mezcla de disolventes próticos, polares, como acetonitrilo y agua a una temperatura como de 110°C, por ejemplo, en un reactor de

microondas (reacción a_5).

Esquema V



Los compuestos de Fórmula I-A, I-B, I-C e I-D obtenidos por cualquiera de estos procedimientos pueden ser recuperados por medios convencionales y purificados por procedimientos estándar, tales como por recristalización o cromatografía. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula I-A, I-B, I-C, e I-D utilizando métodos estándar habituales en la técnica.

Composiciones y métodos

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se emplean en mezclas que contienen una cantidad herbicidamente eficaz del compuesto junto con al menos un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable. Los adyuvantes o vehículos ilustrativos incluyen aquellos que no son fitotóxicos o significativamente fitotóxicos de cultivos valiosos, por ejemplo, a las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones para el control selectivo de las malas hierbas en presencia de cultivos, y/o no reaccionan o reaccionan de forma significativa químicamente con los compuestos proporcionados en el presente documento u otros ingredientes de composición. Estas mezclas pueden ser diseñadas para su aplicación directamente a las hierbas o a su locus o pueden ser concentrados o formulaciones que se diluyan con vehículos y adyuvantes adicionales antes de su aplicación. Pueden ser sólidos, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos dispersables en agua o polvos humectables, o líquidos, como, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones. También se pueden proporcionar como premezclas o en mezclas.

Los adyuvantes agrícolas adecuados y los vehículos que son útiles en la preparación de las mezclas herbicidas de la descripción son habituales para los expertos en la técnica. Algunos de estos adyuvantes incluyen, entre otros, concentrados de aceite de cultivo (aceite mineral (85%) + emulsionantes (15%)); etoxilato de nonilfenol; sal de amonio cuaternario de bencilcocoalquildimetilo; mezcla de hidrocarburos de petróleo, ésteres de alquilo, ácido orgánico y tensioactivo aniónico; alquilpoliglicósido C₉-C₁₁; etoxilato de alcohol fosfatizado; etoxilato (C₁₂-C₁₆) de alcohol primario natural; copolímero de bloque EO-PO de di-sec-butilfenol; polisiloxano-metil cap; etoxilato de nonilfenol + nitrato de amonio de urea; aceite de semilla metilada emulsionada; etxilato (8EO) de alcohol de tridecilo (sintético); etoxilato de amina de sebo (15 EO). PEG(400) dioleato-99.

Los vehículos líquidos que se pueden emplear incluyen agua y disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos utilizados normalmente incluyen, entre otros, fracciones de petróleo o hidrocarburos tales como aceite mineral, disolventes aromáticos, aceites parafínicos, etc.; aceites vegetales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung, etc.; ésteres de los aceites vegetales anteriores; ésteres de monoalcoholes o polialcoholes dihidrícos, trihidrícos u otros alcoholes inferiores (que contienen 4-6 hidróxido), tales como estearato de 2-etilhexilo, oleato de n-butilo, miristato de isopropilo, dioleato de propilenglicol, succinato de di-octilo, adipato de di-butilo, ftalato de di-octilo, etc.; ésteres de ácidos mono-, di- y poli-carboxílicos, etc. Los disolventes orgánicos específicos incluyen tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, metil-etil-cetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, propilenglicol monometiléter y dietilenglicol monometiléter, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol de amilo, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetil-alquilamidas, dimetil-sulfóxido, fertilizantes líquidos, etc. En algunas realizaciones, el agua es el vehículo de la dilución de concentrados.

Los vehículos sólidos adecuados incluyen talco, arcilla de pirofilita, sílice, arcilla attapulgus, arcilla de caolín,

kieselguhr, tiza, tierra de diatomeas, cal, carbonato de calcio, arcilla de bentonita, tierra de Fuller, cascotes de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscara de nuez, lignina, etc.

En algunas realizaciones, se utilizan uno o más agentes tensioactivos en las composiciones de la presente descripción. Estos agentes tensioactivos se emplean, en algunas realizaciones, tanto en composiciones sólidas como líquidas, por ejemplo, aquellas diseñadas para diluirse con un vehículo antes de su aplicación. Los agentes tensioactivos pueden ser de carácter aniónico, catiónico o no iónico y pueden emplearse como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o para otros fines. Los tensioactivos utilizados convencionalmente en la técnica de la formulación y que también pueden ser utilizados en las presentes formulaciones se describen, entre otras cosas, en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1998, y en Encyclopedia of Surfactants, Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81. Los agentes tensioactivos típicos incluyen sales de alquilo-sulfato, como lauril-sulfato de dietanolamónio; sales de alquilaryl-sulfonato, como dodecylbenzenesulfonato de calcio; productos de adición de óxido de alquilfenol-alquileno, tales como nonilfenol-etoxilato C₁₈; productos de adición de óxido de alcohol-alquileno, como alcohol de tridecilo-etoxilato C₁₆; jabones, como estearato de sodio; sales de alquilnaftaleno-sulfonato, como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; dialquil-ésteres de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, como oleato de sorbitol; aminos cuaternarios, como cloruro de lauril trimetilamónio; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; sales de ésteres de mono y dialquil-fosfato; aceites vegetales o de semillas como aceite de soja, aceite de colza/canola, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung, etc. y ésteres de los aceites vegetales anteriores; por ejemplo, ésteres de metilo.

A menudo, algunos de estos materiales, como los aceites vegetales o de semillas y sus ésteres, se pueden utilizar indistintamente como adyuvante agrícola, como un vehículo líquido o como un agente tensioactivo.

Otros adyuvantes comúnmente utilizados en composiciones agrícolas incluyen agentes compatibilizantes, agentes antiespuma, agentes de secuestro, agentes neutralizantes y tampones, inhibidores de la corrosión, colorantes, agentes anti-olores, agentes de dispersión, ayudas de penetración, agentes adherentes, agentes dispersantes, agentes espesantes, depresores del punto de congelación, agentes antimicrobianos, etc. Las composiciones también pueden contener otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas, insecticidas, etc. y pueden formularse con fertilizantes líquidos o vehículos de fertilizantes sólidos y en partículas como nitrato de amonio, urea etc.

La concentración de los ingredientes activos en las composiciones herbicidas de esta descripción es generalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 98 por ciento en peso. A menudo se emplean concentraciones de aproximadamente 0,01 a aproximadamente el 90 por ciento en peso. En composiciones diseñadas para ser empleadas como concentrados, el ingrediente activo está generalmente presente en una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento de peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 por ciento en peso. Estas composiciones se diluyen típicamente con un vehículo inerte, como el agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas generalmente aplicadas a las hierbas o el locus de las hierbas generalmente contienen de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1 por ciento en peso de ingrediente activo y preferiblemente contienen de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,05 por ciento en peso.

Las presentes composiciones se pueden aplicar a las semillas o a su lugar mediante el uso de espolvoreadores convencionales de tierra o aéreos, pulverizadores y aplicadores de gránulos, además de agua de riego o inundación, y por otros medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en este documento se aplican como una aplicación posterior a la emergencia, aplicación previa a la emergencia, aplicación en el agua al arroz o cuerpos de agua (por ejemplo, estanques, lagos y arroyos), o aplicación de quema.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones que se proporcionan en este documento se utilizan para controlar las malas hierbas en los cultivos, incluyendo, entre otras, a los cítricos, manzana, caucho, aceite, palma, silvicultura, semillas directas, arroz de semillas de agua y trasplantados, trigo, cebada, avena, centeno, sorgo, maíz, pastos, pastizales, praderas, prados, barbechos, césped, huertos de árboles y vides, cultivos acuáticos o en hilera, así como entornos no agrícolas, por ejemplo, control de la vegetación industrial (IVM, por sus siglas en inglés) o servidumbre de tránsito. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones se utilizan para controlar plantas leñosas, de hoja ancha y hierbas, o juncos.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento se utilizan para controlar la vegetación indeseable en el arroz. En ciertas realizaciones, la vegetación indeseable es *Brachiaria platyphylla* (Groseb.) Nash (pasto bandera, BRAPP), *Digitaria sanguinalis* (L.) Scop. (pata de gallina, DIGSA), *Echinochloa crus-galli* (L.) P. Beauv. (pasto dentado, ECHCG), *Echinochloa colonum* (L.) LINK (capín, ECHCO), *Echinochloa oryzoides* (Ard.) Fritsch (hierba de corral temprana, ECHOR), *Echinochloa oryzicola* (Vasinger) Vasinger (pasto dentado, ECHPH), *Ischaemum rugosum* Salisb. (paja rugosa, ISCRU), *Leptochloa chinensis* (L.) Nees (trigillo, LEFCH), *Leptochloa fascicularis* (Lam.) Gray (hierba gitana, LEFFA), *Leptochloa panicoides* (Presl.) Hitchc. (Amazon

sprangletop, LEFPA), *Panicum dicotomiflorum* (L.) Michx. (falso mijo, PANDI), *Paspalum dilatatum* Poir. (heno lenoso, PASDI), *Cyperus difformis* L. (juncia real, CYPDI), *Cyperus esculentus* L. (juncia avellanada, CYPES), *Cyperus iria* L. (arroz plano, CYPIR), *Cyperus rotundus* L. (juncia real, CYPRO), especie *Eleocharis* (ELOSS), *Fimbristylis miliacea* (L.) Vahl (Frimbristylis menores, FIMMI), *Schoenoplectus juncoides* Roxb. (enea japonesa, SCPJU), *Schoenoplectus maritimus* L. (bayunco, SCPMA), *Schoenoplectus mucronatus* L. (juncia de arrozal, SCPMU), especie de *Aeschynomene*, (pega, AESSS), *Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb. (lagunilla, ALRPH), *Alisma plantago-aquatica* L. (llantén acuático, ALSPA), especies de *Amarantus*, (algas y amarantos, AMASS), *Ammannia coccinea* Rottb. ("valley redstem", AMMCO), *Eclipta alba* (L.) Hassk. (botoncillo, ECLAL), *Heteranthera limosa* (SW.) Willd./Vahl (pontederia limosa, HETLI), *Heteranthera reniformis* R. & P. (heteranthera, HETRE), *Ipomoea hederacea* (L.) Jacq. (trompillo, IPOHE), *Lindernia dubia* (L.) Pennell (graciola de acuario, LIDDU), *Monochoria korsakowii* Regel & Maack (monocoria, MOOKA), *Monochoria vaginalis* (jacinto de agua. F.) C. Presl ex Kuht, (monocoria, MOOVA), *Murdannia nudiflora* (L.) Brenan ("doveweed", MUDNU), *Polygonum pensylvanicum* L. (persicaria maculosa, POLPY), *Polygonum persicaria* L. (cresta de gallo, POLPE), *Polygonum hydroides* Michx. (POLHP, pimienta del agua), *Rotala indica* (Willd.) Koehne ("Indian toothcup", ROTIN), especie de *Sagittaria*, (flecha de agua, SAGSS), *Sesbania exaltata* (Raf.) Cory/Rydb. Ex Hill (sesbania herbácea, SEBEX), o *Sphenoclea zeylanica* Gaertn. ("gooseweed", SPDZE).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento se utilizan para controlar la vegetación indeseable en los cereales. En ciertas realizaciones, la vegetación indeseable es *Alopecurus myosuroides* Huds. (cola de zorra, ALOMY), *Apera spica-venti* (L.) Beauv. (pasto de invierno, APESV), *Avena fatua* L. (avena silvestre, AVEFA), *Bromus tectorum* L. (espiguilla, BROTE), *Lolium multiflorum* Lam. (raigrás anual, LOLMU), *Phalaris minor* Retz. (alpistillo, PHAMI), *Poa annua* L. (pastito de invierno, POAAN), *Setaria pumila* (Poir.) Roemer & J.A. Schultes (mijerueta, SETLU), *Setaria viridis* (L.) Beauv. (cola de zorra verde, SETVI), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo, CIRAR), *Galium aparine* L. (amor de hortelano, GALAP), *Kochia scoparia* (L.) Schrad. (morenita, KCHSC), *Lamium purpureum* L. (lamio púrpura, LAMPU), *Matricaria recutita* L. (manzanilla silvestre, MATCH), *Matricaria matricarioides* (Menos.) Porter (amagarza, MATMT), *Papaver rhoeas* L. (amapola común, PAPRH), *Polygonum convolvulus* L. (alforfón salvaje, POLCO), *Salsola tragus* L. (cardo espinoso de Rusia, SASKR), *Stellaria media* (L.) Vill. (pamplina, STEME), *Veronica persica* Poir. (verónica, VERPE), *Viola arvensis* Murr. (pensamiento silvestre, VIOAR), o *Viola tricolor* L. (violeta salvaje, VIOTR).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento se utilizan para controlar la vegetación indeseable en laderas y pastos. En ciertas realizaciones, la vegetación indeseable es *Ambrosia artemisiifolia* L. (ambrosía común, AMBEL), *Cassia obtusifolia* (sen, CASOB), *Centaurea maculosa* auct. non Lam. (centaurea, CENMA), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo, CIRAR), *Convolvulus arvensis* L. (correhuela, CONAR), *Euphorbia esula* L. (esula menor, EPHEs), *Lactuca serriola* L./Torn. (lechuga espinosa, LACSE), *Plantago lanceolata* L. (siete venas, PLALA), *Rumex obtusifolius* L. (hoja de muelle, RUMOB), *Sida spinosa* L. (malva de caballo, SIDSP), *Sinapis arvensis* L. (mostaza, SINAR), *Sonchus arvensis* L. (cerraña, SONAR), especie de *Solidago* (vara de oro de Canadá, SOOSS), *Taraxacum officinale* G.H. Weber ex Wiggers (diente de león, TAROF), *Trifolium repens* L. (trébol blanco, TRFRE), o *Urtica dioica* L. (ortiga común, URTDI).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento se utilizan para controlar la vegetación indeseable que se encuentra en los cultivos en hileras. En ciertas realizaciones, la vegetación indeseable es *Alopecurus myosuroides* Huds. (cola de zorra, ALOMY), *Apera spica-venti* (L.) Beauv. (pasto de invierno, APESV), *Avena fatua* L. (avena silvestre, AVEFA), *Brachiaria platyphylla* (Groseb.) Nash (pasto bandera, BRAPP), *Digitalis sanguinalis* (L.) Scop. (pata de gallina, DIGSA), *Echinochloa crus-galli* (L.) P. Beauv. (pasto dentado, ECHCG), *Echinochloa colonum* (L.) Link (capín, ECHCO), *Lolium multiflorum* Lam. (Hierba de centeno italiano, LOLMU), *Panicum dichotomiflorum* Michx. (falso mijo, PANDI), *Panicum miliaceum* L. (mijo común, PANMI), *Setaria faberi* Herrm. (cola de zorro gigante, SETFA), *Setaria viridis* (L.) Beauv. (cola de zorro verde, SETVI), *Sorghum halepense* (L.) Pers. (sorgo de Alepo, SORHA), *Sorghum bicolor* (L.) Moench ssp. *Arundinaceum* (sorgo, SORVU), *Cyperus esculentus* L. (juncia avellanada, CYPES), *Cyperus rotundus* L. (juncia real, CYPRO), *Abutilon theophrasti* Medik. (abutilón, ABUTH), especie de *Amarantus* (algas y amarantos, AMASS), *Ambrosia artemisiifolia* L. (ambrosía común, AMBEL), *Ambrosia psilostachya* DC. (artemisa, AMBPS), *Ambrosia trifida* L. (ambrosía gigante, AMBTR), *Asclepias syriaca* L. (thlalayotl de México, ASCSY), *Chenopodium album* L. (quinoa, CHEAL), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo, CIRAR), *Commelina benghalensis* L. (judío errante, COMBE), *Datura stramonium* L. (estramonio, DATST), *Daucus carota* L. (zanahoria silvestre, DAUCA), *Euphorbia heterophylla* L. (tasi de la golondrina, EPHHL), *Erigeron bonariensis* L. (rama negra, ERIBO), *Erigeron canadensis* L. (erigero del Canadá, ERICA), *Heliantus annuus* L. (girasol común, HELAN), *Jacquemontia tamnifolia* (L.) Griseb. (pequeña flor de la mañana, IAQTA), *Ipomoea hederacea* (L.) Jacq. (trompillo, IPOHE), *Ipomoea lacunosa* L. (patata Whitestar, IPOLA), *Lactuca serriola* L./Torn. (lechuga espinosa, LACSE), *Portulaca oleracea* L. (verdolaga, POROL), *Sida spinosa* L. (malva de caballo, SIDSP), *Sinapis arvensis* L. (mostaza, SINAR), *Solanum ptychanthum* Dunal (metagallina, SOLPT), o *Xanthium strumarium* L. (bardana común, XANST).

En algunas realizaciones, se emplean tasas de aplicación de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.000 gramos/hectárea (g/ha) en operaciones posteriores a la emergencia. En algunas realizaciones, se emplean tasas de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.000 g/ha en operaciones previas a la emergencia.

En algunas realizaciones, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en el presente documento se usan junto con uno o más herbicidas para controlar una variedad más amplia de vegetación indeseable. Cuando

se usan junto con otros herbicidas, los presentes compuestos reindicados pueden formularse con el otro herbicida o los otros herbicidas, mezclarse en un tanque con el otro herbicida o herbicidas o aplicarse secuencialmente con el otro herbicida o herbicidas. Algunos de los herbicidas que pueden emplearse junto con los compuestos de la presente descripción incluyen: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; sal de colina 2,4-D, ésteres 2,4-D y aminas; 2,4-DB; 3,4-DA; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; acetoclor acifluorfen, aclonifen, acroleína, alaclor, alidoclor, adoxidim, alcohol alílico, alorac, ametrídona, ametrina, amibuzin, amicarbazona, amidosulfuron, aminociclopiraclor, aminopiraralida, amiprofos-metilo, amitrol, sulfamato de amonio, anilofos, anisuron, asulam, atratón, atrazina, azafenidín, azimsulfuron, aziprotrina, barban, BCPC, beflubutamid, benazolina, bencarbazona, benfluralin, benfuresato, bensulfurón-metilo, bensulida, bentiocarb, bentazon-sodio, benzadox, benzfendizona, benzipram, benzobidiclon, benzofenap, benzoilprop, bentiazuron, biciclopirona, bifenox, bilanafos, bispiribac-sodio, bórax, bromacilo, bromobonilo, bromobutida, bromofenoxim, bromoxinilo, brompirazon, butaclor, butafenacilo, butamifos, butenaclor, butidazol, butiuron, butralina, butroxidim, buturon, butilato, ácido cacodílico, cafenstrol, clorato de calcio, cianamida de calcio, cambendiclor, carbasulam, carbetamida, carboxazol, clorprocarb, carfentazona-etilo, CDEA, CEPC, clometoxifeno, cloramben, cloranocrilo, clorazifop, clorazina, cloribromuron, clorbufam, cloreturon, clorfenaco, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cloridazon, clorimuron, clornitrofen, cloropón, clorotolurón, cloroxuron, cloroxinilo, clorprofam, clorsulfurón, clortal, clortiamid, cinidon-etilo, cinmetilina, cinosulfuron, cisanilida, cletodim, clidionato, clodinafop-propargilo, clofop, clomazona, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopirald, cloransulam-metilo, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credazina, cresol, cumiluron, ciantrín, cianazina, cicloato, ciclosulfamuron, ciclodim, cicluron, cihalofop-butilo, ciperquat, ciprazina, ciprazol, cipromid, daimuron, dalapon, dazomet, delaclor, desmedifam, desmetrin, di-alato, dicamba, diclobenilo, dicloralurea, diclormato, diclorprop, diclorprop-P, diclofop, diclosulam, dietamquat, dietatilo, difenopentén, difenoxuron, difenoxuat, diflufenican, diflufenzopir, dimefuron, dimepiperato, dimetaclor, dimetametirón, dimetenamida, dimetenamid-P, dimexano, dimidazon, dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, difenamid, dipropetrin, diquat, disul, ditiopir, diurón, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinafina, endotal, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, etalfuralin, etbenzamida, etametsulfuron, etidimuron, etiolato, etobenzamid, etobenzamid, etofumesato, etoxifeno, etoxisulfuron, etinofeno, etnipromido, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P-etilo, fenoxaprop-P-etilo + isoxadifeno-etilo, fenoxasulfona, fenteracol, fentiafop, fentrazamida, fenuron, sulfato ferroso, flamprop, flamprop-M, flazasulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P-butilo, fluzolato, flucarbazona, flucetosulfuron, fluclofuralina, flufenacet, flufenican, flufenpir-etilo, flumetsulam, flumezin, flumiclorac-pentilo, flumioxazin, flumipropin, fluometuron, fluorodifeno, fluoroglicofen, fluoromidina, fluoronitrofen, fluotiuron, flupoxam, flupropacilo, flupropanato, fluprisulfuron, fluridona, flurocloridona, fluroxipir, flurtamona, flutiacet, fomesafen, foramsulfuron, fosamina, furiloxifen, glufosinato, glufosinato-amonio, glifosato, halosafen, halosulfurón-metilo, haloxidina, haloxifop-metilo, haloxifop-P-metilo, halauxifen-metilo, hexacloroacetona, hexaflurato, hexazinona, imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin, imazetapir, imazosulfuron, indanofan, indaziflam, yodobonilo, yodometano, yodosulfuron, iofensulfuron, ioxinilo, ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbamid, isócilo, isometiozin, isonorurón, isopolinato, isopropalina, isoproturon, isouron, isoxaben, isoxaclortol, isoxaflutol, isoxapirifop, karbutilato, ketospiradox, lactofen, lenacilo, linuron, MAA, MAMA, MCPA, ésteres y aminas, MCPA-tioetilo, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidida, mesoprazina, mesosulfuron, mesotriona, metam, metamifop, metamitron, metazaclo, metazosulfurón, metflurazon, metabenziazuron, metalpropalina, metazol, metiobencarb, metiozolin, metiuron, metometon, metoprotina, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metildimron, metobenzuron, metobromuron, metolaclo, metosulam, metoxuron, metribuzin, metsulfurón, molinato, monalida, monisouron, ácido monocloroacético, monolinuron, monuron, morfamquat, MSMA, naproanilida, napropamida, napropamida-M, naptalam, neburon, nicosulfuron, nipraclofen, nitrálin, nitrofen, nitrofluorfen, norflurazon, noruron, OCH, orbencarb, *orto*-diclorobenceno, ortosulfamuron, orizalina, oxadiargilo, oxiazon, oxapirazon, oxasulfurón, oxaziclofona, oxifluorfen, paraflufen-etilo, paraflurón, paraquat pebulato, ácido pelargónico, pendimetalina, penoxsulam, pentaclofeno, pentanoclor, pentoxazona, perfluidona, petoxamid, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzuron, acetato de fenilmercurio, picloram, picolinafeno, pinoxaden, piperofos, arsenito de potasio, azida de potasio, cianato de potasio, pretilaclo, primisulfuron-metilo, prociazina, prodiamina, profluzol, profluralina, profoxidim, proglinafina, prohexadona-calcio, prometón, prometrin, propaclo, propanilo, propaquizafop, propazina, profam, propisolor, propoxicarbazona, propirisulfuron, propizamida, prosulfalina, prosulfocarb, prosulfuron, proxan, prinaclo, pidanon, piraclo, piraclo, paraflufen, pirasulfotol, pirazogilo, pirazolinato, pirazosulfuron-etilo, pirazoxifeno, piribenzoxim, piributicarb, piriol, piridafol, piridato, pirifluralina, pirimidobac, pirimisulfano, piritiobac-metilo, piroxasulfono, piroxulam, quinclo, quinmerac, quincloclamina, quinonamid, quizalofop, quizalofop-P-etilo, rodetanilo, rimsulfuron, saflufenacilo, S-metolaclo, sebutilazina, sebumeton, setoxidim, siduron, simazina, simeton, simetrin, SMA, arsenito de sodio, azida de sodio, clorato de sodio, sulcotriona, sulfato, sulfentrazona, sulfometuron, sulfosato, sulfosulfuron, ácido sulfúrico, sulglifacipin, swep, TCA, tebutam, tebutiuron, tefuriltriona, tembotriona, tepaloxidim, terbacilo, terbucarb, terbucloro, terbumeton, terbutilazina, terbutrin, tetraflurón, tenilclor, tiazafluron, tiazipir, tidiazimina, tidiazuron, tiencarbazona-metilo, tifensulfuron, tiobencarb, tiocarbazilo, tioclorim, topramezona, tralcoxidim, triafamona, tri-alato, triasulfurón, triaziflam, tribenuron, tricamba, ésteres y aminas de tricloropir, tridifano, trietazina, trifloxisulfuron, trifluralina, triflusaluron, trifop, trifopsima, trihidroxitiazina, trimeturon, tripropindán, tritac, tritosulfurón, vernolate y xilaclor.

Los compuestos y las composiciones de la presente descripción generalmente se pueden emplear en combinación con protectores de herbicidas conocidos, tales como benoxacor, bentiocarb, brasinólida, cloquintocet (por ejemplo, mexilo), ciometrinilo, daimuron, dicloroformid, diclónon, dimepiperato, disulfoton, fenclozazol-etilo, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, proteínas de harpina, isoxadifeno-etílico, mepfenpir-dietilo, MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinil, R29148 y amidas de ácido N-fenilsulfonilbenzoico para mejorar su selección.

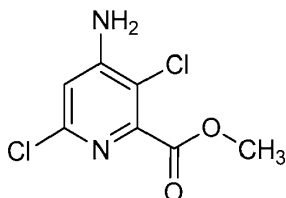
Los compuestos, las composiciones y métodos descritos en el presente documento se utilizan para controlar la vegetación indeseable en glifosato-tolerante, glufosinato-tolerante, dicamba-tolerante, fenoxi auxin-tolerante, piridiloxi auxin-tolerante, ariloxifenoxipropionato-tolerante, inhibidor de acetil CoA carboxilasa (ACCase)-tolerante, imidazolinona-tolerante, inhibidor de la acetolactato sintasa (ALS) -tolerante-, inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa (HPPD) -tolerante, inhibidor de la protoporfirinogen oxidasa (PPO) -tolerante, triazina-tolerante, cultivos de bromoxinil-tolerante (tales como, entre otros, soja, algodón, canola/colza oleaginosa, arroz, cereales, maíz, césped, etc.), por ejemplo, junto con glifosato, glufosinato, dicamba, auxinas fenoxi, auxinas piridiloxi, ariloxifenoxipropionatos, inhibidores de ACCase, imidazolinonas, inhibidores de ALS, inhibidores de HPPD, inhibidores de PPO, triazinas y bromoxinilo. Las composiciones y métodos pueden utilizarse para controlar la vegetación indeseable en cultivos que posean rasgos múltiples o apilamientos que confieren tolerancia a múltiples sustancias químicas y/o inhibidores de múltiples modos de acción.

Los compuestos y las composiciones proporcionadas en este documento también pueden emplearse para controlar las hierbas resistentes o tolerantes a los herbicidas. Las hierbas resistentes o tolerantes ilustrativas incluyen, entre otras, biotipos resistentes o tolerantes a los inhibidores de la acetolactato sintasa (ALS), inhibidores del fotosistema II, inhibidores de la acetil CoA carboxilasa (ACCase), auxinas sintéticas, inhibidores del fotosistema I, inhibidores de la 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSP), inhibidores del ensamblaje de microtúbulos, inhibidores de la síntesis de lípidos, inhibidores de la protoporfirinogeno oxidasa (PPO), inhibidores de la biosíntesis de carotenoides, inhibidores de ácido graso de cadena muy larga (VLCFA), inhibidores de la fitoeno desaturada (PDS), inhibidores de la glutamina sintetasa, inhibidores de la 4-hidroxifenil-piruvato-dioxigenasa (HPPD), inhibidores de la mitosis, inhibidores de la biosíntesis de celulosa, herbicidas con múltiples modos de acción como quinclorac, y herbicidas no clasificados como ácidos arilaminopropiónicos, difenzoquat, endotall, y organoarsénicos. Las hierbas resistentes o tolerantes ilustrativas incluyen, entre otras, biotipos con resistencia o tolerancia a múltiples herbicidas, múltiples clases químicas y múltiples modos de acción de herbicidas.

Las realizaciones descritas y los siguientes ejemplos tienen fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones. Otras modificaciones, usos o combinaciones con respecto a las composiciones descritas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu y el alcance de la materia reivindicada.

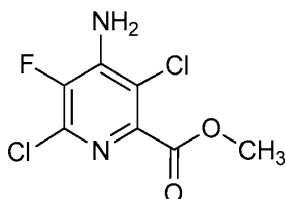
Síntesis de precursores

Preparación 1: 4-Amino-3,6-dicloropicolinato de metilo (Título A)



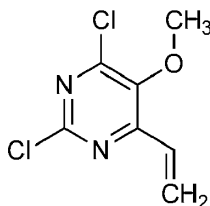
Preparado como se describe en Fields et al., documento WO 2001051468 A1.

Preparación 2: 4-Amino-3,6-dicloro-5-fluoropicolinato de metilo (Título B)



Preparado como se describe en Fields et al., Tetrahedron Letters (2010), 51(1), 79-81.

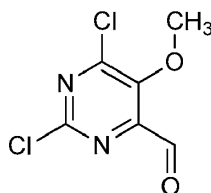
Preparación 3: 2,6-Dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina



A una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina comercialmente disponible (100 gramos (g), 0,55 moles (mol)) en

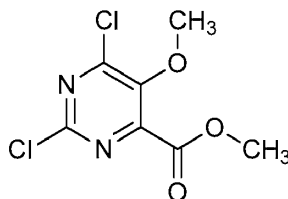
tetrahidrofurano seco (THF) se añadió, a gotas, 1 molar (M) de bromuro de vinil magnesio en disolvente de tetrahidrofurano (124 g, 0,94 mol) durante una hora (h) a temperatura ambiente. La mezcla se revolvió durante 4 horas a temperatura ambiente. El exceso del reactivo de Grignard se inactivó mediante la adición de acetona (200 mililitros (ml)) mientras que la temperatura de la mezcla se mantuvo a una temperatura inferior a 20°C. A partir de entonces, se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) (151 g, 0,67 mol) a la vez y se agitó durante la noche. Un sólido amarillo precipitó. El sólido se filtró y lavó con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto crudo resultante se diluyó con acetato de etilo (2 litros (L)). El producto resultante sin disolver, oscuro y semisólido fue separado por filtración utilizando acetato de etilo. Se concentró aún más bajo presión reducida para proporcionar un compuesto crudo, que fue purificado por cromatografía de columna. El compuesto fue eluido con entre 5% y 10% de acetato de etilo en la mezcla de hexano para proporcionar el compuesto del título (70 g, 60%): p.f. 60 - 61°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,99 (s, 3H), 5,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H).

Preparación 4: 2,6-Dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carbaldehído



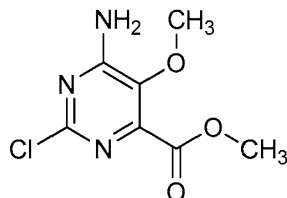
Una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina (50 g, 0,24 mol) en diclorometano:metanol (4:1, 2L) se enfrió a -78°C. El gas de ozono se burbujeó a través durante 5 h. La reacción se inactivó con sulfuro de dimetilo (50 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida a 40°C para proporcionar el compuesto del título (50,5 g, 100%); cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (85% de acetonitrilo tamponado con 0,1% de volumen por volumen (v/v) de ácido acético).

Preparación 5: 2,6-Dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo



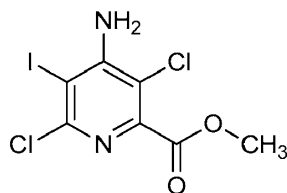
Se preparó una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-4-carbaldehído (50 g, 0,24 mol) en metanol (1 L) y agua (60 ml). A la solución se añadió bicarbonato de sodio (400 g). Se añadió una solución de 2 M de bromo (192 g, 1,2 mol) en metanol/agua (600 ml, 9:1), a gotas, a la solución de pirimidina durante 45 minutos (min) a 0°C mientras se revolvió la mezcla. La agitación continuó a la misma temperatura durante 1 h. Más tarde, la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 4 horas. Durante la agitación, la mezcla de reacción se vertió posteriormente sobre una mezcla de hielo triturado (2L), bisulfito de sodio (50 g) y cloruro de sodio (200 g). El producto se extrajo con acetato de etilo (1L x 2), y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo un material espeso, que se solidificó durante mucho tiempo para proporcionar el compuesto del título (50,8 g, 87%); ESIMS *m/z* 238 ([M+H]⁺).

Preparación 6: 6-Amino-2-cloro-5-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo (Título C)



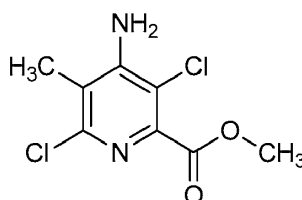
Se preparó una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-4-carboxilato de metilo (25 g, 0,1 mol) y sulfóxido de dimetilo (DMSO). A esta solución se añadió a 0-5°C, una solución de amoníaco (2 eq) en DMSO. Esta mezcla se revolvió a la misma temperatura de 0-5°C durante 10 a 15 min. Más tarde, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, y el sólido resultante se filtró. El filtrado de acetato de etilo se lavó con una solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la concentración, se obtuvo el producto crudo. El producto crudo se revolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se filtró para obtener el compuesto puro. Se obtuvo un compuesto puro adicional del filtrado que, después de la concentración, fue purificado por cromatografía flash. Esto produjo el compuesto del título (11 g, 50%): p.f. 158 °C; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,65 (s ancho, 1H), 8,01 (s ancho, 1H).

Preparación 7: 4-Amino-3,6-dicloro-5-yodopicolinato de metilo



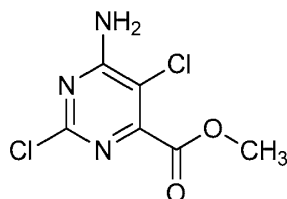
Se disolvieron 4-amino-3,6-dicloropicolinato de metilo (10,0 g, 45,2 milimoles (mmol)), ácido peryódico (3,93 g, 17,2 mmol) y yodo (11,44 g, 45,1 mmol) en metanol (30 ml) y se sometió a reflujo a 60°C durante 27 h. La mezcla de reacción se concentró, diluyó con éter dietílico y se lavó dos veces con bisulfito sódico acuoso saturado. Las capas acuosas se extrajeron una vez con éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El producto fue concentrado y purificado por cromatografía flash (gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo palo (12,44 g, 35,9 mmol, 79%); p.f. 130,0 - 131,5 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,56 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 163,80, 153,00, 152,75, 145,63, 112,12, 83,91, 53,21; EIMS *m/z* 346.

Preparación 8: 4-Amino-3,6-dicloro-5-metilpicolinato de metilo (Título D)



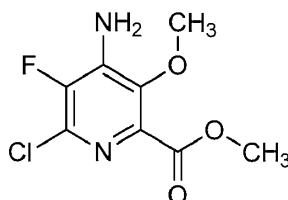
Una mezcla de 4-amino-3,6-dicloro-5-yodopicolinato de metilo (8,1 g, 23,4 mmol), tetrametilestannano (8,35 g, 46,7 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,5 g, 3,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) fue irradiada en un microondas de Biotage Initiator a 120°C durante 30 min, con sensor de monitoreo de temperatura infrarrojo externo (IR) lateral. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre un cartucho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (4,53 g, 19,27 mmol, 83%); p.f. 133 - 136°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,92 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164,34, 150,24, 148,69, 143,94, 117,01, 114,60, 53,02, 14,40; ESIMS *m/z* 236 ([M+H]⁺), 234 ([M-H]⁻).

Preparación 9: 6-Amino-2,5-dicloropiridimidina-4-carboxilato de metilo (Título E)



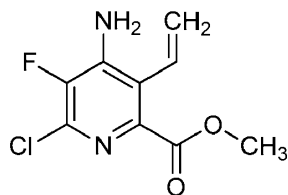
Preparado como se describe en Epp et al., documento WO 2007082076 A1.

Preparación 18: 4-Amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato de metilo (Título F)



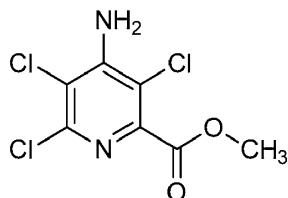
Preparado como se describe en Epp et al., documento WO 2013003740 A1.

Preparación 19: 4-Amino-6-cloro-5-fluoro-3-vinilpicolinato de metilo (Título G)



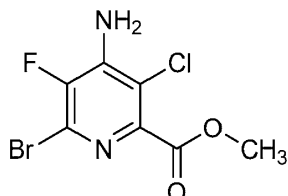
Se suspendieron 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-yodopicolinato de metilo (7,05 g, 21,33 mmol, preparado como se describe en Epp et al., documento WO 2013003740 A1) y viniltri-n-butilestano (7,52 mL, 25,6 mmol) en dicloroetano (71,1 mL) y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 min. Después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,497 g, 2,133 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche (solución naranja clara). La reacción fue monitoreada por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS). Después de 20h, la mezcla de reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice (SiO₂), gradiente de hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto del título como un sólido marrón claro (3,23 g, 65,7%) como un sólido marrón claro: p.f. 99-100°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,87 (dd, *J* = 18,1, 11,6 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 5,52 (dd, *J* = 18,2, 1,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -138,79 (s); EIMS *m/z* 230.

Preparación 20: 4-Amino-3,5,6-tricloropicolinato de metilo (Título H)



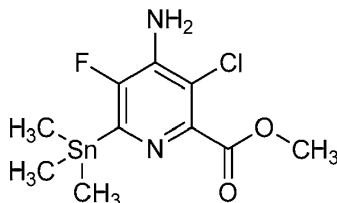
Preparado como se describe en Finkelstein et al., documento WO 2006062979 A1.

Preparación 21: 4-Amino-6-bromo-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (Título I)



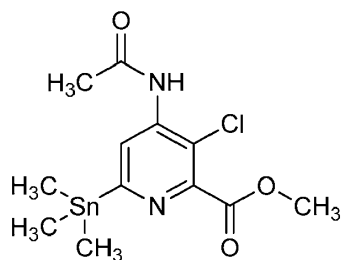
Preparado como se describe en Arndt et al., documento US 20120190857 A1.

Preparación 22: 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(trimetilestanil)picolinato de metilo (Título J)



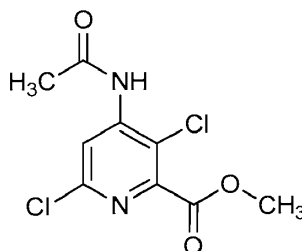
Se combinaron 4-amino-6-bromo-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (500 mg, 1,8 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (580 mg, 1,8 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (120 mg, 0,18 mmol) en 6 mL de dioxano seco, burbujeado con una corriente de nitrógeno durante 10 min y luego calentado a 80°C durante 2 h. La mezcla enfriada se revolvió con 25 mL de acetato de etilo y 25 mL de NaCl saturado durante 15 min. La fase orgánica se separó, se filtró a través de tierra de diatomeas, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se tomó en 4 mL de acetato de etilo, fue agitado y tratado en porciones con 15 mL de hexano. La solución blanca lechosa se decantó a partir de cualquiera de los sólidos producidos, fue filtrada a través de lana de vidrio y evaporada para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (660 mg, 100%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,63 (d, *J* = 29,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 0,39 (s, 4H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -130,28; EIMS *m/z* 366.

Preparación 23: 4-Acetamida-3-cloro-6-(trimetilestannil)-picolinato de metilo (Título K)



Preparado como se describe en Balquo et al., documento WO 2003011853 A1.

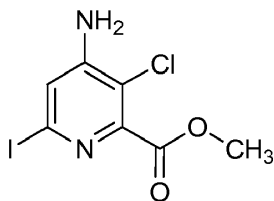
Preparación 24: 4-Acetamida-3,6-dicloropicolinato de metilo (Título L)



5

Preparado como se describe en Fields et al., documento WO 2001051468 A1.

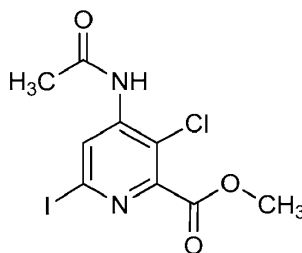
Preparación 25: 4-Amino-3-cloro-6-yodopicolinato de metilo (Título M)



Preparado como se describe en Balko et al., documento WO 2007082098 A2.

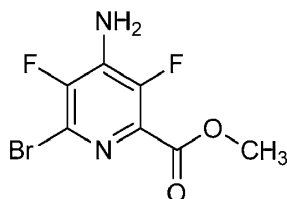
10

Preparación 26: 4-Acetamido-3-cloro-6-yodopicolinato de metilo (Título N)



Preparado como se describe en Balko et al., documento WO 2007082098 A2.

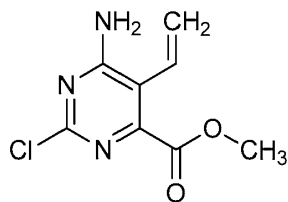
Preparación 27: 4-Amino-6-bromo-3,5-difluoropicolinato de metilo (Título O)



15

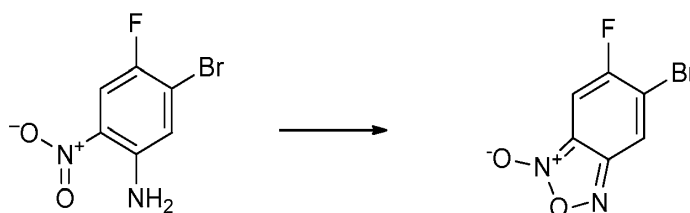
Preparado como se describe en Fields et al., documento WO 2001051468 A1.

Preparación 28: 6-Amino-2-cloro-5-vinilpirimidin-4-carboxilato de metilo (Título P)



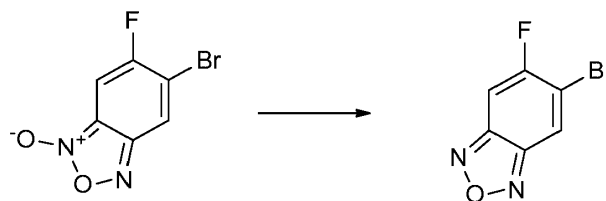
Preparado como se describe en Epp et al., documento US20090088322.

Preparación 29: 1-Óxido de 5-bromo-6-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol



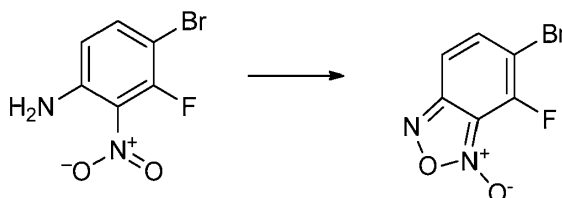
Se agitó 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina (8,5 g, 36 mmol) en 200 ml de etanol y se trató con una solución de hidróxido de potasio (KOH) al 45% (4,5 g, 36 mmol) para producir una solución oscura. Esta solución se enfrió a 0-5°C y se trató gota a gota con una solución de hipoclorito sódico al 6% (NaOCl) (84 g, 68 mmol) durante 20 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. Después de 90 min, la mezcla se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo dos veces con 200 ml de porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con 30 ml de NaCl saturado, se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron. El material crudo fue sometido a cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato etílico-hexano de 0-30% para dar al compuesto del título como sólido amarillo palo (3,5 g, 42%); p.f. 87-89°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,23 (s, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ 96,03; EIMS *m/z* 232.

Preparación 30: 5-Bromo-6-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol



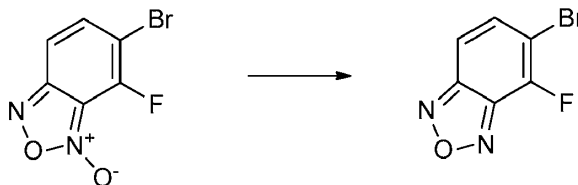
Se agitó 1-óxido de 6-bromo-5-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (3,2 g, 14 mmol) en 30 ml de etanol, se trató con fosfito de trietilo (3,4 g, 21 mmol) y se calentó a 45°C. Después de 90 min, la mezcla se enfrió y los volátiles fueron eliminados por evaporación rotativa. El producto crudo fue sometido a cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato etílico-hexano de 0-10% para dar al compuesto del título como cristales parduzcos (2,2 g, 73%); p.f. 59-61°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (dt, *J* = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -96,99; EIMS *m/z* 216.

Preparación 31: 1-Óxido 6-bromo-7-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol



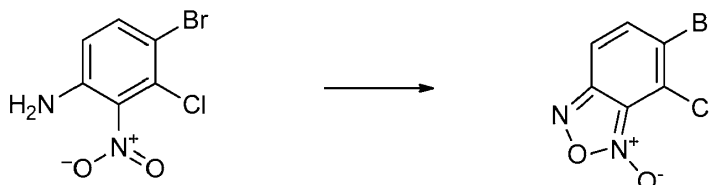
Se añadió 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina (1,5 g, 6,4 mmol) a la solución enfriada (0-5°C) de hidróxido de sodio (96 ml, 2 M, 190 mmol) en 80 mL de *t*-butanol. Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de hipoclorito sódico al 5% (46 g, 31 mmol) gota a gota durante 10 min. Después de agitar durante 1 h a 0-5°C, la mezcla se extrajo dos veces con porciones de 100 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con 50 ml de NaCl saturado, secados (Na₂SO₄) y evaporados. El material fue purificado por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano de 0-20% para dar 1,4 g del compuesto del título como un aceite rojo que cristalizó en reposo (1,4 g, 94%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -117,47; EIMS *m/z* 232.

Preparación 32: 5-Bromo-4-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol



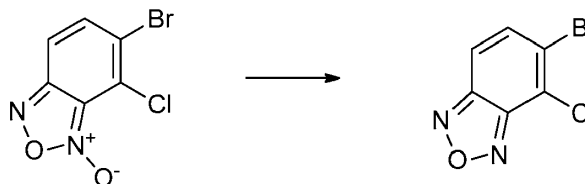
Se añadió 1-óxido de 6-bromo-7-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (1,2 g, 5,0 mmol) al fosfito de trimetilo neto (6,2 g, 50 mmol) y se calentó a 95°C durante 2h. Después de enfriar la solución se depositó en gel de sílice y se sometió a cromatografía con un gradiente de acetato de etilo-hexano 0-10% para dar el producto parcialmente purificado que fue purificado por destilación de Kugelrohr para dar el compuesto del título como cristales blancos de bajo punto de fusión (460 mg, 43%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (m, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,4, 5,6$ Hz, 1H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -111,68; EIMS m/z 216.

Preparación 33: 1-Óxido de 5-bromo-4-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol



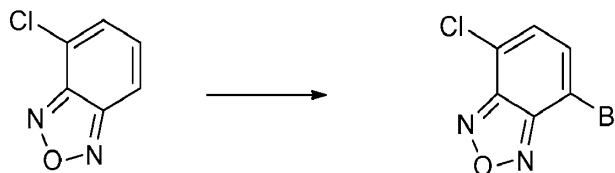
Se disolvió 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina (4,1 g, 16 mmol) en 60 ml de etanol, se trató con una solución de hidróxido de potasio al 45% (2,0 g, 16 mmol), se enfrió entre -5 y 0°C y se trató a gotas con una solución comercial de lejía (32 ml, 6% en peso, 31 mmol) durante 20 min. La mezcla se revolvió durante 90 min a 0-15°C y se vertió en 700 ml de agua. El producto precipitado fue recogido por filtración, lavado bien con agua y luego secado al vacío a 80°C para dar el compuesto del título (3,2 g, 81%): EIMS m/z 248.

Preparación 34: 5-Bromo-4-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol



El 1-óxido de 5-bromo-4-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol crudo (3,2 g, 12,8 mmol) se sometió a cromatografía en 50 ml de etanol, se trató con fosfito de trietilo (3,2 g, 19 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, los volátiles fueron eliminados por evaporación rotativa, el residuo fue recogido en 75 ml de diclorometano y agitado con 20 ml de solución de lejía durante 20 min. La fase orgánica se lavó con 10 ml de NaCl saturado, fue secado (Na_2SO_4) y evaporado. El material crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (1,5 g, 50%): p.f. 96-97 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); EIMS m/z 232.

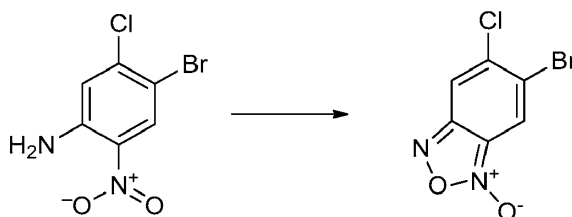
Preparación 35: 4-Bromo-7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol



Fue tratado 4-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (1,0 g, 6,5 mmol) con polvo de hierro (14 mg, 0,2 mmol), agitado y calentado a 50°C y luego tratado en porciones con bromo (1,1 g, 7,1 mmol) para producir una solución fundida roja homogénea. El matraz estaba equipado con un condensador de reflujo y la temperatura se elevó a 85°C y se revolvió durante 60 min. Se añadieron 450 mg más de bromo, se continuó el calentamiento durante 1 h más y luego se permitió que la mezcla reposase durante 18 h a 20°C. El contenido sólido del matraz se disolvió en 15 ml de diclorometano y se revolvió durante 30 min con 15 ml de una solución de sulfito sódico saturado (Na_2SO_3). La mezcla se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 15 ml de NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El material se sometió a cromatografía en sílice con un gradiente de acetato etílico-hexano de 0-7% para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,4 g; 93%): p.f. 81-83 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J = 7,5$

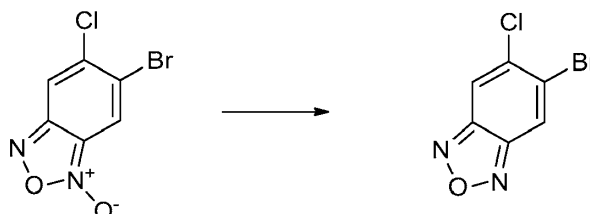
H₂N, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); EIMS *m/z* 232.

Preparación 36: 1-Óxido de 6-bromo-5-clorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol



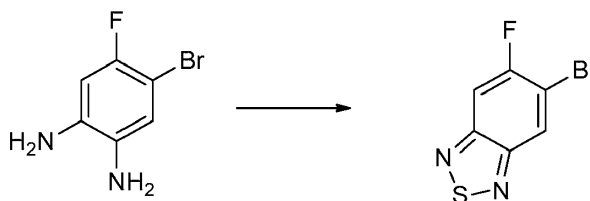
Se disolvió 4-bromo-5-cloro-2-nitroanilina (13,3 g, 53 mmol) en 250 ml de etanol, se trató con hidróxido de potasio (10 g, 88%, 160 mmol) y se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0-5°C y se trató gota a gota con una solución comercial de lejía (320 g, 5%, 210 mmol). Se eliminó el enfriamiento y la mezcla se revolvió durante 2 h a 20°C. La mezcla se diluyó con 1,5 litros de agua y el producto precipitado se recogió por filtración y se lavó bien con agua. El producto húmedo se recogió en 250 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con 50 ml de agua, 50 ml de NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en sílice con un gradiente de acetato etílico-hexano de 0-40% para dar al compuesto del título (5,0 g, 38%): p.f. 123-125°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 1H); EIMS *m/z* 248.

Preparación 37: 5-Bromo-6-clorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol



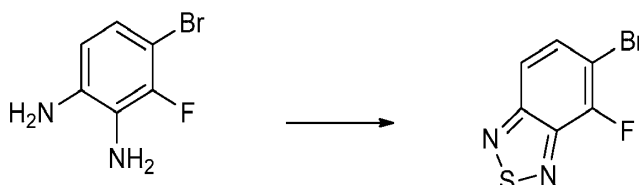
Se recogió 1-óxido de 6-bromo-5-clorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (4,8 g, 19 mmol) en 150 ml de etanol, se calentó a reflujo, se trató con fosfito de trietilo (8,8 g, 53 mmol) y se calentó de nuevo durante 3,5 h. Después de enfriar, los volátiles fueron retirados por evaporación rotativa, el residuo fue tomado en 100 ml de diclorometano y agitado con 50 ml de solución de lejía durante 30 min. La fase orgánica se lavó con 20 ml de NaCl saturado, secado (Na₂SO₄) y evaporado. El material crudo fue purificado por cromatografía flash con un gradiente de acetato de etilo-hexano de 0-30% para dar al compuesto del título como un sólido anaranjado (3,5 g, 79%): p.f. 68-69 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); EIMS *m/z* 232.

Preparación 38: 5-Bromo-6-fluorobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol



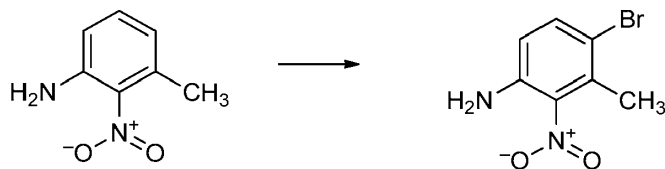
Se disolvió 4-bromo-5-fluorobenceno-1,2-diamina (500 mg, 2,4 mmol) en 20 ml de cloroformo, se trató en porciones con cloruro de tionilo (580 mg, 4,9 mmol) y se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 60 ml de acetato de etilo, se lavó con 15 ml de agua, 15 ml de NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y concentró al vacío. El material se sometió a cromatografía en sílice con un gradiente de acetato etílico-hexano de 0-30% para dar el compuesto del título como un sólido blanco (425 mg, 76%): p.f. 79-82 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -102,91; EIMS *m/z* 232.

Preparación 39: 5-Bromo-4-fluorobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol



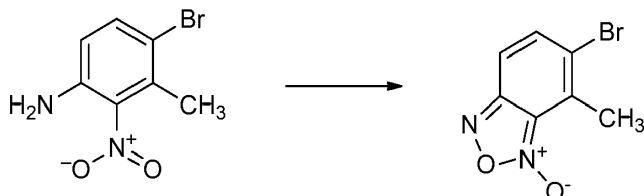
Se preparó el 5-bromo-4-fluorobenzo[c][1,2,5]tiadiazol como se describe en la Preparación 38 de 4-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina: $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (m, 1H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -111,82; EIMS m/z 232.

Preparación 40: 4-Bromo-3-metil-2-nitroanilina



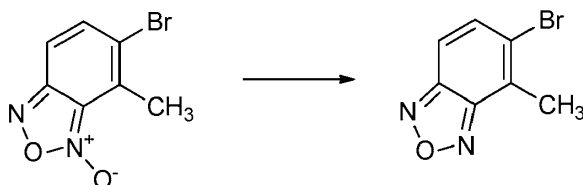
Se disolvió 3-metil-2-nitroanilina (6,2 g, 41 mmol) en 150 ml de ácido acético, fue agitado y tratado en porciones con N-bromosuccinimida (7,3 g, 41 mmol). Después de 1 h, la mezcla se vertió en 400 ml de agua con agitación. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó bien con agua y luego se recogió en 200 ml de acetato de etilo. Esta solución se lavó con 50 ml de agua, 50 ml de bicarbonato sódico saturado (NaHCO_3), 50 ml de NaCl saturado, fue secada (Na_2SO_4) y evaporada al vacío para dar el compuesto de título como un sólido de color naranja brillante (8,2 g, 87%): $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 - 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 - 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); EIMS m/z 230.

Preparación 41: 1-Óxido de 6-bromo-7-metilbenzo[c][1,2,5]oxadiazol



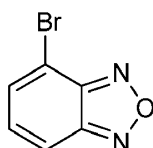
Se agitó 4-bromo-3-metil-2-nitroanilina (8,2 g, 36 mmol) en 150 ml de etanol, se trató con solución de hidróxido de potasio (4,4 g, 45% en peso, 36 mmol) para producir una solución naranja. Después de enfriar a 0-5°C, esta solución se trató gota a gota con una solución comercial de lejía (100 g, 5% en peso, 67 mmol) durante 30 min para producir una mezcla parduzca. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se revolvió durante 30 minutos más, se trató con 600 ml de agua y el producto sólido se recogió por filtración y se lavó bien con agua. El sólido húmedo fue tomado en 350 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua y se filtró para eliminar una pequeña cantidad de sólidos naranja. La fase orgánica se lavó con 75 ml de NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto de título que se llevó a la etapa de desoxigenación sin otra purificación (7 g, 85%): EIMS m/z 228.

Preparación 42: 5-Bromo-4-metilbenzo[c][1,2,5]oxadiazol



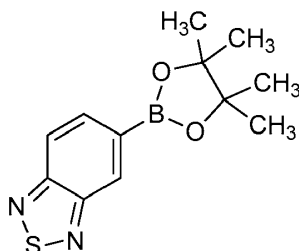
El 1-óxido del 6-bromo-7-metilbenzo[c][1,2,5]oxadiazol crudo (7,0 g, 31 mmol) del paso anterior fue mezclado en 100 ml de etanol, tratado con fosfito de trietilo (6,2 g, 37 mmol) y calentado a reflujo durante 20 h. Los volátiles fueron eliminados por evaporación rotativa, el residuo recogido en 100 ml de diclorometano y agitado con 50 ml de una solución de lejía al 5% durante 20 min. La fase orgánica se lavó con 20 ml de NaCl saturado, fue secada (Na_2SO_4) y evaporado. El material fue purificado por cromatografía flash con un gradiente 0-30% de acetato etílico-hexano para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (3,6 g, 55%): p.f. 80-83 °C; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,56 (d, J = 9,3, 1H), 7,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H). EIMS m/z 212.

Preparación 43: 4-Bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol



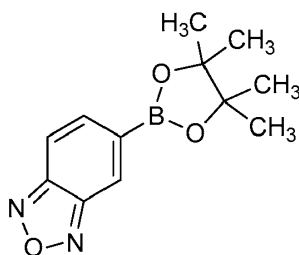
Se disolvió 2-bromo-6-fluoroanilina (7,3 g, 38,4 mmol) en diclorometano (180 mL), enfrió a 0-5°C y se trató con una solución del ácido 3-clorobenzoperoxoico (18,94 g, 77 mmol) en diclorometano (200 ml) durante aproximadamente 90 min. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar y agitar durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con más diclorometano y se agitó con una solución de 2% de Na₂SO₃, se secó con NaHCO₃ saturado y se evaporó. El residuo sólido fue mezclado con hexano (200 ml) y recogido por filtración, lavado con hexano y aspirado seco para dar 4,4 g del compuesto de nitroso como un sólido blanco. El GC-MS se parecía a la anilina inicial (*m/z* = 190/193) pero la anilina es un líquido. El compuesto crudo de nitroso se revolvió en DMSO seco (50 ml) para producir una mezcla verde palo. Se añadió azida sódica (2,498 g, 38,4 mmol) en porciones durante 30 min con refrigeración aplicada para mantener la temperatura inferior a 30°C. GCMS mostró la formación del oxadiazol (*m/z* = 198/200). La mezcla se revolvió durante la noche, se repartió entre acetato de etilo y agua para producir una fase orgánica clara y una fase acuosa casi clara. La fase orgánica fue lavada con agua, lavada con NaCl saturado, secada y evaporada para dar al compuesto del título como un sólido blanco (4,0 g, 50%): p.f. 106-108 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 9,0, 6,9 Hz, 1H).

Preparación 44: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol



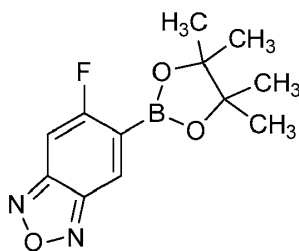
Se añadieron secuencialmente dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) (100 mg, 0,14 mmol, 0,03), acetato de potasio (1,4 g, 14 mmol), y bis(pinocol) éster de diboro (1,2 g, 4,7 mmol) a una solución agitada de 5-bromobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol (1,0 g, 4,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 mL) a 23°C. La mezcla de color marrón oscuro resultante se selló bajo nitrógeno, se calentó a 80°C y se revolvió durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con hexano (100 ml) y se lavaron con agua (1 x 200 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró por gravedad y se concentró por evaporación rotativa para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón (960 mg, 80% de rendimiento): IR (película delgada de KBr) 2977 (m), 2930 (w), 1607 (w), 1471 (m) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 1,40 (s, 12H).

Otro compuesto preparado por el método descrito en la preparación 44 fue:



5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (la pureza se estimó en un 60%).

Preparación 45: 5-Fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol

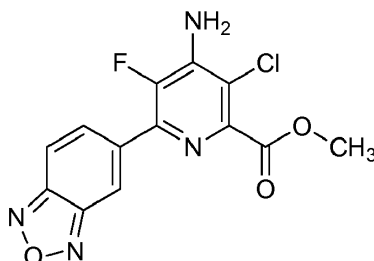


Se combinaron 5-bromo-6-fluorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (1,0 g, 4,61 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,376 g, 0,461 mmol), acetato de potasio (0,905 g, 9,22 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,229 g, 4,84 mmol) en 10 ml de dioxano seco, se purgó con una corriente de nitrógeno (N₂) durante 10 min y se calentó a 75°C. Después de 1 h la GC-MS mostró la conversión completa del bromuro en el boroato (*m/z* = 264). Después de 90 minutos de calentamiento total, la mezcla se enfrió, se agitó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó y evaporó para dar un aceite oscuro. Este material fue agitado con 10 ml de hexano durante 15 minutos, lo que provocó la

formación de un precipitado marrón. Este material fue retirado por filtración y el filtrado fue evacuado para dar 1,6 g del boronato como un aceite marrón de un 80% de pureza estimada: ^1HMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 0,7$ Hz, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,40 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -97,20.

Ejemplos de Síntesis de los Compuestos de Fórmula (I)

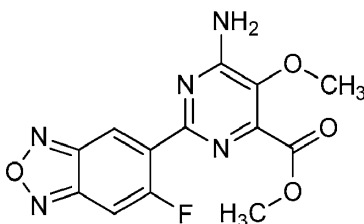
- 5 Ejemplo 1: 4-Amino-6-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (Compuesto 1)



10 Se añadieron secuencialmente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (110 mg, 0,16 mmol) y carbonato sódico (210 mg, 2,0 mmol) a una mezcla agitada de ~60% de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5] oxadiazol (900 mg, 2,2 mmol) y 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropicolinato de metilo (480 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla 1:1 de agua:acetonitrilo (6,8 ml) a 23°C. La mezcla marrón resultante se calentó a 85°C y se revolvió durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotativa. El residuo fue purificado por cromatografía de columna de fase inversa (gradiente de 5% de acetonitrilo a 100% de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título como un polvo parduzco (370 mg, 57% de rendimiento).

15 El método de preparación utilizado en este ejemplo se conoce en la Tabla 2 como "Acoplamiento 1."

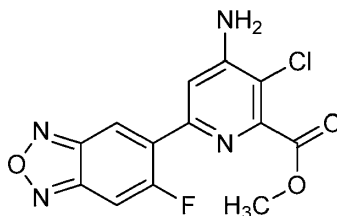
Ejemplo 2: 6-Amino-2-(6-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo (Compuesto 10)



20 Se combinaron 6-amino-2-cloro-5-metoxipirurimidina-4-carboxilato de metilo (400 mg, 1,838 mmol), 5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol (789 mg, 2,390 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (129 mg, 0,184 mmol), y fluoruro de cesio (558 mg, 3,68 mmol) en 4 ml de acetonitrilo (ACN):agua 1:1 y se calentaron a 115°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción enfriada se dividió entre el acetato de etilo y el agua. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó y evaporó. El producto fue purificado por cromatografía flash (SiO_2 , eluyendo con 5-30% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 39%).

25 El método de preparación utilizado en este ejemplo se conoce en la Tabla 2 como "Acoplamiento 2."

Ejemplo 3: 4-Amino-3-cloro-6-(6-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)picolinato de metilo (Compuesto 4)

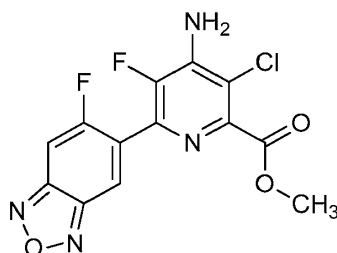


30 Se disolvió 5-bromo-6-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (300 mg, 1,383 mmol) en 7 ml de DMF seco y la solución se purgó con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (97 mg, 97 mg, 0,138 mmol), yoduro de cobre (I) (26,3 mg, 0,138 mmol) y 4-acetamido-3-cloro-6-(trimetilestanoil)picolinato de metilo (541 mg, 1,383 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó y evaporó. El residuo fue purificado por cromatografía flash (SiO_2 , eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar la amida intermedia como un sólido blanco (220 mg, 44%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ - 9,05 (d, $J = 2,3$ Hz, RMN 1H), 8,43

(dd, $J = 6,8, 0,6$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,7, 0,6$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -105,80. La amida se disolvió en metanol (20 ml), se trató con cloruro de acetilo (2 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. El pH se ajustó a 7 con NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 41,5%).

El método de preparación utilizado en este ejemplo se conoce en la Tabla 2 como "Acoplamiento 3."

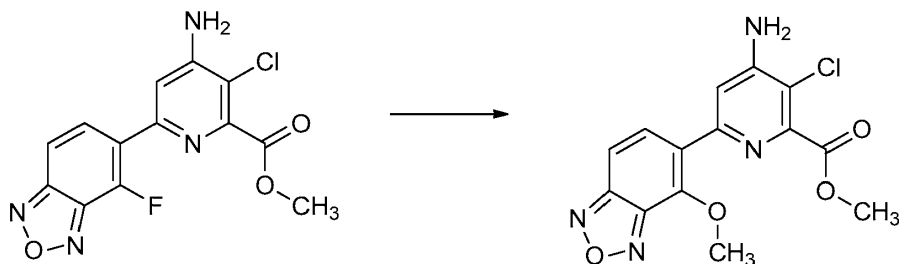
Ejemplo 4: 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(6-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)picolinato de metilo (Compuesto 3)



Se combinaron 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(trimetilestannil)picolinato de metilo (320 mg, 0,86 mmol) y 5-bromo-6-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (170 mg, 0,78 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida seca, se purgó con una corriente de nitrógeno durante 15 min. Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (55 mg, 0,078 mmol) y yoduro cuproso (15 mg, 0,078 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla se agitó con 20 ml de acetato de etilo, 10 ml de NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y el residuo se sometió a cromatografía en sílice con un gradiente de 5-30% de acetato de etilo-hexano para dar 50 mg del compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 19%); p.f. 180-182°C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (dd, $J = 6,2, 0,5$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,7, 0,5$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,00 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -105,64, -105,72, -137,68, -137,76; ESIMS m/z 341 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 339 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

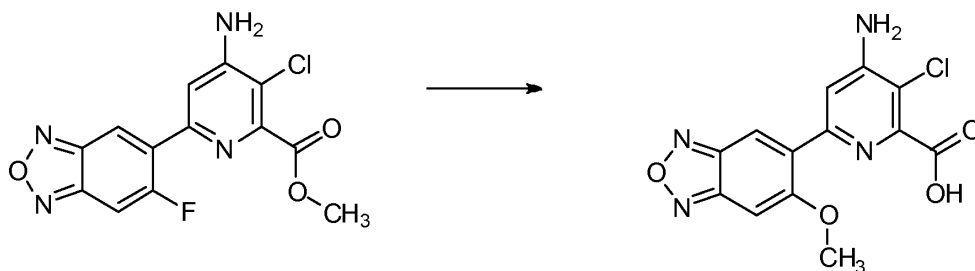
El método de preparación utilizado en este ejemplo se conoce en la Tabla 2 como "Acoplamiento 4."

Ejemplo 5: 4-Amino-3-cloro-6-(4-metoxibenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)picolinato de metilo (Compuesto 9)



Se disolvió 4-amino-3-cloro-6-(4-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)picolinato de metilo (70 mg, 0,21 mmol) en 2 ml de metanol seco, se trató con 0,20 ml de solución de metóxido sódico al 30% en metanol y se agitó durante 90 min a 20°C. El exceso de metóxido de sodio fue neutralizado por la adición de ácido acético y los volátiles fueron retirados por evaporación rotativa. El residuo fue retirado con 10 ml de acetato de etilo, lavado con 2 ml de NaHCO_3 saturado, 2 ml de NaCl saturado, secado (Na_2SO_4) y evaporado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (51 mg, 72%); p.f. 142-144 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 4,00 (s, 3H); ESIMS m/z 335 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 333 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

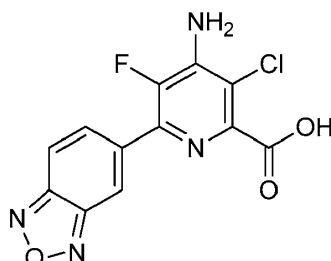
Ejemplo 6: Ácido 4-amino-3-cloro-6-(6-metoxibenzo[c][1,2,5] oxadiazol-5-il)picolínico (Compuesto 5)



Se disolvió 4-amino-3-cloro-6-(6-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)picolinato (280 mg, 0,87 mmol) en 30 ml de metanol seco, se trató con hidróxido sódico (3,0 ml, 2 M, 6,0 mmol) y se agitó a 20°C durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se disolvió en 30 ml de agua y el pH se ajustó a 2,5 mediante la adición de HCl 1 M. El precipitado se recogió por filtración lavada con agua y se secó al vacío a 80°C para dar 250 mg del producto impuro.

Este material fue tratado con una solución de metóxido sódico preparado a partir de sodio (120 mg, 5,2 mmol) en 10 ml de metanol seco y calentado a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, los volátiles fueron eliminados por evaporación rotativa, el ácido sólido se aisló como antes y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg, 90%). p.f. 178-180°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,95 (s, 3H); ESIMS *m/z* 321 ([M+H]⁺), 319 ([M-H]⁻).

Ejemplo 7: Ácido 4-amino-6-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-3-cloro-5-fluoropicolínico (Compuesto 2)



Se añadió una solución 2 M de hidróxido sódico acuoso (620 microlitros (μL), 1,2 mmol) a una suspensión agitada de 4-amino-6-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (200 mg, 0,62 mmol) en metanol (1,3 ml) a 23°C. La mezcla heterogénea de color marrón claro se agitó a 23°C durante 72 h. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH-4 mediante la adición a gotas de ácido clorhídrico concentrado y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo se diluyó en agua y se filtró al vacío para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 63% de rendimiento).

El método de preparación utilizado en este ejemplo se conoce en la Tabla 2 como "Hidrólisis."

Tabla 2. Número compuesto, estructura, preparación y apariencia

Compuesto No.	Estructura	Aspecto	Preparado como se describe en el ejemplo:	Pre-Cursor(es)
1		Polvo parduzco	Acoplamiento 1	Título B; 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol
2		Polvo marrón claro	Hidrólisis	Compuesto 1
3		Sólido blanco	Acoplamiento 4	Título J; 5-bromo-6-fluorobenzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol
4		Sólido blanco	Acoplamiento 3	Título K; 5-bromo-6-fluorobenzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol

Compuesto No.	Estructura	Aspecto	Preparado como se describe en el ejemplo:	Pre-Cursor(es)
5		Sólido blanco	6	Como se describe
6		Sólido blanco	Acoplamiento 3	Título K; 5-bromo-4-fluorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol
7		Sólido blanco	Hidrólisis	Compuesto 4
8		Sólido blanco	Acoplamiento 3	Título K; 5-bromo-6-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol
9		Sólido blanco	5	Como se describe
10		Sólido parduzco	Acoplamiento 2	Título C; 5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol
11		Polvo parduzco	Acoplamiento 1	Título B; 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol

Compuesto No.	Estructura	Aspecto	Preparado como se describe en el ejemplo:	Pre-Cursor(es)
12		Polvo blanquecino	Hidrólisis	Compuesto 11
13		Sólido blanco	Acoplamiento 3	Título K; 5-bromo-6-fluorobenzo[c][1,2,5]tiadiazol
14		Sólido parduzco	Acoplamiento 3	Título K; 5-bromo-4-fluorobenzo[c][1,2,5]tiadiazol
15		Sólido parduzco	Acoplamiento 3	Título K; 4-bromo-7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol
16		Amarillo Sólido	Acoplamiento 3	Título K; 4-Bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol
17		Sólido blanco	Acoplamiento 3	Título K; 5-Bromo-4-metilbenzo[c][1,2,5]oxadiazol
18		Sólido blanco	Acoplamiento 3	Título K; 5-bromo-4-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol

Compuesto No.	Estructura	Aspecto	Preparado como se describe en el ejemplo:	Pre-Cursor(es)
19		Sólido blanco	Acoplamiento 2	Título H; 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol
20		Sólido blanco	Acoplamiento 2	Título A; 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol
21		Sólido blanco	Acoplamiento 2	Título C; 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol

Tabla 3. Datos analíticos de los compuestos en la Tabla 1

Compuesto No.	MP (°C)	¹ H RMN
1	180-182	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (s ancho, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 10, 1 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 10, 1 Hz, 1H), 5,02 (s ancho, 2H), 4,01 (s, 3H)
2	192-197 (dic)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 6,86 (s ancho, 2H)
3	180-182	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (dd, <i>J</i> = 6,2, 0,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).
4	199-201	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,47 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 10,0, 0,5 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).
5	198-199	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).
6	175-177	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (dd, <i>J</i> = 9,4, 6,6 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).
7	177-178	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,75 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H).
8	224-226	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).
9	142-144	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).
10	183-185	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (dd, <i>J</i> = 6,7, 0,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,3, 0,7 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).
11	196-198	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s ancho, 1H), 8,28 (dt, <i>J</i> = 9,5, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 9,5, 1 Hz, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 4,02 (s, 3H).
13	218-220	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,61 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).
14		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (dd, <i>J</i> = 9,3, 7,3 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Compuesto No.	MP (°C)	¹ H RMN
15		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).
16	157-160	¹ H DE RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).
17	182-185	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (dd, <i>J</i> = 9,3, 0,4 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).
18		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).
19	199-201	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,29 (t, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).
20	190-191	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (t, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).
21	178-180	¹ H DE RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (t, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 9,5, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Tabla 4: Tabla de conversión de clasificación de control porcentual

Clasificación	% control
A	95-100
B	85-94
C	75-84
D	60-74
E	45-59
F	30-44
G	0-29

Ejemplo A. Evaluación de la actividad herbicida después del brote

- 5 Prueba I después del brote: Las especies de prueba de semillas se obtuvieron de proveedores comerciales y se plantaron en una maceta de 5" (12,7 cm) redonda que contenía una mezcla de medios sin sustrato (Metro-Mix 360®, Sun Gro Horticulture). Los tratamientos para después del brote se plantaron 8-12 días (d) antes de la aplicación y se cultivaron en un invernadero equipado con fuentes de luz suplementarias para proporcionar un fotoperiodo de 16 horas (h) a 24-29°C. Todas las macetas estaban provistas de regadío superficial.
- 10 Aproximadamente 10 miligramos (mg) de cada compuesto se disolvieron en 1,3 ml de acetona-DMSO (97:3, v/v) y se diluyeron con 4,1 ml de concentrado de aceite de cultivo de agua e isopropanol (78:20:2, v/v/v) que contenía 0,02% de Tritón X-155. Los tratamientos se diluyeron en serie con el disolvente de la formulación anterior para proporcionar 1,85, 0,926, 0,462 y 0,231 mg/ml del compuesto de ensayo suministrado en 2,7 ml/maceta (aproximadamente equivalente a 4,0, 2,0, 1,0 y 0,5 kg/ha, respectivamente).
- 15 Los compuestos formulados se aplicaron utilizando un pulverizador de aire comprimido DeVilbiss® a 2-4 libras por pulgada cuadrada (psi) (0,014-0,028 MPa). Después del tratamiento, las macetas fueron devueltas al invernadero durante la duración del experimento. Todas las macetas fueron sub-irrigadas según se necesitaba proporcionar las condiciones óptimas del cultivo. Todas las macetas fueron fertilizadas una vez por semana por subirrigación con fertilizante Peters Peat-Lite Special® (20-10-20).
- 20 Las clasificaciones de fitotoxicidad se obtuvieron 10 días después de las aplicaciones después del brote del tratamiento. Todas las evaluaciones se realizaron visualmente en una escala de 0 a 100, donde 0 representa que no hay ninguna actividad y 100 representa la muerte completa de la planta. Se realizaron evaluaciones visuales de lesiones vegetales basadas en la reducción del crecimiento, la decoloración, la deformidad de las hojas y la necrosis.
- 25 Algunos de los compuestos probados, las tasas de aplicación empleadas, las especies vegetales probadas y los resultados se indican en la Tabla 5.

Tabla 5. Prueba después del brote I. Actividad Herbicida en las principales especies de hierbas y cultivos de hoja ancha

Número de compuesto	Tasa de aplicación (kg ai/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 10 días después de la aplicación				
		AVEFA	ECHCG	HELAN	IPOHE	SETFA
6	4	G	G	G	G	G
10	4	C	C	C	C	C

En la Tabla 5 se utilizan las siguientes abreviaturas:

AVEFA: avena silvestre (*Avena fatua*)

ECHCG: pasto dentado (*Echinochloa crus-galli*)

HELAN: girasol común (*Helianthus annuus*)

IPOHE: trompillo (*Ipomoea hederecea*)

SETFA: cola de zorro gigante (*Setaria faberi*)

g ai/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea

Ejemplo B. Evaluación de la actividad herbicida después del brote

- 5 Prueba después del brote II: Se plantaron semillas o simientes de las especies de plantas de prueba deseadas en mezcla de plantación Sun Gro Metro-Mix® 360, que normalmente tiene un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente el 30 por ciento, en macetas de plástico con una superficie de 64 centímetros cuadrados. Cuando fue necesario garantizar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas fueron cultivadas durante 7-21 d en un invernadero con un fotoperiodo aproximado de 15 h mantenido a aprox. 23-29°C durante el día y 22-28°C durante la noche. Los nutrientes y el agua se añadieron de forma regular y se proporcionó una iluminación suplementaria con lámparas de halógenos metálicos superiores de 1000 vatios si fue necesario. Las plantas fueron empleadas para el análisis de las pruebas cuando llegaron a la etapa de la primera o la segunda hoja verdadera.

- 15 Una cantidad ponderada, determinada por la tasa más alta a probar, de cada compuesto de ensayo se colocó en un vial de vidrio de 25 ml y se disolvió en 4 ml de una mezcla de acetona de 97:3 v/v y DMSO para obtener soluciones madre concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, entonces la mezcla se calentaba y/o sonicaba. Las soluciones madre concentradas obtenidas se diluyeron con 20 ml de una mezcla acuosa con acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton® X-155 en una proporción de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener soluciones de pulverización con las tasas de aplicación más altas. Se obtuvieron otras tasas de aplicación por la dilución en serie de 12 ml de la solución a alta velocidad en una solución con 2 ml de una mezcla de acetona y DMSO al 97:3 v/v y 10 ml de una mezcla acuosa con acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton X®-155 en una relación 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de las tasas altas. Los requisitos de los compuestos se basaron en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 litros por hectárea (L/ha). Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador de orugas Mandel superior equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados (m²) a una altura de pulverización de 18 pulgadas (43 cm) por encima de la altura media del dosel de la planta. Las plantas de control se rociaron de la misma manera con el control del disolvente.

- 30 Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero como se describe anteriormente y se regaron por sub-irrigación para evitar el lavado de los compuestos de ensayo. Después de 14 d, la condición de las plantas de ensayo en comparación con la de las plantas no tratadas se determinó visualmente y se anotó en una escala de 0 a 100 por ciento donde 0 no corresponde a ninguna lesión y 100 corresponde a la muerte completa. Algunos de los compuestos probados, las tasas de aplicación empleadas, las especies vegetales probadas y los resultados se dan en las Tablas 6 y 7.

35

Tabla 6. Prueba después del brote II. Actividad herbicida en las principales especies de hierbas y cultivos de hoja ancha

C. No.	Tasa de aplicación (g ai/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		ABUTH	AMARE	BRSNN	CHEAL	EPHHL	HELAN
1	35	B	C	D	A	D	B
	70	B	C	D	A	D	A
	140	A	A	D	A	D	A
2	35	C	A	D	A	D	B
	70	C	A	C	A	D	B
	140	B	A	C	A	D	A
3	35	E	A	B	B	E	B
	70	G	A	B	B	E	B
	140	G	A	A	B	D	A
4	35	B	A	B	B	A	B
	70	A	A	A	A	A	B
	140	A	A	A	A	A	B
5	35	G	n/a	G	G	G	G
	70	G	n/a	G	G	G	G
	140	G	n/a	G	G	G	G
8	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	F	G	G	G
9	35	G	E	G	D	G	G
	70	G	D	G	D	G	G
	140	G	D	G	C	G	G
10	35	G	n/a	D	G	E	G
	70	G	n/a	C	G	D	G
	140	G	n/a	C	G	C	G
11	35	B	A	D	B	A	B
	70	A	A	C	A	A	B
	140	A	A	C	A	A	A
	280	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
12	35	B	A	C	B	A	A
	70	B	A	C	A	A	A
	140	B	A	C	A	A	A
	280	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
13	35	C	A	A	B	A	F
	70	B	A	A	A	A	D
	140	B	A	A	A	A	C
14	35	G	F	G	E	D	G
	70	G	F	G	D	B	G
	140	G	E	G	C	A	F
16	35	G	B	F	D	G	G
	70	G	A	E	C	G	F
	140	G	A	D	B	G	D

C. No.	Tasa de aplicación (g ai/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		ABUTH	AMARE	BRSNN	CHEAL	EPHHL	HELAN
17	35	G	A	D	B	G	G
	70	E	A	C	A	G	E
	140	D	A	B	A	G	D
18	35	G	A	D	C	G	G
	70	G	A	C	B	G	F
	140	G	A	C	A	F	D
19	35	G	C	D	B	G	A
	70	F	A	C	B	G	A
	140	D	A	B	A	G	A
20	35	D	D	C	A	C	C
	70	C	B	C	A	B	B
	140	C	B	B	A	B	F
21	35	G	G	C	E	D	D
	70	F	G	B	D	C	C
	140	F	G	B	B	C	B

En la Tabla 6 se utilizan las siguientes abreviaturas:

ABUTH: hoja de terciopelo (*Abutilon theophrasti*)

AMARE: abredujo (*Amaranthus retroflexus*)

BRSNN: colza, canola (*Brassica napus*)

CHEAL: quinoa (*Chenopodium album*)

EPHHL: tasi de la golondrina (*Euphorbia heterophylla*)

HELAN: girasol (*Heliantus annuus*)

g ai/ha: gramos ingrediente activo por hectárea

Tabla 7. Prueba después del brote II. Actividad Herbicida en las principales especies de hierbas y cultivos de hoja ancha

Comp. No.	Tasa de aplicación (g ai/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		CYPES	ECHCG	SETFA	ORYSA	TRZAS	ZEAMX
1	35	G	C	n/a	G	E	D
	70	G	C	n/a	G	E	D
	140	A	n/a	n/a	G	D	D
2	35	G	D	n/a	G	D	D
	70	G	C	n/a	G	D	D
	140	G	C	n/a	G	D	D
3	35	D	A	E	G	E	D
	70	A	A	E	G	E	D
	140	A	C	E	G	D	C
4	35	A	B	D	G	D	B
	70	A	A	D	G	C	B
	140	A	B	D	F	C	B
5	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G

Comp. No.	Tasa de aplicación (g ai/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		CYPES	ECHCG	SETFA	ORYSA	TRZAS	ZEAMX
8	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
9	35	G	G	G	G	G	n/a
	70	G	G	G	G	G	n/a
	140	G	G	G	G	G	n/a
10	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
11	35	A	B	E	G	G	D
	70	A	A	B	G	G	D
	140	A	A	B	G	G	C
12	35	G	C	G	G	G	D
	70	G	C	G	G	G	D
	140	G	B	C	G	G	C
13	35	G	C	D	G	G	D
	70	G	B	D	F	G	C
	140	F	B	B	F	G	B
14	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
16	35	G	G	G	G	G	n/a
	70	G	G	G	G	G	n/a
	140	G	G	G	G	G	n/a
17	35	D	G	G	G	G	G
	70	D	G	G	G	G	G
	140	C	G	G	G	F	G
18	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	F	F	G	G	G	G
19	140	G	G	F	G	D	D
20	140	C	B	D	D	E	G
21	140	D	B	G	D	G	G

En el Tabla 7 se utilizan las siguientes abreviaturas:

ECHCG: pasto dentado (*Echinochloa crus-galli*)

CYPES: juncia avellanada (*Cyperus esculentus*)

ORYSA: arroz (*Oryza sativa*)

SETFA: cola de zorro gigante (*Setaria faberi*)

TRZAS: trigo harinero (*Triticum aestivum*)

ZEAMX: maíz (*Zea mays*)

g ai/ha: gramos ingrediente activo por hectárea

Ejemplo C. Evaluación de la actividad herbicida después del brote en arroz sembrado directamente

Las semillas o simientes de las especies de plantas de ensayo deseadas se plantaron en una matriz de sustrato preparada mezclando un sustrato limoso (43 por ciento de limo, 19 por ciento de arcilla y 38 por ciento de arena, con un pH de aproximadamente 8,1 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente 1,5 por ciento) y arena de río en una proporción de 80 a 20. La matriz del sustrato estaba contenida en macetas de plástico con una superficie de 139,7 centímetros cuadrados (cm²). Cuando era necesario garantizar una buena germinación y plantas sanas, se aplicaba un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas fueron cultivadas durante 10-17 d en un invernadero con un fotoperiodo aproximado de 14 horas mantenido a aprox. 29°C durante el día y 26°C durante la noche. Los nutrientes y el agua se añadieron de forma regular y la iluminación suplementaria se proporcionó con lámparas de halogenuros metálicos superiores de 1000 vatios en caso de necesidad. Las plantas fueron empleadas para analizar las pruebas cuando llegaron a la etapa de la segunda o tercera hoja verdadera.

Una cantidad ponderada, determinada por la tasa más alta a probar, de cada compuesto de ensayo se colocó en viales de vidrio de 25 ml y se disolvió en un volumen de 97:3 v/v de acetona-DMSO para obtener soluciones madre 12X. Si el compuesto de ensayo no se disuelve fácilmente, la mezcla se calentó y/o sonicó. Las soluciones madre concentradas se añadieron a las soluciones de pulverización para que las concentraciones finales de acetona y DMSO fueran del 16,2% y 0,5%, respectivamente. Las soluciones de pulverización se diluyeron a las concentraciones finales apropiadas con la adición de 10 ml de una mezcla acuosa de 1,5% (v/v) de concentrado de aceite agrícola Agri-dex. Las soluciones finales de pulverización contenían un concentrado de aceite de cultivo Agri-dex del 1,25% (v/v). Los requisitos de los compuestos se basaban en un volumen de aplicación de 12 ml y una tasa de 187 L/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador de oruga Mandel superior equipado con boquillas 8002E calibradas para entregar 187 L/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados (m²) a una altura de pulverización de 18 pulgadas (43 cm) por encima de la altura media de la planta. Las plantas de control se rociaron de la misma manera con el control de disolvente.

Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se regaron mediante sub-irrigación para evitar el lavado de los compuestos de ensayo. Después de 20-22 días, la condición de las plantas de ensayo, en comparación con la de las plantas no tratadas, se determinó visualmente y se anotó en una escala de 0 a 100 por ciento donde 0 corresponde a ninguna lesión y 100 corresponde a la muerte completa.

Aplicando el análisis probit estandarizado como lo describe J. Berkson en Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) y por D. Finney en "Probit Analysis", Cambridge University Press (1952), los datos anteriores se pueden utilizar para calcular los valores GR₂₀, GR₅₀, GR₈₀ y GR₉₀, que se definen como factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis efectiva de herbicida necesaria para matar o controlar el 20 por ciento, 50 por ciento, 80 por ciento o 90 por ciento, respectivamente, de una planta objetivo.

Algunas de las tasas y proporciones de aplicación empleadas, las especies vegetales analizadas y los resultados se indican en el Tabla 8. En el Tabla 8 se utilizan las siguientes abreviaturas:

AESSE: morivivi bobo, *Aeschynomene sensitiva*

BRAPP: pasto bandera, *Brachiaria platyphylla*

CYPDI: juncia real, *Cyperus difformis*

CYPES: juncia avellanada, *Cyperus esculentus*

CYPIR: arroz plano, *Cyperus iria*

DIGSA: pata de gallina, *Digitaria sanguinalis*

ECHCG: pasto dentado, *Echinochloa crus-galli*

ECHCO: jungla, *Echinochloa colonum*

LEFCH: trigillo, *Leptochloa chinensis*

SCPJU: tefuiltriona, *Scirpus juncoides*

SEBEX : cáñamo sesbania, *Sesbania exaltata*

ORYSK : *Oryza sativa*

ORYSJ: *Oryza sativa*

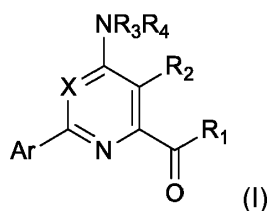
g ai/ha : gramo ingrediente activo por hectárea

Tabla 8. Actividad de Compuestos Herbicidal en Arroz Sembrado Directamente

Comp. No.	Tasa de aplicación (g/ai/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la solicitud											
		BRAPP	CYPDI	CYPES	CYPIR	DIGSA	ECHCG	ECHCO	LEFCH	ORYSJ	ORYSK	SCPJU	SEBEX
11	17,5	G	A	D	G	E	E	E	G	G	G	A	C
	35	G	A	G	E	E	C	D	G	G	G	A	A
	70	E	A	E	F	D	B	C	G	G	G	A	A
	GR20	--	--	--	--	--	--	--	--	>70	>70	--	--
	GR50	>70	6	>70	78	11	6	15	114	--	--	4	4
	GR80	>70	11	>70	212	628	37	107	186	--	--	9	11
	GR90	>70	16	>70	357	5310	98	300	239	--	--	14	19

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



donde

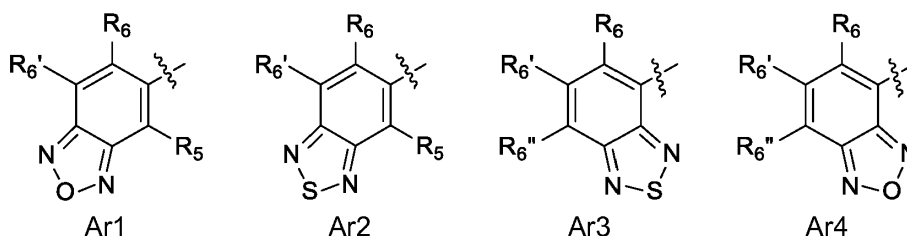
- 5 X es N o CY, donde Y es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃ o haloalquiltio C₁-C₃;

R¹ es OR^{1'} o NR^{1''}R^{1'''}, donde R^{1'} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, o arilalquilo C₇-C₁₀, y R^{1''} y R^{1'''} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, o alquinilo C₃-C₁₂;

- 10 R² es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, haloalquilamino C₂-C₄, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₃, haloalquilcarbonilo C₁-C₃, ciano, o u grupo de fórmula -CR¹⁷=CR¹⁸-SiR¹⁹R²⁰R²¹, donde R¹⁷ es hidrógeno, F, o Cl; R¹⁸ es hidrógeno, F, Cl, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄; y R¹⁹, R²⁰, y R²¹ son independientemente alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenilo sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, u OH;

- 15 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₃, haloalquilcarbonilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilcarbamillo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, trialquilsililo C₁-C₆, dialquiltiosfonilo C₁-C₆, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con N es un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan =CR^{3'}(R^{4'}), donde R^{3'} y R^{4'} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilamino C₁-C₆, o, R^{3'} y R^{4'} tomados conjuntamente con =C representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros;

- 20 Ar es uno de los grupos de Ar₁ a Ar₄:



R⁵, si es aplicable al grupo Ar, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₄, o haloalquilamino C₂-C₄;

- 25 R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₄ o haloaminoalquilo C₂-C₄;

R^{6'} es hidrógeno o halógeno;

R^{6''}, si es aplicable al grupo Ar, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciclopropilo, halociclopropilo, C₂-C₄ alquenilo, C₂-C₄ haloalquenilo, alquinilo C₂-C₄, C₁-C₃ alcoxi, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₄ o haloaminoalquilo C₂-C₄, CN, o NO₂;

- 30 o un óxido N o una sal agrícolamente aceptable de la misma.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, formilo, alquilbonilo C₁-C₃, haloalquilcarbonilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilcarbamillo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, trialquilsililo C₁-C₆, dialquiltiosfonilo C₁-C₆, o R³ y R⁴ tomados junto con N es un anillo saturado de 5 o 6 miembros, o R³ y R⁴ tomados juntos representan "CR^{3'}(R^{4'})", en el que R^{3'} y R^{4'} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilamino C₁-C₆, o, R^{3'} y R^{4'} tomados junto con =C representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros; y

donde R⁵, si procede al grupo Ar, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₄, o haloalquilamino C₂-C₄.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es OR^{1'}, en el que R^{1'} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, o arilalquilo C₇-C₁₀.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R⁵ si es aplicable al grupo Ar, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, o haloalquiltio C₁-C₃.
- 5 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R² es halógeno, alqueno C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, o alcoxi C₁-C₄, preferiblemente donde R² es Cl, metoxi, vinilo o 1-propenilo.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ y R⁴ son hidrógeno.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X es N, CH o CF.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que Ar es Ar₁ o Ar₂, y opcionalmente en el que R⁵ es hidrógeno o F.
- 10 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁶ es hidrógeno o F y/o R^{6'} es hidrógeno o F.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 9, donde Ar es Ar₃ o Ar₄ y R^{6''} es hidrógeno o halógeno.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que:
R² es halógeno, alqueno C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, o alcoxi C₁-C₄;
15 R³ y R⁴ son hidrógeno;
X es N, CH o CF;
Ar es Ar₁ o Ar₂;
R⁵ es hidrógeno o F; y
R⁶ es hidrógeno.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que:
R² es cloro o metoxi;
R³ y R⁴ son hidrógeno; y
X es N, CH o CF.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que:
25 R² es vinilo o 1-propenilo;
R³ y R⁴ son hidrógeno; y
X es N, CH o CF.
14. Una composición herbicida que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable, opcionalmente otro compuesto herbicida y, opcionalmente, un protector.
- 30 15. Un método para controlar la vegetación indeseable que comprende aplicar una cantidad heredicidamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o la composición de la reivindicación 14.