



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 917**

51 Int. Cl.:
C07D 213/79 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04749733 .4**
96 Fecha de presentación : **02.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1608624**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **6-alquil o alquenil-4-aminopicolinatos y su uso como herbicidas.**

30 Prioridad: **02.04.2003 US 459892 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73 Titular/es: **DOW AGROSCIENCES L.L.C.**
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268, US

72 Inventor/es: **Balko, Terry, William;**
Buyse, Ann, Marie;
Fields, Stephen, Craig;
Irvine, Nicholas, Martin;
Lo, William, Chi-Leug;
Lowe, Christian, Thomas;
Richburg, John, Sanders III y
Schmitzer, Paul, Richard

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 917 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).

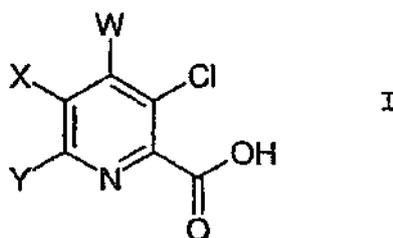
DESCRIPCION

Esta invención se refiere a diversos nuevos 6-alquil- o alqueniil-4-aminopicolinatos y sus derivados y al uso de estos compuestos como herbicidas.

En la técnica se ha descrito una serie de ácidos picolínicos y sus propiedades pesticidas. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. 3.285.925 describe derivados de ácido 4-amino-3,5,6-tricloropicolínico y su uso como agentes de control de crecimiento y como herbicidas. La Patente de EE.UU. 3.325.272 describe derivados de ácido 4-amino-3,5-dicloro-picolínico y su uso para el control de crecimiento de plantas. La Patente de EE.UU. 3.317.549 describe derivados de ácido 3,6-dicloropicolínico y su uso como agentes de control de crecimiento de plantas. La Patente de EE.UU. 3.334.108 describe derivados ditio-picolínicos clorados y su uso como parasiticidas. La Patente de EE.UU. 3.234.229 describe 4-amino-policloro-2-triclorometilpiridinas y su uso como herbicidas. La Patente de EE.UU. 3.755.338 describe 4-amino-3,5-dicloro-6-bromo-picolinatos como fungicidas. La Patente de Bélgica 788 756 describe ácidos 6-alquil-4-amino-3,5-dihalopicolínicos como herbicidas. En *Applied and Environmental Microbiology*, Vol. 59, No. 7, Julio 1993, pp. 2251-2256, se identifica al ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico como un producto de la degradación anaeróbica del ácido 4-amino-3,5,6-tricloro-picolínico, el herbicida disponible comercialmente como picloram. La Patente de EE.UU. 6.297.197 B1 describe determinados 4-aminopicolinatos y su uso como herbicidas. La Patente de EE.UU. 5.783.522 describe determinados ácidos 6-fenil picolínicos y su uso como herbicidas, desecantes y agentes exfoliantes. El documento WO 9821199 describe 6-pirazolilpiridinas y su uso como herbicidas. La Patente de EE.UU. 5.958.837 describe la síntesis de ácidos 6-arilpicolínicos y su uso como herbicidas, desecantes y agentes exfoliantes. La Patente de EE.UU. 6.077.650 describe el uso de ácidos 6-fenilpicolínicos como agentes decolorantes fotográficos, y la Patente Europea EP 0 972 765 A1 describe la síntesis de 2-, 3- ó 4-arilpiridinas.

Ahora se ha descubierto que determinados ácidos 6-alquil- o alqueniil-4-amino-picolínico y sus derivados son potentes herbicidas con un amplio espectro de control de malas hierbas en plantas boscosas, césped y juncos, así como en plantas de hoja ancha, y con una excelente selectividad de cultivo. Los compuestos además muestran excelentes perfiles toxicológicos o medioambientales.

La invención incluye compuestos de Fórmula I:



en la que

X representa F;

Y representa alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con tioalcoxi C₁-C₄, o alqueniilo C₂-C₃; y

W representa -NO₂, -N₃, -NR₁R₂, -N=CR₃R₄ o -NHN=CR₃R₄

en la que

R₁ y R₂ representan de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₃-C₆, alquiniilo C₃-C₆, arilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆, alquilcarbamililo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, trialquilsililo C₁-C₆ o dialquilo C₁-C₆-fosfonilo o R₁ y R₂ considerados junto con N representan un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que puede contener heteroátomos de O, S ó N adicionales; y

R₃ y R₄ representan de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₃-C₆, alquiniilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo o R₃ y R₄ considerados junto con =C representan un anillo de 5 ó 6 miembros saturado; y

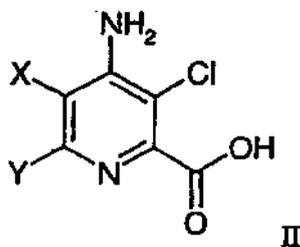
derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico o el grupo 4-amino.

Se prefieren de forma independiente los compuestos de Fórmula I en los que Y representa CH₃ o CH₂CH₃, y en los que W representa NR₁R₂ y R₁ y R₂ representan H o alquilo C₁-C₆.

La invención incluye composiciones herbicidas que comprenden una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de Fórmula I y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico, mezclados con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable. La invención también incluye un método de uso de los compuestos y

composiciones de la presente invención para matar o controlar la vegetación no deseada a través de la aplicación de una cantidad herbicida de un compuesto a la vegetación o a la localización de la vegetación, así como al suelo antes de la aparición de la vegetación.

Los compuestos herbicidas de la presente invención son derivados de ácidos 4-aminopicolínicos de Fórmula II:



5

Estos compuestos se caracterizan por poseer Cl en la posición 3; por poseer hidrógeno o flúor en la posición 5; y por poseer sustituyentes alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con tioalcoxi C₁-C₄, o alqueno C₂-C₃ en la posición 6 siendo preferidos metilo y etilo.

El grupo amino de la posición 4 puede estar sustituido o no con uno más sustituyentes alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ ó amino. El grupo amino puede derivatizarse a una amida, un carbamato, una urea, una sulfonamida, una siliamina, una fosforamida, una imina o una hidrazona. Dichos derivados son capaces de transformarse en la amina. Se prefiere un grupo amino no sustituido o uno sustituido con dos sustituyentes alquilo.

Se cree que los ácidos carboxílicos de Fórmula I son compuestos que realmente matan o controlan la vegetación no deseada, y normalmente son preferidos. Los análogos de estos compuestos en los que el grupo ácido del ácido picolínico es derivatizado para formar un sustituyente relacionado que puede transformarse en las plantas o en el medio ambiente en el grupo ácido poseen esencialmente el mismo efecto herbicida y entran dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, un "derivado agrícola aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad de ácido carboxílico de la posición 2, se define como cualquier sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acilcianuro, acilhaluro, tioéster, tionoéster, ditioléster, nitrilo o cualquier otro derivado ácido bien conocido en la técnica que (a) no afecte sustancialmente a la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 6-alquil- o alquenoil-4-aminopicolínico, y (b) sea o pueda ser hidrolizado, oxidado o metabolizado en plantas o en el suelo para dar lugar a ácido picolínico de Fórmula I que, dependiendo del pH, esté en forma disociada o no disociada. Los derivados agrícolas aceptables preferidos del ácido carboxílico son sales, ésteres y amidas agrícolas aceptables. Asimismo, un "derivado agrícola aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad amina de la posición 4, se define como cualquier sal, siliamina, fosforilamina, fosfomimina, fosforamida, sulfonamida, sulfilimina, sulfoximina, aminal, hemiaminal, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, amidina, urea, imina, nitro, nitroso, azida, o cualquier otro derivado que contenga nitrógeno que se conozca en la técnica y que (a) no afecte sustancialmente a la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 6-alquil- o alquenoil-4-aminopicolínico, y (b) sea o pueda ser hidrolizado en plantas o en el suelo para generar una amina libre de Fórmula II. Los N-óxidos que también son capaces de descomponerse en la piridina original de Fórmula II también quedan cubiertos por el alcance de esta invención.

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



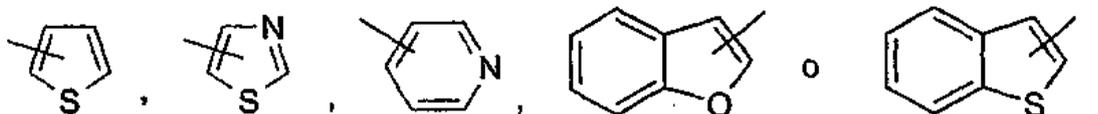
en donde R₅, R₆, y R₇ cada uno, representan de forma independiente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂ o alquino C₃-C₁₂, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alquilo o fenilo, siempre que R₅, R₆, y R₇ sean estéricamente compatibles. Adicionalmente, dos cualesquiera de R₅, R₆ y R₇ juntos pueden representar un resto difuncional alifático que contiene 1 a 12 átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o azufre. Las sales de los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante tratamiento de los compuestos de Fórmula I con un hidróxido metálico, tal como hidróxido sódico, o una amina, tal como amoníaco, trimetil-amina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxietil-amina, morfolina, dodecylamina o benzilamina. A menudo las sales de amina son las formas preferidas de los compuestos de Fórmula I debido a que son solubles en agua permitiendo la preparación de composiciones herbicidas acuosas deseables.

Los ésteres adecuados incluyen los derivados de alcoholes de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂ o alquino C₃-C₁₂, tales como metanol, iso-propanol, butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alcohol alílico, alcohol propargílico o ciclohexanol. Los ésteres pueden prepararse acoplado el ácido picolínico con el alcohol usando una serie de agentes activantes adecuados tales como los usados para el acoplamiento de péptidos tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o carbonil diimidazol (CDI), haciendo reaccionar el correspondiente cloruro de ácido de un ácido picolínico de Fórmula I con un alcohol apropiado, o haciendo reaccionar el correspondiente ácido picolínico de Fórmula I con un alcohol apropiado en presencia de un catalizador ácido. Las amidas adecuadas incluyen aquellas

derivadas de amoniaco o de aminas mono- o di-sustituídas con alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂ o alquino C₃-C₁₂, tales como pero sin limitación a dimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxiethylamina, ciclododecilamina, bencilamina o aminas cíclicas o aromáticas con o sin otros heteroátomos tales como, pero sin limitación, a aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, tetrazol o morfolina. Las amidas pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente cloruro de ácido picolínico, anhídrido mixto, o éster carboxílico de Fórmula I con amoniaco o con una amina apropiada.

Los términos "alquilo", "alqueno" y "alquino", así como términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo", tal como se usan en esta memoria, incluyen en su alcance restos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicas. A menos que se especifique lo contrario, cada uno de ellos puede estar sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados, aunque sin limitación, entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C₁-C₆, formilo, ciano, arilo o arilo, siempre que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se cumplan las reglas de enlaces químicos y de energía de tensión. Los términos "alqueno" y "alquino" se pretende que incluyan uno o más enlaces insaturados.

El término "arilo", al igual que términos derivados tales como "arilo", se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo, prefiriéndose el fenilo. El término "heteroarilo", así como términos derivados tales como "heteroarilo", se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos de N, O ó S; estos anillos heteroaromáticos pueden estar fusionados a otros sistemas aromáticos. Se prefieren los siguientes grupos heteroarilo:

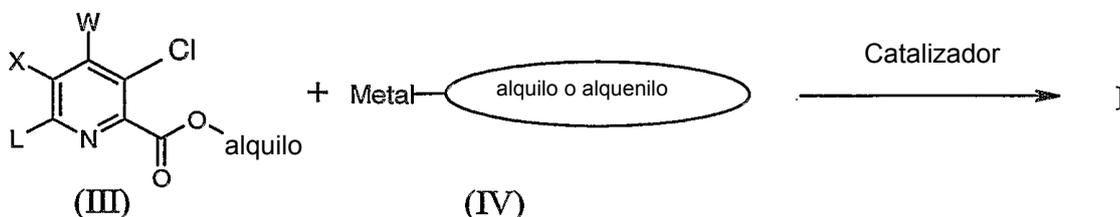


Los sustituyentes arilo o heteroarilo pueden ser no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo, formilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, acilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilo, OC(O)alquilo C₁-C₆, NHC(O)alquilo C₁-C₆, C(O)OH, C(O)Oalquilo C₁-C₆, C(O)NH₂, C(O)Nalquilo C₁-C₆, C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- o -OCH₂CH₂O- a condición de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se cumplan las reglas de los enlaces químicos y de energía de tensión. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, alquilo C₁-C₂ y haloalquilo C₁-C₂.

A menos que específicamente se limite de otra forma, el término "halógeno", incluyendo términos derivados tales como "halo", tal como se usan en esta memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" se refieren a grupos alquilo y alcoxi sustituidos con desde 1 hasta el máximo número posible de átomos de halógeno.

Los compuestos de Fórmula I pueden fabricarse usando procedimientos químicos bien conocidos. Los materiales de partida requeridos están comercialmente disponibles o son fáciles de sintetizar utilizando procedimientos estándar.

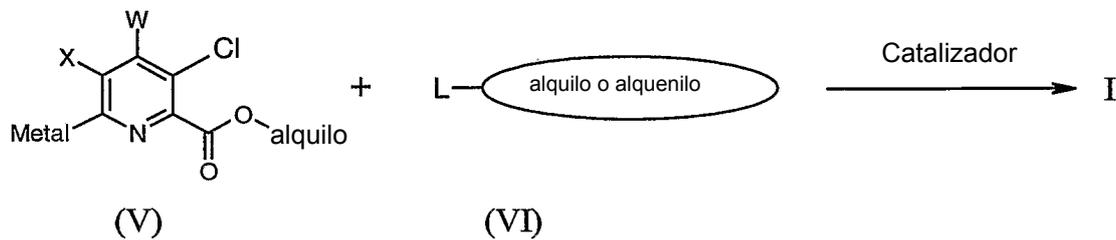
Las alquil- o alqueno-piridinas 6-sustituídas de Fórmula I pueden prepararse de diferentes formas, que son muy conocidas en la técnica, por ejemplo, por la reacción de una piridina apropiadamente sustituida con un grupo saliente fácil en la posición 6 (III) con un compuesto organometálico del tipo (IV) en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición.



En este caso "L" puede ser cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato, "Metal" puede ser Mg-haluro, Zn-haluro, tri-(C₁-C₄ alquilo)estaño, litio, cobre, o B(OR⁸)(OR⁹), donde R⁸ y R⁹ son de forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o cuando se consideran juntos forman un grupo etileno o propileno, y "Catalizador" es un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como diacetato de paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), o un catalizador de níquel tal como acetilacetato de níquel (II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (II).

De modo alternativo, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por la reacción de una piridina 6-metal sustituida (V) apropiadamente sustituida con un compuesto alquilo o alqueno del tipo (VI) en un disolvente inerte en

presencia de un catalizador de metal de transición.



En este caso "L" puede ser cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato y "Metal" puede ser Mg-haluro, Zn-haluro, tri-(C₁-C₄ alquil)estaño, litio, cobre, o B(OR⁸)(OR⁹), donde R⁸ y R⁹ son de forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o cuando se consideran juntos forman un grupo etileno o propileno, y "Catalizador" puede ser un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como diacetato de paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), o un catalizador de níquel tal como acetilacetato de níquel (II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (II).

Las reacciones con ácidos borónicos o ésteres son muy conocidas como se ilustra mediante las siguientes referencias:

- (1) H-R. Ma *et al.*, *Synthetic Communications*, **29**(14), 2477 (1999);
- (2) M. Gray *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **41**(32), 6237 (2000).
- (3) M H. Norman *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, **43**(22), 4288 (2000);
- (4) Li, Jun *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, **8**(2), 121 (2001);

Reacciones con reactivos de Grignard (metal = Mg-Hal):

- (5) D. I. Davies *et al.*, *J. Chem. Soc. C*, (**15**), 2019 (1969);
- (6) Ohta *et al.*, *Heterocycles*, **30**(2, Número Esp.), 875 (1990);
- (7) M. Abarbri *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, **65**(15), 4618 (2000);

Reacción con compuestos de organocinc (metal = Zn-Hal):

- (8) F. Trecourt *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, **63**(9), 2892 (1998);
- (9) S. Khatib *et al.*, *Tetrahedron*, **56**(36), 6753 (2000);
- (10) C. Rocaboy *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, **67**(20), 6863 (2002);

Reacciones con compuestos de organoestaño (metal = Sn(Ci-C₄(alquil)₃):

- (11) V. Colandrea *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **41**(42), 8053 (2000);
- (12) J. Li *et al.*, *Tetrahedron*, **54**(3/4), 393 (1998);
- (13) E. Laborde *et al.*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **28**(1), 191 (1991);

El acoplamiento de III+IV, o V+VI puede seguirse, cuando sea apropiado, por reacciones sobre el anillo de piridina para obtener otros derivados de los compuestos de Fórmula I.

Las reacciones apropiadas, tales como el desplazamiento de las correspondientes 4-halopiridinas con NaN₃, seguido de la reducción de los correspondientes derivados 4-azido proporcionan un grupo amino en la posición 4. La carbonilación bajo condiciones estándar proporciona el ácido carboxílico en la posición 2.

Las piridinas apropiadamente sustituidas de Fórmula III donde L es cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato pueden obtenerse fácilmente por métodos muy conocidos; véase el documento WO 0151468. Por ejemplo, pueden prepararse análogos de 6-bromo por la reducción de varios intermedios claves, por ejemplo, los análogos correspondientes de *N*-óxido de 6-bromo-4-azido, 6-bromo-4-nitro, y 6-bromo-4-nitro piridina. Estos intermedios, por el contrario, pueden prepararse tanto por desplazamiento nucleofílico de análogos de 6-bromo-4-halo con NaN₃ o por nitración electrofílica de los 6-bromopiridina-*N*-óxidos correspondientes. De forma alternativa, dichos análogos pueden prepararse por aminación directa de los análogos de 4,6-dibromo correspondientes.

Se pueden preparar derivados de 4-*N*-amida, carbamato, urea, sulfonamida, sililamina y fosforamidato

mediante reacción del compuesto amino libre con, por ejemplo, un haluro de ácido, cloroformato, cloruro de carbamilo, cloruro de sulfonilo, cloruro de sililo o clorofosfato adecuado. La imina o hidrazona pueden prepararse mediante reacción de la amina libre o hidrazina con un aldehído o cetona adecuados.

5 Los análogos 4-amino sustituidos pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente 4-halopiridina-2-carboxilato, o cualquier otro sustituyente en posición 4 que sea desplazable, con la amina sustituida.

10 Los compuestos de Fórmula I, obtenidos mediante cualquiera de estos procesos, pueden recuperarse por medios convencionales. Típicamente, la mezcla de reacción es acidificada con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico, y se extrae con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo o diclorometano. El disolvente orgánico y demás compuestos volátiles pueden eliminarse mediante destilación o evaporación para obtener el compuesto de Fórmula I deseado, que puede purificarse mediante procedimientos estándares, tales como recristalización o cromatografía.

15 Se ha descubierto que los compuestos de Fórmula I son útiles como herbicidas pre-emergencia y post-emergencia. Pueden emplearse con tasas de aplicación no selectivas (mayores) para controlar un amplio espectro de vegetación en un área, o con tasas de aplicación más bajas para el control selectivo de la vegetación no deseada. Las áreas de aplicación incluyen pastos y áreas de cría, laterales y medianas de carreteras, líneas de potencia y cualquier área industrial en la que se desee realizar un control de la vegetación no deseada. Otro uso es el control de la vegetación indeseada en cultivos tales como maíz, arroz y cereales. También pueden usarse para controlar vegetación no deseada en cultivos arborícolas tales como cítricos, manzanos, caucho, aceite de palma, silvicultura y otros. Normalmente se prefiere emplear los compuestos post-emergencia. También normalmente se prefiere usar los compuestos para controlar un amplio espectro de plantas leñosas, malas hierbas de hoja amplia de césped, y juncos. El uso de los compuestos para controlar vegetación no deseada en cultivos establecidos está especialmente indicado. Aunque todos los compuestos de compuestos de 6-alquil- o alquenil-4-aminopicolinato abarcados por la Fórmula I están dentro del alcance de la invención, el grado de actividad herbicida, la selectividad de cultivo y el espectro de control de malas hierbas obtenido varía dependiendo de los sustituyentes presentes. Un compuesto apropiado para cualquier utilidad herbicida específica puede identificarse usando la información presentada en la presente memoria y ensayos rutinarios.

20 El término herbicida se usa en la presente memoria con el significado de ingrediente activo que mata, controla o modifica adversamente el crecimiento de plantas. Una cantidad herbicidamente eficaz o de control de vegetación es una cantidad de ingrediente activo que provoca un efecto modificador adverso que incluye desviaciones respecto al desarrollo natural, muerte, regulación, disecación, retraso, y similares. Los términos plantas y vegetación incluyen semillas germinantes, retoños emergentes y vegetación establecida.

30 Los compuestos de la presente invención exhiben actividad herbicida cuando son aplicados directamente a la planta o al emplazamiento de la planta en cualquier etapa de crecimiento o antes de ser plantada o de emerger. El efecto observado depende de la especie vegetal que se quiere controlar, de la etapa de crecimiento de la planta, de los parámetros de aplicación relativos a dilución y tamaño de pulverización de gota, del tamaño de partícula de los componentes sólidos, de las condiciones ambientales en el momento del uso, del compuesto específico empleado, de los adyuvantes y vehículos específicos empleados, del tipo de suelo, y de otros similares, así como de la cantidad de producto químico aplicado. Éstos y otros factores pueden ajustarse según es conocido en la técnica para promover una acción herbicida selectiva o no selectiva. Generalmente, se prefiere aplicar los compuestos de Fórmula I en fase de post-emergencia en vegetación no deseada relativamente inmadura para lograr el máximo control de las malas hierbas.

40 Generalmente se emplean tasas de aplicación de 1 a 2.000 g/Ha en operaciones post-emergencia; para aplicaciones pre-emergencia, generalmente se emplean tasas de 1 a 2.000 g/Ha. Las mayores tasas diseñadas generalmente conducen a un control no selectivo de una amplia variedad de vegetación no deseada. Las tasas más bajas típicamente producen un control selectivo y pueden emplearse en la localización de los cultivos.

45 Los compuestos herbicidas de la presente invención a menudo se aplican mejor en combinación con uno o más herbicidas adicionales para obtener control sobre una variedad más amplia de vegetación no deseada. Cuando se usan en combinación con otros herbicidas, los compuestos reivindicados en la presente pueden formularse con el otro u otros herbicidas, mezclarse en un depósito con el otro u otros herbicidas, o aplicarse secuencialmente respecto al otro u otros herbicidas. Algunos de los herbicidas que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen sulfonamidas tales como metosulam, flumetsulam, cloransulam-metilo, diclosulam, penoxsulam y florasulam, sulfonilureas tales como clorimuron, tribenuron, sulfometuron, nicosulururon, clorsulururon, amidosulfuron, triasulfuron, prosulfuron, tritosulfuron, tifensulfuron, sulfosulfuron y metsulfuron, imidazolinonas tales como imazaquina, imazapic, ima-zetapir, imzapir, imazametabenz y imazamox, ácidos fenoxialcanoicos tales como 2,4-D, MCPA, diclorprop y mecoprop, ácidos piridiniloxiacéticos tales como triclopir y fluoxipir, ácidos carboxílicos tales como clopiralid, picloram, ácido 4-amino-3,6-dicloropiridina-2-carboxílico y dicamba, dinitroanilinas tales como trifluralina, benefina, benfluralina y penmmetalina, cloroacetanilidas tales como alaclor, acetoclor y metolaclor, semicarbazonas (inhibidores del transporte de auxina) tales como clorflurenol y diflufenzopir, ariloxifenoxipropionatos tales como fluazifop, haloxifop, diclofop, clodinafop y fenoxaprop y otros herbicidas comunes que incluyen glifosato, glufosinato, acifluorfen, bentazona, clomazona, fomiclorac, fluometurona, fomesafeno, lactofeno, linurona, isoproturona, simazina, norflurazona, paraquat, diurona, diflufenicano, picolinafeno, cinidona, setoxidim, tralcoxidim, quinmerac, isoxaben,

bromoxinil y metribuzina. Los compuestos herbicidas de la presente invención pueden usarse, además, en combinación con glifosato y glufosinato sobre cultivos tolerantes a glifosato o tolerantes a glufosinato. Generalmente se prefiere usar los compuestos de la invención en combinación con herbicidas que son selectivos para el cultivo que esté siendo tratado y que complementan el espectro de malas hierbas controladas por estos compuestos con la tasa de aplicación empleada. Generalmente se prefiere aplicar los compuestos de la invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, tanto en forma de combinación o formulación como en forma de mezcla en tanque.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse generalmente en combinación con aseguradores herbicidas conocidos, tales como cloquintocet, furilazol, diclormid, benoxacor, mefenpyr-etilo, fenclorazole-etilo, flurazol, daimurona, dimepiperato, tiobencarb, fenclorim y fluxofenim, para potenciar su selectividad. Adicionalmente puede emplearse para controlar la vegetación no deseada en múltiples cultivos que hayan sido hechos tolerantes o resistentes a ellos o a otros herbicidas mediante manipulación genética o mediante mutación y selección. Por ejemplo, el maíz, el trigo, el arroz, la soja, la remolacha, el algodón, la canola y otros cultivos que han sido hechos tolerantes o resistentes a compuestos que son inhibidores de acetolactato en plantas sensibles, pueden ser tratados. Igualmente se pueden tratar multitud de cultivos tolerantes a glifosato y glufosinato, solos o en combinación con dichos herbicidas. Algunos cultivos (por ejemplo, el algodón) han sido transformados en tolerantes a herbicidas auxínicos tales como el ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Estos herbicidas pueden usarse para tratar dichos cultivos resistentes u otros cultivos tolerantes a auxina.

Aunque es posible utilizar los compuestos de 6-alkuil- o alquencil-4-amino-picolinato de Fórmula I directamente como herbicidas, es preferible usarlos en mezclas que contengan una cantidad herbicidamente eficaz del compuesto junto con al menos un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable. Los adyuvantes o vehículos adecuados no deberían ser fitotóxicos para los cultivos de valor, particularmente en las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones destinadas al control de malas hierbas en presencia del cultivo, y no deberían reaccionar químicamente con los compuestos de Fórmula I o con otros ingredientes de la composición. Dichas mezclas pueden diseñarse para ser aplicadas directamente a las malas hierbas o a su emplazamiento, o pueden ser concentrados o formulaciones que normalmente están diluidas con vehículos y adyuvantes adicionales antes de la aplicación. Pueden ser sólidos, tal como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos dispersables en agua o polvos humectables, o líquidos, tales como, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones.

Los adyuvantes y vehículos agrícolas adecuados que son útiles para preparar las mezclas herbicidas de la invención son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los vehículos líquidos que pueden emplearse incluyen agua, 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-monometil-éter y dietilenglicol-monometil-éter, metanol, etanol, isopropanol, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, y similares. Generalmente, el vehículo elegido para la dilución de los concentrados es agua.

Los vehículos sólidos adecuados incluyen talco, arcilla pirofilita, sílice, arcilla atapulgus, arcilla caolín, kieselguhr, tiza, tierra de diatomeas, cal, carbonato cálcico, arcilla bentonita, tierra de Fuller, cáscaras de semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscara de nuez, lignina, y similares.

Normalmente es deseable incorporar uno o más agentes superficialmente activos a las composiciones de la presente invención. Dichos agentes superficialmente activos se emplean de forma ventajosa tanto en composiciones sólidas como líquidas, especialmente los diseñados para ser diluidos con un vehículo antes de la aplicación. Los agentes superficialmente activos 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 agentes superficialmente activos típicos incluyen sales de sulfatos de alquilo, tales como laurilsulfato de dietanol-amonio; sales de alquil-laurilsulfonato, tales como dodecil-bencenosulfonato cálcico; productos de adición de alquilfenol-óxido de alquileo, tales como etoxilato C₁₈ de nonilfenol; productos de adición de alcohol-óxido de alquileo, tales como etoxilato C₁₆ de alcohol tridecílico; jabones, tales como estearato sódico; sales de alquilnaftaleno-sulfonato, tales como dibutilnaftaleno-sulfonato; dialquilesteres de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato sódico; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminos cuaternarias, tales como cloruro de lauril trimetilamonio; ésteres de polietilén glicol de ácidos grasos, tales como estearato de poli-etilén glicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno y sales de ésteres de mono y dialquil-fosfato.

Otros adyuvantes usados comúnmente en composiciones agrícolas incluyen agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y tampones, inhibidores de la corrosión, colorantes, odorantes, agentes de difusión, aditivos de penetración, agentes aglomerantes, agentes dispersantes, agentes espesantes, depresores del punto de congelación, agentes antimicrobianos, y otros similares. Las composiciones también pueden contener otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores del crecimiento vegetal, fungicidas, insecticidas, y otros similares, y pueden formularse con fertilizantes líquidos o con fertilizantes sólidos particulados tales como nitrato de amonio, urea y otros similares.

La concentración de los ingredientes activos en las composiciones herbicidas de esta invención es

5 generalmente de 0,001 a 98 por ciento en peso. A menudo se emplean concentraciones de 0,01 a 90 por ciento en peso. En composiciones diseñadas para ser empleadas como concentrados, el ingrediente activo generalmente está presente en una concentración entre 5 y 98 por ciento en peso, preferiblemente entre 10 y 90 por ciento. Dichas composiciones normalmente son diluidas con un vehículo inerte, tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas aplicadas normalmente a malas hierbas o a la localización de malas hierbas generalmente contienen de 0,0001 a 1 por ciento en peso del ingrediente activo, y preferiblemente contienen entre 0,001 y 0,05 por ciento en peso.

10 Las presentes composiciones pueden aplicarse a malas hierbas o a su emplazamiento mediante el uso de difusores de polvo aéreos o a nivel del suelo, pulverizadores, y aplicadores de gránulos, mediante adición al agua de irrigación, y a través de otros medios convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar los diversos aspectos de esta invención, y no deberían considerarse como limitaciones de las reivindicaciones. Muchos de los materiales de partida útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, ácido 4-amino-3,6-dicloropiridina-2-carboxílico y 4-amino-6-bromo-3-cloropiridina-2-carboxilato de metilo, se describen en la patente de EE.UU. 6.297.197 B1.

15 Ejemplos:

1. Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo

20 Se calentó a 65°C durante seis horas una disolución de ácido 4-amino-3,6-dicloropiridina-2-carboxílico (1100 g, 5,31 mol), 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluoroborato) (2100 g, 5,93 mol) en agua (6000 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó 18 horas más. La disolución se concentró y el sólido resultante se lavó con ácido clorhídrico 6 N (5 x 1000 mL) y se secó para dar el ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropiridina-2-carboxílico (757 g, 3,53 mol, pureza 58%). Este material bruto se añadió a metanol (3000 mL) que se había saturado con cloruro de hidrógeno anhidro y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 2 horas. La disolución se añadió con agitación fuerte a agua con hielo (4000 mL) y el sólido resultante se recogió. El éster bruto se disolvió en acetato de etilo (1000 mL) y se lavó con disolución de bicarbonato sódico saturado (2 x 1000 mL), se secó, y concentró. El sólido resultante se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (402,5 g, 1,67 mol), p.f. 128-13 1°C.

2. Preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-vinilpiridina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 1)

30 Una disolución de 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (8,00 g, 33,0 mmol), tributil(vinil)estaño (13,27 g, 42,0 mmol) y fluoruro de cesio (11,19 g, 73,6 mmol) en dimetilformamida (250 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (1,17 g, 1,6 mmol) y se calentó la mezcla a 90°C toda la noche. Después de enfriar, la mezcla fue concentrada, llevada a acetato de etilo y filtrada a través de un filtro del gel de sílice. Los disolventes se eliminaron y el producto bruto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo al 50% en hexano) para dar 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-vinilpiridina-2-carboxilato de metilo (5,13 g, 22,2 mmol), p.f. 68-71°C.

35 El siguiente piridina-2-carboxilato se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2:

4-Amino-3-cloro-6-vinilpiridina-2-carboxilato de metilo, p.f. 75-76°C. (Compuesto 2)

3. Preparación de 4-amino-3-cloro-6-etil-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 3)

40 Una disolución de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-vinilpiridina-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 13,0 mmol) y Pd/C al 10% (0,30 g) en etanol (200 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 20 psi usando un aparato Parr durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar 4-amino-3-cloro-6-etil-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (2,35 g, 10,0 mmol), p.f. 109-110°C.

El siguiente piridina-2-carboxilato se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3:

4-Amino-3-cloro-6-etilpiridina-2-carboxilato de metilo, p.f. 84-85°C. (Compuesto 4)

45 4. Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-etil-5-fluoropiridina-2-carboxílico (Compuesto 5)

50 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (0,49 g, 11,73 mmol) en agua (25 mL) a una disolución de 4-amino-3-cloro-6-etil-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (1,36 g, 5,86 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL). La mezcla fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche y a continuación fue concentrada a la mitad del volumen. Tras añadir agua, la mezcla de reacción fue lavada una vez con acetato de etilo para eliminar material de partida sin reaccionar. La capa acuosa se acidificó entonces a pH <3 con HCl 1N, se concentró y el residuo se dividió entre tetrahidrofurano y salmuera. La capa acuosa se deshechó y la capa orgánica se concentró y se secó bajo el vacío para proporcionar el ácido 4-amino-3-cloro-6-etil-5-fluoropiridina-2-carboxílico (1,01 g, 4,60 mmol) como un sólido blanco, p.f. 144-145°C.

Los siguientes ácidos piridina-2-carboxílicos se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4:

Ácido 4-amino-3-cloro-6-etilpiridina-2-carboxílico, p.f. 140-142°C. (Compuesto 6)

Ácido 4-amino-3-cloro-6-metil-5-fluoropiridina-2-carboxílico, p.f. 136-139°C. (Compuesto 7)

Ácido 4-amino-3-cloro-6-metilpiridina-2-carboxílico, p.f. 205°C dec. (Compuesto 8)

5 Ácido 4-amino-3-cloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxílico, p.f. 175-178°C. (Compuesto 9)

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[(metiltio)metil]piridina-2-carboxílico, p.f. 170-112°C. (Compuesto 10)

Ácido 6-alil-4-amino-3-cloropiridina-2-carboxílico; ^1H NMR (d^6 DMSO): \square 7,33 (s ancho, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,40 (d, J=6,6 Hz, 2H). (Compuesto 11)

5. Preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 12)

10 Una disolución de ácido metilborónico (0,17 g, 2,93 mmol), fluoruro de cesio (0,95 g, 6,27 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,09 g, 0,21 mmol), 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,09 mmol) y trietilamina (1 mL) en acetonitrilo (20 mL) se purgó durante 15 minutos con nitrógeno. Entonces se añadió acetato de paladio (0,05 g, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo toda la noche. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo al 33% en hexano) para dar 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (0,23 g, 1,05 mmol), p.f. 113-114°C.

El siguiente piridina-2-carboxilato se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5:

4-Amino-3-cloro-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo, p.f. 125-127°C. (Compuesto 13)

6. Preparación de cloro[5-cloro-6-(metoxicarbonil)-1-oxidopiridin-2-il]malonato de di-*terc*-butilo (Comparación)

20 Se añadió gota a gota di-*terc*-butilmalonato (9,70 g, 45,0 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 3,90 g, 97,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) y se agitó hasta que no salió más hidrógeno. Una disolución de 1-óxido de 3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo (10,00 g, 45,0 mmol) en una cantidad mínima de anhidro tetrahidrofurano entonces se añadió lentamente por embudo de adición y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a 0°C, se añadió cloruro de sulfuro (5,43 mL, 67,5 mmol) lentamente y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente en 1,5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó entonces, con acetato de etilo y se lavó varias veces con disolución de NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta sequedad para dar cloro[5-cloro-6-(metoxicarbonil)-1-oxidopiridin-2-il]malonato de di-*terc*-butilo (19,65 g, 45,0 mmol) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (CDCl_3): \square 7,90 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,40 (s, 18H).

7. Preparación de 1-óxido de 3-cloro-6-(clorometil)piridina-2-carboxilato de metilo (Comparación)

30 Una mezcla de cloro[5-cloro-6-(metoxicarbonil)-1-oxidopiridin-2-il]malonato de di-*terc*-butilo (19,65 g, 45,0 mmol), ácido trifluoroacético (41 mL) y diclorometano (82 mL) se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió y luego se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se puso en xileno y la mezcla se calentó a reflujo hasta que desapareció el dióxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se añadió después éter etílico seguido de una pequeña cantidad de una disolución de NaHCO_3 saturada. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se saturó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo al 20-50% en hexano) para dar 1-óxido de 3-cloro-6-(clorometil)piridina-2-carboxilato de metilo (7,11 g, 30,1 mmol) como un sólido marrón; RMN de ^1H (CDCl_3): \square 7,60 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

8. Preparación de 1-óxido de 3-cloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxilato de metilo (Comparación)

40 Una disolución de 1-óxido de 3-cloro-6-(clorometil)piridina-2-carboxilato de metilo (1,50 g, 6,35 mmol) en metanol (15 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió una disolución al 25% de metóxido de sodio en metanol (1,52 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. A la capa acuosa se añadió una disolución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron hasta sequedad para dar 1-óxido de 3-cloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxilato de metilo bruto (1,14 g, 4,92 mmol) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (CDCl_3): \square 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,50 (s, 3H).

9. Preparación de 1-óxido de 3-cloro-6-[(metiltio)metil]piridina-2-carboxilato de metilo (Comparación)

50 Una disolución de 1-óxido de 3-cloro-6-(clorometil)piridina-2-carboxilato de metilo (3,35 g, 14,19 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió a 0°C. Entonces se añadió tiometóxido de sodio (1,04 g, 14,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se saturó con salmuera y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se

combinaron, se secaron (MgSO₄), filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar 1-óxido de 4-amino-3-cloro-6-[(metiltio)metil]piridina-2-carboxilato de metilo bruto (3,80 g) como un sólido marrón; RMN de ¹H (CDCl₃): □ 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s,2H), 2,20 (s,3H).

10. Preparación de 3,4-dicloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxilato de metilo (Comparación)

5 A una disolución de 1-óxido de 3-cloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxilato de metilo (1,64 g, 7,08 mmol) en acetonitrilo (28 mL) se añadió oxocloruro de fósforo (1,32 mL, 14,16 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró hasta sequedad *in vacuo*. El residuo se diluyó con éter etílico y se lavó con cuidado con disolución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter etílico. Después de que las capas orgánicas se combinaran, la disolución se secó (MgSO₄), filtró y se concentró hasta sequedad para dar 3,4-dicloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxilato de metilo bruto (1,74 g) como un aceite amarillo; RMN de ¹H (CDCl₃): □ 7,70 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,40 (s,3H).

El siguiente piridina-2-carboxilato se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10:

3,4-dicloro-6-[(metiltio)metil]piridina-2-carboxilato de metilo; ¹H NMR (CDCl₃): □ 7,70 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

15 11. Preparación de metilo 4-amino-3-cloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxilato de (compuesto 14) (Comparación)

20 Se disolvió 3,4-dicloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxilato de metilo (1,74 g, 6,96 mmol) en una cantidad mínima de dimetilformamida. Se añadió con cuidado azida de sodio (0,50 g, 7,65 mmol) seguido de un pequeño volumen de agua para formar una mezcla homogénea. La mezcla de reacción se agitó entonces a 70°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió y se concentró casi hasta sequedad para proporcionar la azida cruda. El producto bruto se disolvió inmediatamente en una cantidad mínima de metanol y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (0,11 g, 2,92 mmol) con cuidado y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y se lavó varias veces con agua. La capa orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo al 20-50% en hexano) para dar 4-amino-3-cloro-6-(metoximetil)piridina-2-carboxilato de metilo (0,35 g, 1,52 mmol) como un sólido blanco; RMN de ¹H (CDCl₃): □ 6,90 (s, 1H), 4,80 (s ancho, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

El siguiente piridina-2-carboxilato se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11:

4-Amino-3-cloro-6-[(metiltio)metil]piridina-2-carboxilato de metilo; RMN de ¹H (CDCl₃): □ 6,90 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,10 (s, 3H). (Compuesto 15)

30 12. Preparación de las Composiciones Herbicidas

En las siguientes composiciones ilustrativas, las partes y los porcentajes se dan en peso.

CONCENTRADOS EMULSIONABLES

Formulación A

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 1	26,2
Poliglicol 26-3	5,2
Polímero de bloque emulsificador-(di-sec-butil)-fenil-poli(oxipropileno) no iónico con (oxietileno). El contenido de polioxietileno es de 12 moles.	
Witconate P12-20 (emulsionante aniónico-dodecibenceno cálcico sulfonato-60 % en peso activo)	5,2

ES 2 359 917 T3

Aromático 100 (disolvente aromático de tipo xileno) 63,4

Formulación B

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 3	3,5
Sunspray 11N (aceite de parafina)	40,0
Poliglicol 26-3	19,0
Ácido oleico	1,0
Disolvente aromático de tipo xileno	36,5

Formulación C

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 4	13,2
Stepon C-65	25,7
Ethomeen T/25	7,7
Ethomeen T/15	18,0
Disolvente aromático de tipo xileno	35,4

Formulación D

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 14	30,0
Agrimer A1-10LC (emulsionante)	3,0
N-metil-2-pirrolidona	67,0

Formulación E

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 13	10,0
Agrimul 70-A (dispersante)	2,0
Amsui DMAP 60 (espesante)	2,0
Emulsogen M (emulsionante)	8,0
Attigel 50 (aditivo de suspensión)	2,0

ES 2 359 917 T3

Aceite de cultivo	76,0
-------------------	------

Estos concentrados pueden diluirse con agua para generar emulsiones de concentraciones adecuadas para controlar malas hierbas.

POLVOS HUMECTABLES

5

Formulación F

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 5	26,0
Poliglicol 26-3	2,0
Polyfon H	4,0
Zeosyl 100 (SiO ₂ hidratado precipitado)	17,0
Arcilla Barden + inertes	51,0

Formulación G

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 11	62,4
Polyfon H (sal sódica de sulfonato de lignina)	6,0
Sellogen HR (naftalen sulfonato sódico)	4,0
Zeosyl 100	27,6

Formulación H

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 7	1,4
Kunigel VI (vehículo)	30,0
Stepanol ME Dry (humectante)	2,0
Tosnanon GR 31A (aglomerante)	2,0
Kaolin NK-300 Clay (carga)	64,6

El ingrediente activo se aplica a los correspondientes vehículos y a continuación éstos son mezclados y molidos para dar lugar a polvos humectables con una excelente humectabilidad y poder de suspensión. Diluyendo estos polvos humectables con agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar malas hierbas.

10

GRÁNULOS DISPERSABLES EN AGUA

Formulación I

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 6	26,0
Sellogen HR	4,0
Polyfon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Arcilla Kaolinita	48,0

5 El ingrediente activo se añade a la sílice hidratada, que a continuación es mezclada con los demás ingredientes y se muele para formar un polvo. El polvo es aglomerado con agua y tamizado para dar lugar a gránulos en el rango de -10 a +60 de malla. Dispersando estos gránulos en agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar malas hierbas.

GRÁNULOS

Formulación J

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 9	5,0
Celetom MP-88	95,0

10 El ingrediente activo se aplica a un disolvente polar tal como N-metil-pirrolidona, ciclohexanona, gamma-butirolactona, etc., al vehículo Celetom p.f. 88 o a otros vehículos adecuados. Los gránulos resultantes pueden aplicarse manualmente, mediante un aplicador de gránulos, mediante aeroplano, etc., con el fin de controlar malas hierbas.

Formulación K

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 11	1,0
PolyfonH	8,0
Nekal BA 77	2,0
Estearato de zinc	2,0
Arcilla Barden	87,0

15 Todos los materiales son mezclados y molidos hasta obtener un polvo, a continuación se añade agua y la mezcla arcillosa se agita hasta que se forma una pasta. Se extruye la mezcla a través de un troquel para proporcionar gránulos del tamaño apropiado.

LÍQUIDOS SOLUBLES EN AGUA

<u>Formulación L</u>	
	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 5	3,67
Tampón de pH de monoetanolamina	0,5
Agua	95,83

5 El ingrediente activo se disuelve en una cantidad apropiada de agua y adicionalmente se añade monoetanolamina como tampón. Se puede añadir un tensioactivo soluble en agua. Se pueden incorporar otros aditivos para mejorar las propiedades físicas, químicas y/o de la formulación.

13. Evaluación de la Actividad Herbicida Posemergencia

10 Se plantaron semillas de la especie vegetal de ensayo deseada en una mezcla de plantación Grace-Sierra MetroMix® 306, que tiene típicamente un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido en materia orgánica del 30 por ciento, en
15 tiestos de plástico con un área superficial de 64 centímetros cuadrados. Cuando era necesario para asegurar una buena germinación y la obtención de plantas saludables, se aplicaba un tratamiento con fungicidas y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas fueron cultivadas durante 7-21 días en un invernadero con un periodo de luz de aproximadamente 15 h y mantenido a 23-29°C durante el día y a 22-28°C por la noche. Se añadieron agua y nutrientes en un régimen regular, y se proporcionó luz suplementaria con lámparas en altura de haluro metálico de 1000 watos, según necesidad. Las plantas fueron empleadas para evaluar el momento en el que se alcanza la primera y segunda etapas de hoja verdadera.

20 En un vial de vidrio de 20 mL se colocó una cantidad pesada, determinada por la mayor tasa evaluada, de cada compuesto ensayado y se disolvió en 4 mL de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener disoluciones de reserva concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o sometía a ultrasonidos. Las disoluciones de reserva concentradas obtenidas fueron diluidas con una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton X-155, en una relación v/v de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 para obtener disoluciones pulverizables de concentración conocida. Las disoluciones que contienen la mayor concentración evaluada se prepararon diluyendo alícuotas de 2 mL de la disolución de reserva con 13 mL de la mezcla, y las concentraciones más bajas se prepararon mediante dilución en serie de la disolución de reserva. Se dispersaron uniformemente alícuotas de aproximadamente 1,5 mL de cada disolución de concentración conocida sobre cada uno de las macetas de la planta de ensayo usando un atomizador de DeVilbiss conducida por presión de aire comprimido de 2 a 4 psi (de 140 a 280 kiloPascals) para obtener una cobertura completa de cada planta. Las plantas de control se pulverizaron de la misma manera con la mezcla acuosa. En este ensayo una tasa de aplicación de 1 ppm resulta en la aplicación de aproximadamente 1 g/Ha.

35 Las plantas y las plantas de control tratadas fueron colocadas en un invernadero como se describe anteriormente, y fueron regadas mediante sub-irrigación para evitar el arrastre por lavado de los compuestos de ensayo. Después de 2 semanas se comparó visualmente la condición de las plantas de ensayo con la de las plantas no tratadas y se puntuó en una escala de 0 a 100 por cien, donde 0 corresponde a la ausencia de lesiones y 100 corresponde a una eliminación total.

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

Algunos de los compuestos evaluados, tasas de aplicación empleadas, especies vegetales evaluadas y los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 1-2.

Tabla 1

% Control post-emergencia

Compuesto	Tasa (ppm)	XANST	CHEAL	ECHCG	SETFA
1	250	100	100	60	50
3	250	100	100	85	80
5	250	100	100	85	70
7	288	100	98	80	85
12	250	100	100	80	95

XANST = Abrojo (*Xanthium strumarium*)CHEAL = Espinaca silvestre (*Chenopodium album*)5 ECHCG = Zacate de agua (*Echinochloa crus-galli*)SETFA = Cola de zorro Gigante (*Setaria faberi*)

Tabla 2

% Control post-emergencia

Compuesto	Tasa (ppm)	XANST	CHEAL	ECHCG	SETFA
2	250	80	85	0	10
4	250	95	100	0	0
6	250	98	90	0	0
8	250	70	40	0	0
9	250	80	80	0	0
10	250	85	70	0	20
11	250	85	70	0	0
13	254	40	70	0	0

XANST = Abrojo (*Xanthium strumarium*)10 CHEAL = Espinaca silvestre (*Chenopodium album*)ECHCG = Zacate de agua (*Echinochloa crus-galli*)SETFA = Cola de zorro Gigante (*Setaria faberi*)14. Evaluación de la Actividad Herbicida Pre-emergencia

15 Se plantaron semillas de las especies vegetales de ensayo deseadas en una matriz de suelo preparada mezclando un suelo loam (43 por ciento aluvión, 19 por ciento arcilla y 38 por ciento arena, con un pH de 8,1 y un contenido de materia orgánica del 1,5 por ciento) con arena en una proporción 70 a 30. La matriz de suelo se introdujo en tiestos de plástico con un área superficial de 113 centímetros cuadrados. Cuando era necesario para asegurar una buena germinación y la obtención de plantas saludables, se aplicaba un tratamiento con fungicidas y/u otro tratamiento químico o físico.

20 En un vial de vidrio de 20 mL se colocó una cantidad pesada, determinada por la mayor tasa evaluada, de cada compuesto ensayado y se disolvió en 4 mL de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y dimetilsulfóxido para obtener disoluciones de reserva concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o sometía a ultrasonidos. Las disoluciones de reserva obtenidas fueron diluidas con una mezcla 99,9:0,1 de agua y tensioactivo Tween® 155 para obtener disoluciones de aplicación de concentración conocida. Las disoluciones

5 que contienen la mayor concentración evaluada se prepararon diluyendo alícuotas de 2 mL de la disolución de reserva con 15 mL de la mezcla, y las concentraciones más bajas se prepararon mediante dilución en serie de la disolución de reserva. Una parte alícuota de 2,5 mL de cada solución de concentración conocida se pulverizó uniformemente sobre la superficie del suelo (113 sq. cm) de cada maceta sembrada usando una jeringa de vidrio de 5,0 mL Cornwall equipada con una tobera cónica hueca TeeJet TN-3 para obtener una cobertura total del suelo de cada maceta. Del mismo modo se pulverizaron macetas de control con la mezcla acuosa.

10 Las macetas tratadas y las macetas control se pusieron en un invernadero mantenido con un fotoperiodo de aproximadamente 15 hr y temperaturas de 23-29°C durante el día y 22-28°C durante la noche. Se añadieron agua y nutrientes en un régimen regular, y se proporcionó luz suplementaria con lámparas en altura de haluro metálico de 1000 vatios, según necesidad. El agua se añadió mediante irrigación superior. Después de 3 semanas se determinó visualmente la condición de las plantas evaluadas que germinaban y crecían en comparación con las plantas no tratadas que germinaban y crecían, y se puntuó en una escala de 0 a 100 por cien, donde 0 corresponde a ausencia de lesiones y 100 corresponde a una eliminación completa o a la no germinación.

15 Algunos de los compuestos evaluados, tasas de aplicación empleadas, especies vegetales evaluadas y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

% Control pre-emergencia

Compuesto	Tasa (ppm)	CHEAL	IPOHE	DIGSA	SETFA
1	280	100	100	95	90
2	560	100	60	0	0
3	140	100	100	100	100
4	280	98	100	0	0
5	140	100	100	90	90
6	280	90	100	15	0
7	295	98	98	85	85
8	280	100	85	20	10
9	560	90	50	10	10
10	560	0	0	0	0
11	560	40	80	0	0
12	140	100	100	100	98
13	573	100	90	0	0

CHEAL = Espinaca silvestre (*Chenopodium album*)

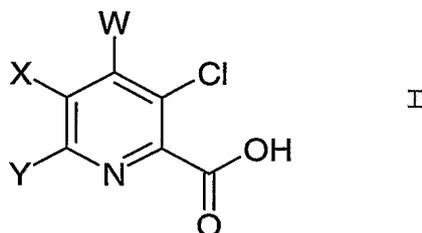
IPOHE = Hiedra Morning Glory (*Ipomoea hederacea*)

20 DIGSA = Digitaria (grande) (*Digitaria sanguinalis*)

SETFA = Cola de zorro Gigante (*Setaria faberi*)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que

- 5 X representa F;

Y representa alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con tioalcoxi C₁-C₄, o alqueno C₂-C₃; y

W representa -NO₂, -N₃, -NR₁R₂, -N=CR₃R₄ o -NHN=CR₃R₄

en la que

- 10 R₁ y R₂ representan de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, arilo, hidroxi, alcoxi C₁-C₆, amino, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆, alquilcarbamilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, trialkilsililo C₁-C₆ o dialquilo C₁-C₆-fosfonilo o R₁ y R₂ considerados junto con N representan un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que puede contener heteroátomos de O, S ó N adicionales; y

- 15 R₃ y R₄ representan de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, arilo o heteroarilo o R₃ y R₄ considerados junto con =C representan un anillo de 5 ó 6 miembros saturado; y

- 20 derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico o el grupo 4-amino, en el que los derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico se seleccionan de derivados de éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acilamida, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, ditiolester y nitrilo, y derivados agrícolamente aceptables del grupo 4-amino se seleccionan de derivados de sililamina, fosforilamina, fosfinimina, fosforamidato, sulfonamida, sulfilimina, sulfoximina, aminal, hemiaminal, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, amidina, urea, imina, nitro, nitroso y azida.

2. Los compuestos de la reivindicación 1 en los que Y representa CH₃ o CH₂CH₃.

3. Los compuestos de la reivindicación 1 en los que W representa NR₁R₂ donde R₁ y R₂ representan de forma independiente H o alquilo C₁-C₆.

- 25 4. Una composición herbicida que comprende una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, como el reivindicado en la Reivindicación 1, mezclado con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable.

5. Un método para controlar la vegetación no deseada que comprende poner en contacto la vegetación o la localización de la misma con una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, como el reivindicado en la Reivindicación 1, o aplicarlo al suelo para prevenir la emergencia de vegetación.