

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 326**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04018297 .4**
96 Fecha de presentación: **12.01.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1498413**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **4-AMINOPICOLINATOS Y SU USO COMO HERBICIDAS.**

30 Prioridad:
14.01.2000 US 176720 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

73 Titular/es:
DOW AGROSCIENCES LLC
9330 ZIONSVILLE ROAD
INDIANAPOLIS, INDIANA 46268, US

72 Inventor/es:
Fields, Stephen Craig;
Alexander, Anita;
Ruiz, James Melvin;
Balko, Terry William;
Bjekl, Leslie A.;
Richburg, John;
Buyse, Ann Marie;
Keese, Renee;
Lowe, Christian;
Krumel, Karl y
Lo, William

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 368 326 T3

DESCRIPCIÓN

4-Aminopicolinatos y su uso como herbicidas.

Esta invención se refiere a ciertos nuevos 4-aminopicolinatos y sus derivados y al uso de estos compuestos como herbicidas.

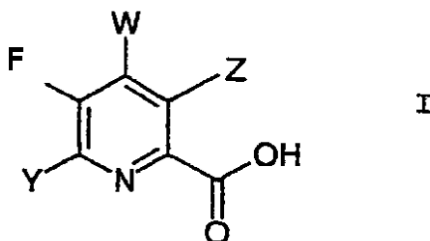
5 Se ha descrito una serie de ácidos picolínicos y sus propiedades pesticidas en la técnica. Por ejemplo, en la patente de EE.UU. 3.285.925 se describen derivados del ácido 4-amino-3,5,6-tricloropicolínico y su uso como agentes de control del crecimiento vegetal y herbicidas. En la patente de EE.UU. 3.325.272 se describen derivados del ácido 4-amino-3,5-dicloropicolínico y su uso para el control del crecimiento vegetal. En la patente de EE.UU. 3.317.549 se describen derivados del ácido 3,6-dicloropicolínico y su uso como agentes de control del crecimiento vegetal. En la patente de
10 EE.UU. 3.334.108 se describen derivados del ácido ditiopicolínico clorados y su uso como parasiticidas. En la patente de EE.UU. 3.234.229 se describen 4-amino-policloro-2-triclorometilpiridinas y su uso como herbicidas. En *Applied and Environmental Microbiology*, Vol. 59, No. 7, Julio de 1.993, págs. 2.251-2.256, se identifica ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico como producto de la degradación anaerobia del ácido 4-amino-3,5,6-tricloropicolínico, el herbicida comercialmente disponible picloram.

15 Aunque se recomienda picloram para el control de malas hierbas de plantas leñosas y de hoja ancha, en ciertas aplicaciones, sus propiedades no son ideales. Sería altamente deseable descubrir compuestos relacionados que sean más potentes, más selectivos o de un espectro más amplio en su actividad herbicida y/o que presenten propiedades toxicológicas o medioambientales mejoradas.

20 El documento GB 1.363.415 describe compuestos de bis-piridilaminas para usar como herbicidas. Los compuestos descritos se caracterizan por dos anillos de piridina que están unidos mediante un grupo amino en la posición para de ambos de los anillos de piridina.

Ahora se ha encontrado que ciertos ácidos 4-aminopicolínicos y sus derivados con sustituyentes seleccionados en las posiciones 3, 5 y 6 son potentes herbicidas con un amplio espectro de control de malas hierbas y excelente selectividad de cultivos. Los compuestos poseen además excelentes perfiles toxicológicos o medioambientales.

25 La invención incluye compuestos de Fórmula I:



en la que:

Y representa: halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi, heteroariloxi o trifluorometilo;

Z representa: halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi o nitro y

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

donde:

R₁ y R₂ representan independientemente: H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbamilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, dialquil(C₁-C₆)sililo o dialquil(C₁-C₆)fosfonilo o R₁ y R₂ tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que puede contener heteroátomos de O, S o N adicionales y
35

R₃ y R₄ representan independientemente: H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo o R₃ y R₄ tomados junto con =C representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros,

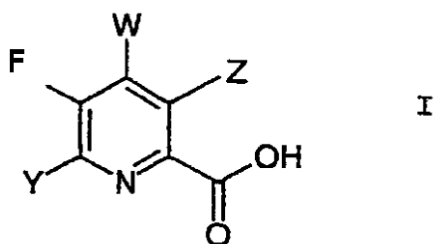
40 en la que alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, alquiltio y alquilsulfonilo pueden estar cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi o arilo; y

en la que arilo o heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, acilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, arilo,

alquil(C₁-C₆)OC(O), alquil(C₁-C₆)NHC(O), C(O)OH, alquil(C₁-C₆)C(O)O, C(O)NH₂, alquil(C₁-C₆)C(O)NH y (alquilo)₂(C₁-C₆)C(O)N; y

5 derivados agrícolamente aceptables del ácido carboxílico, seleccionados entre cualquier derivado sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acil cianida, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, éster de ditiol y nitrilo de la funcionalidad de ácido carboxílico de la posición 2.

La invención incluye composiciones herbicidas que comprenden una cantidad herbicidamente eficaz de un 4-aminopicolinato de Fórmula I:



en la que:

10 Y representa: halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi, heteroariloxi o trifluorometilo;

Z representa: halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi o nitro y

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

donde:

15 R₁ y R₂ representan independientemente: H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbamilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, trialquil(C₁-C₆)sililo o dialquil(C₁-C₆)fosfonilo o R₁ y R₂ tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que puede contener heteroátomos de O, S o N, adicionales y

R₃ y R₄ representan independientemente: H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo o R₃ y R₄ tomados junto con =C representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros;

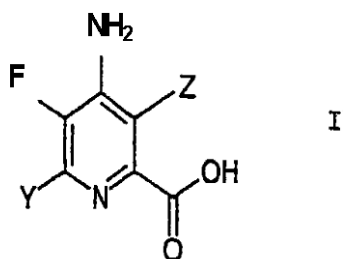
20 en la que alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, alquiltio y alquilsulfonilo pueden estar cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi o arilo; y

25 en la que arilo o heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, acilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, arilo, alquil(C₁-C₆)OC(O), alquil(C₁-C₆)NHC(O), C(O)OH, alquil(C₁-C₆)C(O)O, C(O)NH₂, alquil(C₁-C₆)C(O)NH y (alquilo)₂(C₁-C₆)C(O)N; y

30 seleccionados entre cualquier derivado sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acil cianida, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, éster de ditiol y nitrilo de la funcionalidad de ácido carboxílico de la posición 2.

35 en mezcla con un adyuvante o portador, agrícolamente aceptable. La invención también incluye un método para el uso de los compuestos y las composiciones de la presente invención, para matar o controlar la vegetación no deseable por la aplicación de una cantidad herbicida del compuesto a la vegetación o al lugar de la vegetación así como al suelo previamente a la emergencia de la vegetación. El uso de los compuestos para matar o controlar malas hierbas de plantas leñosas y de hoja ancha en cultivos de forraje, es una utilidad preferida y es un método de aplicación preferido la aplicación posemergencia de los compuestos a la vegetación no deseable.

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



Estos compuestos se caracterizan por poseer sustituyentes: halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi o nitro, en la posición 3, prefiriéndose con halógeno y siendo lo más preferido cloro; y por poseer halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi, heteroariloxi o trifluorometilo, en la posición 6, prefiriéndose con: flúor, cloro, bromo o ariloxi. Son grupos ariloxi preferidos en la posición 6, los grupos fenoxi 3-sustituídos, lo más preferiblemente grupos fenoxi sustituidos con halógeno o grupos alquilo C₁-C₄ en la posición 3.

El grupo amino en la posición 4 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes: alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o amino. El grupo amino se puede derivatizar además como: una amida, un carbamato, una urea, una sulfonamida, una sililamina, un fosforamido, una imina o una hidrazona. Tales derivados son capaces de descomponerse en la amina. Se prefiere un grupo amino no sustituido o uno sustituido con uno o más sustituyentes alquilo.

Se cree que los ácidos carboxílicos de Fórmula I son los compuestos que en la actualidad matan o controlan la vegetación no deseable y se prefieren típicamente. Los análogos de estos compuestos en que se derivatiza el grupo ácido o amino del ácido picolínico, para formar un sustituyente relacionado que se pueda transformar dentro de las plantas o del medioambiente en un grupo ácido, poseen esencialmente el mismo efecto herbicida y están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, un "derivado agrícola aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad de ácido carboxílico en la posición 2, se define como cualquier derivado sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acil cianida, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, éster de ditilo o nitrilo bien conocido en la técnica que: (a) no afecte sustancialmente a la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 4-aminopicolínico y (b) se hidrolice o se pueda hidrolizar en las plantas o el suelo al ácido picolínico de Fórmula I que, dependiendo del pH, esté en la forma disociada o la no disociada. Asimismo, un "derivado agrícola aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad amina en la posición 4, se define como cualquier: sal, sililamina, fosforilamina, fosfinimina, fosforamido, sulfonamida, sulfinimina, sulfoximina, amina, hemiaminal, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, amidina, urea, imina, nitro, nitroso, azida o cualquier otro derivado que contenga nitrógeno bien conocido en la técnica que: (a) no afecte sustancialmente a la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 4-aminopicolínico y (b) se hidrolice o se pueda hidrolizar en las plantas o en el suelo a una amina libre de Fórmula I. Los N-óxidos que también son capaces de descomponerse en la piridina precursora de Fórmula I también están cubiertos por el alcance de esta invención.

Las sales adecuadas incluyen las procedentes de metales alcalinos o alcalino-térreos y las procedentes de amoníaco y aminas. Los cationes preferidos incluyen cationes: sodio, potasio, magnesio y amonio de la fórmula:



en la que cada uno de R₅, R₆ y R₇ representan independientemente: hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂ o alquino C₃-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos: hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tio o fenilo, siempre que R₅, R₆ y R₇ sean estéricamente compatibles. Adicionalmente, cualesquiera dos de R₅, R₆, y R₇ juntos pueden representar un resto difuncional alifático que contenga 1 a 12 átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o de azufre. Se pueden preparar sales de los compuestos de Fórmula I por el tratamiento de compuestos de Fórmula I con un hidróxido de metal, tal como hidróxido de sodio o una amina, tal como: amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metil-tiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxiethylamina, morfina, dodecylamina o bencilamina. Las sales de amina son con frecuencia formas preferidas de los compuestos de Fórmula I debido a que son solubles en agua y se prestan por sí mismas a la preparación de composiciones herbicidas a base de agua, deseables.

Los ésteres adecuados incluyen los procedentes de alcoholes alquílicos C₁-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂ o alquino C₃-C₁₂, tales como: metanol, isopropanol, butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alcohol alílico, alcohol propargílico o ciclohexanol. Se pueden preparar ésteres por acoplamiento del ácido picolínico con el alcohol usando cualquier número de agentes activantes adecuados tales como los usados para acoplamientos de péptidos tales como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o carbonildiimidazol (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 las procedentes de amoníaco o de alquil(C₁-C₁₂), alqueno(C₃-C₁₂) o alquino(C₃-C₁₂)aminas mono- o di-sustituídas tales como, pero no limitadas a: dimetilamina, dietanolamina, 2-metil-tiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxiethylamina, dodecylamina, bencilamina o aminas cíclicas o aromáticas con o sin heteroátomos adicionales tales como, pero no limitadas a: aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, tetrazol o morfina. Se pueden preparar amidas haciendo

reaccionar el correspondiente cloruro de ácido picolínico, anhídrido mixto o éster carboxílico de Fórmula I con amoníaco o una amina apropiada.

- 5 Las terminologías "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como terminologías derivadas tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo", como se usan en la presente memoria, incluyen dentro de su alcance restos de cadena lineal o de cadena ramificada. A menos que se indique específicamente de otro modo, cada uno puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi o arilo, siempre que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas de unión química y de energía de deformación. Se desea que las terminologías "alquenilo" y "alquinilo" incluyan uno o más enlaces insaturados.
- 10 La terminología "arilo", así como terminologías derivadas tales como "ariloxi", se refieren a un grupo fenilo o naftilo. La terminología "heteroarilo", así como terminologías derivadas tales como "heteroariloxi", se refieren a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, viz., N, O o S; estos anillos heteroaromáticos pueden estar fusionados a otros sistemas aromáticos. Los sustituyentes arilo o heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, acilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, arilo, alquilo (C₁-C₆)OC (O), alquilo (C₁-C₆)NHC (O), C (O) OH, alquilo (C₁-C₆)C (O) O, C (O)NH₂, alquilo (C₁-C₆)C(O)NH o (alquilo)₂ (C₁-C₆)C(O)N, siempre que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas de unión química y energía de deformación.

A menos que se limite específicamente de otro modo, la terminología halógeno incluye: flúor, cloro, bromo y yodo.

- 20 Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar usando procedimientos químicos bien conocidos. Los materiales de partida requeridos están comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente utilizando procedimientos clásicos.

- 25 En general, se puede usar la reducción de N-óxidos de picolinato para preparar los correspondientes picolinatos. La deshalogenación electrolítica de picolinatos 5-halogenados se puede usar para preparar los picolinatos 5-H (no sustituidos) y se puede usar la hidrólisis de piridinas sustituidas en la posición 2 por: nitrilos, amidas, ésteres y otras funcionalidades hidrolizables, para preparar los picolinatos deseados.

Se pueden preparar aminoderivados de 4-N-amida, carbamato, urea, sulfonamida, sililamina y fosforamidato por la reacción del aminocompuesto libre con, por ejemplo, un haluro de ácido, cloroformiato, cloruro de carbamilo, cloruro de sulfonilo, cloruro de sililo o clorofosfato, adecuado. Se puede preparar la imina o hidrazona por reacción de la amina libre o hidrazina con un aldehído o una cetona, adecuados.

- 30 Se pueden preparar 6-bromoanálogos por la reducción de diversos compuestos intermedios clave, por ej., los correspondientes N-óxido-análogos de 6-bromo-4-azido, 6-bromo-4-nitro y 6-bromo-4-nitropiridina. Estos compuestos intermedios, a su vez, se pueden preparar bien por desplazamiento nucleofílico de 6-bromo-4-halo-análogos con NaN₃ o por nitración electrofílica de los correspondientes N-óxidos de 6-bromopiridina. Alternativamente, tales análogos se pueden preparar por aminación directa de los correspondientes 4,6-dibromo-análogos.

- 35 Se pueden preparar 6-fluoroanálogos por aminación directa del correspondiente 4,6-difluoroanálogo.

Se pueden preparar 3-alcoxi y ariloxianálogos por reducción de los correspondientes 4-azidoderivados, que a su vez se pueden preparar por desplazamiento nucleofílico de las correspondientes 4-bromopiridinas con NaN₃. Las 3-alcoxi-4-bromopiridinas requeridas se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de la bibliografía.

- 40 Se pueden preparar 6-alcoxi, alquiltio, ariloxi y heteroariloxi-análogos por desplazamiento nucleofílico con: alcóxido, tioalcóxido, arilóxido o heteroarilóxido en la apropiada 6-halopiridina.

Se pueden preparar 3-alquiltioanálogos por litiación de las cloropiridinas apropiadas a baja temperatura y tratamiento secuencial con disulfuros de alquilo y dióxido de carbono. La reacción de los ácidos picolínicos resultantes con hidróxido de amonio dio los productos deseados.

- 45 Se pueden preparar 6-cianoanálogos por aminación del 4-halo-6-cianopicolinato apropiado. Se pueden preparar 4-halo-6-cianopicolinatos por acción de cianuro de trimetilsililo (TMSCN, por sus siglas en inglés) sobre el N-óxido de piridina apropiado, que se puede preparar por oxidación mediada por peróxido de hidrógeno de la correspondiente piridina.

Se pueden preparar 3-cianoanálogos por acción de KCN sobre la fluoropiridina apropiada a alta temperatura. Se pueden preparar 3- y 5-fluoro, bromo, yodo y nitroanálogos por reacción electrofílica del precursor no sustituido con fuentes de halógeno o nitro, positivas, tales como: gas flúor, bromo, yodo y ácido nítrico fumante, respectivamente.

- 50 Se pueden preparar 6-trifluorometilanálogos por aminación de trifluorometilpicolinato de metilo fácilmente disponible (halogenación oxidativa de la posición 4 seguido por desplazamiento con un equivalente de amoníaco o amina) seguido por cloración de las posiciones 3 y 5.

Se pueden preparar 3-trifluorometilanálogos por manipulaciones clásicas conocidas por los expertos en la materia.

Se pueden preparar 4-aminoanálogos sustituidos haciendo reaccionar el correspondiente 4-halopiridin-2-carboxilato o cualquier otro sustituyente en la posición 4, desplazable, con la amina sustituida.

5 Los compuestos de Fórmula I, obtenidos por cualquiera de estos procedimientos, se pueden recuperar por medios convencionales. Típicamente, la mezcla de reacción se acidifica 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 otros compuestos volátiles se pueden retirar por destilación o evaporación para obtener el compuesto deseado de Fórmula I, que se puede purificar por procedimientos clásicos tales como por recristalización o cromatografía.

10 Se ha encontrado que los compuestos de Fórmula I son útiles herbicidas preemergencia y poseemergencia. Se pueden emplear en proporciones de aplicación no selectivas (más altas) para controlar un amplio espectro de la vegetación en un área o en proporciones de aplicación más bajas para el control selectivo de vegetación no deseable. Las áreas de aplicación incluyen: cercado de pastos y pastizales, arceles y derechos de paso y cultivos tales como: maíz, arroz y cereales. Normalmente se prefiere emplear los compuestos poseemergencia. Normalmente se prefiere además usar los compuestos para controlar un amplio espectro de malas hierbas de hoja ancha, incluyendo especies de Lengua de Vaca (Rumex spp.), cardo del Canadá (Cirsium arvense), especies de bledo (Amaranthus spp.), especies de Senna (Cassia spp.), especies de euforbia (Euphorbia spp), especies de artemisa (Ambrosia spp.), especies de escoba (Sida spp.), corregüela (Convolvulus arvensis) y especies de cártamo (Centaurea spp.), entre otros. El uso de los compuestos para controlar la vegetación no deseable en áreas cubiertas de hierba, está especialmente indicado. Aunque cada uno de los compuestos de 4-aminopicolinato incluido por la Fórmula I está dentro del alcance de la invención, el grado de actividad herbicida, la selectividad del cultivo y el espectro de control de las malas hierbas obtenido varía dependiendo de los sustituyentes presentes. Un compuesto apropiado para una utilidad herbicida específica se puede identificar usando la información presentada en la presente memoria y por ensayo de rutina.

25 La terminología herbicida se usa en la presente memoria para querer decir un ingrediente activo que mata, controla o de otro modo modifica desfavorablemente el crecimiento de las plantas. Una cantidad herbicidamente eficaz o controladora de la vegetación es una cantidad de ingrediente activo que causa un efecto desfavorablemente modificador e incluye desviaciones del desarrollo natural, la muerte, regulación, desecación, retraso y similares. Las terminologías plantas y vegetación incluyen semillas germinadas, plántulas emergentes y vegetación establecida.

30 La actividad herbicida se presenta por los compuestos de la presente invención cuando se aplican directamente a la planta o al lugar de la planta en cualquier fase de crecimiento o antes de que se plante o emerja. El efecto observado depende de las especies de plantas que se tengan que controlar, la fase de crecimiento de la planta, los parámetros de aplicación de dilución y el tamaño de gota rociada, el tamaño de partícula de componentes sólidos, las condiciones medioambientales en el momento de su uso, el compuesto específico empleado, los adyuvantes y portadores específicos empleados, el tipo de suelo y similares, así como la cantidad empleada de producto químico. Estos y otros factores se pueden ajustar como se conoce en la técnica para activar la acción herbicida no selectiva o selectiva. Generalmente, se prefiere aplicar los compuestos de Fórmula I poseemergencia a vegetación no deseable, relativamente inmadura, para conseguir el máximo control de las malas hierbas.

35 Generalmente se emplean proporciones de aplicación de 10^{-4} a 5×10^{-2} g/m² (1 a 500 g/Ha) en operaciones poseemergencia; para aplicaciones preemergencia, generalmente se emplean proporciones de 10^{-3} a 10^{-1} g/m² (10 a 1.000 g/Ha). Las proporciones más altas designadas dan generalmente un control no selectivo de una amplia variedad de vegetación no deseable. Las proporciones más bajas dan típicamente control selectivo y se pueden emplear en el lugar de cultivos.

40 Los compuestos herbicidas de la presente invención con frecuencia se aplican mejor junto con uno u otros herbicidas más para obtener el control de una variedad más amplia de vegetación no deseable. Cuando se usan junto con otros herbicidas, los compuestos reivindicados en el momento presente se pueden formular con el otro herbicida u otros herbicidas, mezclar en tanque con el otro herbicida o los otros herbicidas o aplicar secuencialmente con el otro herbicida u otros herbicidas. Algunos de los herbicidas que se pueden emplear junto con los compuestos de la presente invención incluyen sulfonamidas tales como: metosulam, flumetsulam, metilcloransulam, diclosulam y florasulam, sulfonilureas tales como: clorimurón, nicosulfurón y metsulfurón, imidazolinonas tales como: imazaquin, imazapic, imazetapir e imazamox, ácidos fenoxialcanoicos tales como 2,4-D y MCPA, ácidos piridiniloxiacéticos tales como triclopir y fluroxipir, ácidos carboxílicos tales como clopiralid y dicamba, dinitroanilinas tales como trifluralina y pendimetalina, cloroacetanilidas tales como: alaclor, acetoclor y metolaclor y otros herbicidas comunes incluyendo: acifluorfen, bentazon, clomazona, fomiclorac, fluometurón, fomesafen, lactofen, linurón, isoproturón y metribuzin. Son combinaciones particularmente preferidas las de con florasulam, 2,4-D y fluroxipir, que, contra algunas especies de malas hierbas, puede presentar en realidad sinergia. Una respuesta sinérgica también se puede obtener con compuestos de la presente invención cuando se mezclan con inhibidores del transporte de auxina tales como diflufenzopir y clorflurenol. Los compuestos herbicidas de la presente invención se pueden usar además junto con glifosato y glufosinato en cultivos tolerantes a glifosato o tolerantes a glufosinato. Generalmente se prefiere usar los compuestos de la invención en combinación con herbicidas que sean selectivos para el cultivo que se esté tratando y que complementen el espectro de malas hierbas controlado por estos compuestos para la proporción de aplicación empleada. Generalmente se prefiere además aplicar los compuestos de la invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, bien como una formulación de combinación o como una mezcla de tanque.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear generalmente en combinación con protectores herbicidas conocidos, tales como: cloquintocet, furilazol, diclormid, benoxacor, mafenpir-etilo, fenclorazol-etilo, flurazol y fluxofenim, para exaltar su selectividad. Se pueden emplear adicionalmente para controlar la vegetación no deseable en muchos cultivos que se han hecho tolerantes a o resistentes a ellos o a otros herbicidas por manipulación genética o por mutación y selección. Por ejemplo, se pueden tratar: maíz, trigo, arroz, soja, remolacha azucarera, algodón, canola y otros cultivos que se hayan hecho tolerantes o resistentes a compuestos que son inhibidores de la acetolactato sintasa en plantas sensibles. Muchos cultivos tolerantes a glifosato y glufosinato se pueden tratar también, solos o en combinación con estos herbicidas. Algunos cultivos (por ej., algodón) se han hecho tolerantes a herbicidas auxínicos tales como ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Estos herbicidas se pueden usar para tratar tales cultivos resistentes u otros cultivos tolerantes a la auxina.

Aunque es posible utilizar los compuestos de 4-aminopicolinato 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 portador agrícola aceptable. Los adyuvantes o portadores adecuados no deberían ser fitotóxicos para cultivos valiosos, en particular a las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones para control selectivo de malas hierbas en presencia de cultivos y no deberían reaccionar químicamente con los compuestos de Fórmula I u otros ingredientes de la composición. Tales mezclas se pueden diseñar para su aplicación directamente a las malas hierbas o su lugar o pueden ser concentrados o formulaciones que normalmente se diluyan con portadores y adyuvantes adicionales antes de su aplicación. Pueden ser sólidos, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos dispersables en agua o polvos humectantes o líquidos tales como, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones.

Los adyuvantes y los portadores agrícolas adecuados que son útiles en la preparación de mezclas herbicidas de la invención son bien conocidos para los expertos en la materia.

Los portadores líquidos que se pueden emplear incluyen: agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, "crop oil", acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter monometílico de propilenglicol y éter monometílico de dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerina y similares. El agua es generalmente el portador de elección para la dilución de concentrados.

Los portadores sólidos adecuados incluyen: talco, arcilla de pirofilita, sílice, arcilla de atapulgita, arcilla de caolín, kieselgur, yeso, tierra de diatomeas, cal, carbonato de calcio, arcilla de bentonita, tierra de batán, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscaras de nuez, lignina y similares.

Normalmente es deseable incorporar uno o más agentes tensioactivos en las composiciones de la presente invención. Tales agentes tensioactivos se emplean ventajosamente en composiciones tanto sólidas como líquidas, especialmente las diseñadas para que se diluyan con portador antes de su aplicación. Los agentes tensioactivos pueden ser: aniónicos, catiónicos o no iónicos por naturaleza y se pueden emplear como: agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o para otros propósitos. Los agentes tensioactivos típicos incluyen sales de alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato, tal como dodecilmecenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol-óxido de alquileo, tales como nonilfenol-C₁₈ etoxilado; productos de adición de alcohol-óxido de alquileo, tales como alcohol tridecílico-C₁₆ etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonato, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauril trimetilamonio; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno y sales de ésteres de mono dialquilsulfato.

Otros adyuvantes usados comúnmente en composiciones agrícolas incluyen: agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes de neutralización y tampones, inhibidores de la corrosión, colorantes, odorizantes, agentes extendedores, agentes auxiliares de penetración, agentes de adhesión, agentes dispersantes, agentes espesantes, depresores del punto de congelación, agentes antimicrobianos y similares. Las composiciones también pueden contener otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores del crecimiento vegetal, fungicidas, insecticidas y similares y se pueden formular con fertilizantes líquidos o sólidos, portadores de fertilizantes en forma de partículas, tales como: nitrato de amonio, urea y similares.

La concentración de los ingredientes activos en las composiciones herbicidas de esta invención es generalmente de 0,001 a 98 por ciento en peso. Con frecuencia se emplean concentraciones de 0,01 a 90 por ciento en peso. En composiciones diseñadas para que se empleen como concentrados, el ingrediente activo está presente generalmente en una concentración de 5 a 98 por ciento en peso, preferiblemente 10 a 90 por ciento en peso. Tales composiciones se diluyen típicamente con un portador inerte, tal como agua, antes de su aplicación. Las composiciones diluidas normalmente aplicadas a malas hierbas o al lugar de las malas hierbas, generalmente contienen 0,0001 a 1 por ciento en peso de ingrediente activo y preferiblemente contienen 0,001 a 0,05 por ciento en peso.

Las presentes composiciones se pueden aplicar a malas hierbas o su lugar por el uso de espolvoreadores terrestres o aéreos, pulverizadores y aplicadores de gránulos, convencionales, por adición a agua para irrigación y por otros medios convencionales conocidos para los expertos en la materia.

5 Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar los diversos aspectos de esta invención y no se deberían interpretar como limitaciones a las reivindicaciones.

Los compuestos 16, 19 y 55 son compuestos de la invención. El resto de compuestos se presentan solamente como ejemplos comparativos.

Ejemplos

1. Preparación de ácido 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 1)

10 En un vaso de precipitados de 3 litros (l) se añadieron 2.000 gramos (g) de agua caliente, 115,1 g de NaOH al 50 por ciento en peso y 200 g de ácido 4-amino-3,5,6-tricloro-piridin-2-carboxílico húmedo (79,4 por ciento). La solución se agitó durante 30 minutos (min), se filtró por un filtro de papel y se transfirió a un tanque de alimentación/recirculación de 5 l. Esta solución pesó 2.315 g y contenía ácido 4-amino-3,5,6-tricloro-piridin-2-carboxílico al 6,8 por ciento. Esta alimentación se recirculó a una velocidad de aproximadamente 9,46 l/min y una temperatura de 30°C por una celda electroquímica no dividida, con un ánodo de Hastelloy C y un cátodo de tamiz de malla de plata, expandido. Después de anodización normal a +0,7 volt (v), se invirtió la polaridad de la celda y empezó la electrólisis. Se controló el potencial de trabajo del cátodo a -1,1 a -1,4 v en relación con un electrodo de referencia de Ag/AgCl (Cl⁻ 3,0 M). Mientras se estaba recirculando la alimentación, se bombeó lentamente una solución de NaOH al 50 por ciento en el tanque de recirculación para mantener la concentración de NaOH a 1,5 a 2,0 por ciento en exceso. Después de aproximadamente 15 horas (h), se terminó la electrólisis y se filtró el efluente de la celda por un filtro de papel. La solución se neutralizó con HCl concentrado y se concentró a aproximadamente 750 g de concentrado bruto. El concentrado se calentó a 85°C con agitación y se ajustó el pH a menos de 1 con HCl concentrado, durante 30 min. La suspensión acuosa resultante se enfrió a temperatura normal y se filtró. La torta de masa filtrante se lavó con porciones de agua de 3x200 mililitros (ml) y se secó bajo vacío a 80°C. El producto seco, 118,1 g se ensayó en producto deseado al 90,6 por ciento; la cromatografía de gases (CG) indicó ácido 4-amino-3,5,6-tricloropiridin-2-carboxílico a aproximadamente 4 por ciento, restante, como una impureza. Una muestra purificada de ácido 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico tenía un punto de fusión (pf) de 185-187°C (dec.); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13,9 (a, 1H); 7,0 (a m, 2H); 6,8 (s, 1H); ¹³C RMN {¹H} (DMSO-d₆) δ 165,4 (1C); 153,4 (1C); 149,5 (1C); 147,7 (1C); 111,0 (1C); 108,1 (1C).

2. Preparación de 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de 2-etilhexilo (Compuesto 2)

30 A una solución de 2-etilhexanol (10 ml) y ácido sulfúrico (1 ml) se añadió ácido 4-amino-3,6-dicloro-piridin-2-carboxílico (0,0097 moles; 2,0 g). Después de calentar la reacción para hacerla hervir a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (75 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El sólido resultante se recrystalizó de diclorometano y hexano y se filtró para dar 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de 2-etilhexilo (0,0074 moles; 2,36 g) como un sólido cristalino (pf 55°C). ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,9 (7 H, m); 1,3 (7 H, m); 1,7 (1 H, m); 4,3 (2 H, d); 5,1 (2 H, a s); 6,7 (1 H, s).

Se prepararon los siguientes ésteres de ácido 4-amino-3,5,6-tricloro-piridin-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2:

4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 3); pf 134-135°C.

4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de etilo (Compuesto 4); pf 98-99°C.

40 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de n-propilo (Compuesto 5); pf 94-95°C.

4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de isopropilo (Compuesto 6); pf 114-115°C.

4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de n-butilo (Compuesto 7); pf 78-79°C.

4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de n-pentilo (Compuesto 8); pf 71-73°C.

4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de n-hexilo (Compuesto 9); pf 65-66°C.

45 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de butoxietilo (Compuesto 10); pf 64-7°C como el monohidrato.

3. Preparación de 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxamida (Compuesto 11)

A un matraz de tres bocas de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, se añadieron metilo 750 (10,0 g; 45 mmoles) y NH₄OH ac. al 28% (35 ml) a 0°C. La suspensión se agitó vigorosamente durante 24 h mientras se calentaba gradualmente a 25°C. La suspensión se filtró por succión y la torta de masa filtrante se lavó en el filtro con agua fría (2 x 100 ml). Después de secar al aire en el filtro, se recogió el producto sólido blanco, analíticamente puro, para dar 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxamida 11 (8,58 g; rendimiento del 92%); pf 240-241°C.

4. Preparación de N-acetil-4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 12) y 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de N,N-diacetilo (Compuesto 13)

Una solución de anhídrido acético (75 ml) y 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (0,00904 moles; 2,0 g) se agitó y se calentó para hacerla hervir a reflujo durante la noche. La solución se enfrió, se concentró y se absorbió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La solución se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se aisló la mancha delantera que corría y dio un aceite amarillo identificado como la 4-amida diacilada, Compuesto 13 (0,0023 moles; 0,700 g). ^1H RMN 2,2 (6 H, s); 3,9 (3 H, s); 7,3 (1 H, s). La segunda mancha dio un sólido amarillo identificado como la 4-amida monoacilada, compuesto 12 (0,0035 moles; 0,920 g); pf 102-103°C.

10 5 Preparación de ácido 4-amino-6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 14)

A. N-óxido de 6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxilato de metilo

15 A una solución 6-bromo-3-cloro-piridin-2-carboxilato de metilo (0,13 moles; 32,1 g) en ácido trifluoroacético (75 ml) y anhídrido trifluoroacético (40 ml) se añadió cuidadosamente peróxido de hidrógeno al 50% (0,17 moles; 13 g). La reacción fue isotérmica a reflujo. Después de agitar durante 30 min, la solución se vertió en una mezcla de hielo y bisulfito de sodio al 10 por ciento (150 ml). El sólido resultante se recogió y se secó a vacío para dar un sólido blanco (0,08 moles; 21,4 g). ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,1 (3H, s); 7,3 (1H, d); 7,7 (1H, d).

B. N-óxido de 6-bromo-3-cloro-4-nitropiridin-2-carboxilato de metilo

20 A una solución de ácido nítrico fumante (10 ml) y ácido sulfúrico fumante (10 ml) se añadió N-óxido de 6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxilato de metilo y la reacción se calentó a 70°C en un baño de aceite, durante 4 h. La mezcla se vertió sobre agua de hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml) y los extractos combinados se volvieron a lavar con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El aceite oscuro se cromatografió sobre sílice en EtOAc/hexano 4:1 para dar N-óxido de 6-bromo-3-cloro-4-nitropiridin-2-carboxilato de metilo (0,007 moles; 2,2 g). ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,1 (3H, s); 8,4 (1H, s).

C. 4-Amino-6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxilato de metilo

25 A una solución de tetracloruro de titanio (0,015 moles; 2,8 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (0,0175 moles; 0,7 g). La suspensión acuosa negra se agitó 15 min antes de añadir N-óxido de 6-bromo-3-cloro-4-nitropiridin-2-carboxilato de metilo (0,007 moles; 2,3 g) en THF (25 ml). La solución se agitó 1 h antes de verterla en $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ 1:1 y filtrar. El líquido filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido rojo se cromatografió sobre sílice en EtOAc/hexano 4:1 para dar 4-amino-6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxilato de metilo (0,003 moles; 0,8 g); pf 194-5°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 3,95 (3H, s); 5,3 (2H, a s); 6,9 (1H, s).

D. Ácido 4-amino-6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 14)

35 A 4-amino-6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxilato de metilo (200 mg; 0,8 mmoles) en 10 ml de metanol se añadió NaOH 2 N en exceso (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, a temperatura normal y después se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se disolvió en agua y éter dietílico. Después de la separación de las fases, se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N a un pH=2. La capa acuosa se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en 50 ml de metanol y se filtró. El líquido filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico al 5 por ciento en éter de petróleo para dar 70 mg de ácido 4-amino-6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxílico, pf 182-183°C.

6. Preparación de 4-amino-3-cloro-6-fluoro-piridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 15)

A. 3-Cloro-4,6-difluoropiridin-2-carboxilato de metilo

40 A una solución de 3,4,6-tricloropiridin-2-carboxilato de metilo (0,010 moles; 2,4 g) en DMSO (10 ml) se añadió fluoruro de cesio (0,038 moles; 3,8 g) y se calentó la suspensión durante 2 h, a 100°C. La mezcla de reacción se disolvió en HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). La capa orgánica se trató con (trimetilsilil)diazometano (TMSCHN_2) para volver a esterificar cualquier éster hidrolizado. La mezcla se concentró y el residuo resultante se cromatografió sobre sílice con EtOAc/hexano al 10 por ciento para dar 3-cloro-4,6-difluoro-piridin-2-carboxilato de metilo (0,0072 moles; 1,5 g). ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,00 (3H, s); 6,95-6,90 (1H, m). ^{19}F RMN $\{^1\text{H}\}$: δ -65,0 (d, J = 17 Hz); 95,8 (d, J = 17 Hz).

B. 4-Amino-3-cloro-6-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 15)

50 Se añadió azida de sodio (0,0086 moles; 0,60 g) a una solución de 3-cloro-4,6-difluoropiridin-2-carboxilato de metilo (0,0072 moles; 1,5 g) en 15 ml de dimetilformamida (DMF). La solución se agitó 10 min, a temperatura normal, antes de verterla en 350 ml de agua y extraer la mezcla acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y después se trató con NaBH_4 en exceso durante 30 min. El NaBH_4 en exceso se enfrió rápidamente con EtOH acuoso y se diluyó la mezcla con agua (200 ml). La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a un polvo blanco ligeramente oscurecido que

se purificó por HPLC de fase inversa para dar 4-amino-3-cloro-6-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo (0,0059 moles; 1,2 g). ^1H RMN (CDCl_3): δ 3,95 (3H, s); 5,2-5,1 (2H, a s); 6,36 (1H, s). ^{19}F RMN (^1H): δ -72,7.

7. Preparación de ácido 4-amino-3,5-difluoro-6-bromopiridin-2-carboxílico (Compuesto 16)

A. Preparación de 4-amino-3,5,6-trifluoro-2-cianopiridina

5 A una solución de 3,4,5,6-tetrafluoro-2-cianopiridina en DMF (75 ml) a 0°C, se añadió lentamente hidróxido de amonio concentrado (15 ml). La reacción se agitó unos 15 min adicionales y se diluyó la solución con agua (150 ml). El sólido se recogió y se secó al aire para dar 4-amino-3,5,6-trifluoro-2-cianopiridina (25,5 g; 0,16 moles; 92%); pf 291-3° C.

B. Preparación de 4-amino-6-bromo-3,5-difluoropiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 16)

10 Una solución de 4-amino-3,5,6-trifluoro-2-cianopiridina (19 g; 0,12 moles) en bromuro de hidrógeno al treinta por ciento en ácido acético (150 ml) se puso en una bomba Paar y se calentó a 110°C, durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (300 ml) y se recogió el sólido (4-amino-6-cloro-3,5-difluoropiridin-2-carboxiamida). Este material, sin purificación adicional, se suspendió en metanol (500 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado. La suspensión acuosa se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 4 h y, después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (1.000 ml) y se recogió el sólido y se secó para dar 4-amino-6-bromo-3,5-difluoropiridin-2-carboxilato de metilo (9,6 g; 0,04 moles; 25%); pf 110-111°C.

8. Preparación de ácido 4-amino-3,6-dibromopiridin-2-carboxílico (Compuesto 17)

20 Se aminó selectivamente 3,4,5,6-tetrabromopiridin-2-carboxamida (5,0 g) con gas amoníaco a TA, en 100 ml de metanol. La solución resultante se concentró a un sólido blanco ligeramente oscurecido y se hidrolizó con ácido sulfúrico conc. (25 ml), a 140°C, durante 3 h. La mezcla se hizo básica con NaOH, se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se acidificó y se filtró para dar 1,4 g de ácido 4-amino-3,6-dibromopiridin-2-carboxílico puro; pf 205°C dec.

9. Preparación de 4-amino-3,5,6-tribromopiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 18)

Se preparó 4-amino-3, 5, 6-tribromopiridin-2-carboxilato de metilo por aminación de 3,4,5,6-tetrabromopiridin-2-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6B. ^1H . RMN (CDCl_3): δ 3,95 (3H, s); 6,9-6,8 (2H, a s).

10. Preparación de ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropiridin-2-carboxílico (Compuesto 19)

25 A una solución de 4-amino-3, 6-dicloro-piridin-2-carboxilato (1,5 g; 6,8 mmoles) en 20 ml de acetonitrilo seco, se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor™ de Aldrich Chemical Company, Inc.; 2,9 g; 2,59 mmoles [F^+]/g). Se calentó la mezcla resultante para hacerla hervir a reflujo durante 3 h, después se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Este material se absorbió en Et_2O y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir un aceite pardo. El producto bruto se purificó
30 vía HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua al 50%) para dar 0,37 g de sólido blanco que se agitó en NaOH 1 N, durante 1 h, después se hizo ácida con HCl conc. El sólido blanco precipitado se recogió con succión, se lavó con H_2O y se secó bajo vacío para dar 170 mg de ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropiridin-2-carboxílico (rendimiento del 11%); pf 214°C dec.

11. Preparación de ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-bromopiridin-2-carboxílico (Compuesto 20)

35 A una solución de 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (18 g; 81 mmoles) en 100 ml de ácido sulfúrico fumante se añadió bromo (15 ml; exceso). La mezcla resultante se calentó a 70°C, durante 30 min, después se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Este material se vertió en agua de hielo (1.000 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir un sólido pardo. El producto bruto se purificó vía HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua al 50%) para dar 21 g de ácido 4-amino-
40 3,6-dicloro-5-bromopiridin-2-carboxílico como un sólido blanco (rendimiento del 91%); pf 201-202°C.

12. Preparación de ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-trifluorometilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 21)

45 Una solución de 4-amino-3,6-dicloro-5-trifluorometil-2-cianopiridina (0,5 g; 1,96 mmoles) en 10 ml de H_2SO_4 al 85% se agitó a 140°C, durante 0,5 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara y se añadió a hielo. El sólido blanco precipitado se recogió con succión, se enjuagó varias veces más con agua y se permitió que se secase al aire para dar 0,33 g de producto como un sólido blanco (rendimiento del 61,4%); pf 173°C.

13. Preparación de ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-metoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 22)

A. N-óxido de 3-cloro- 5-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo

50 En un matraz de 3 bocas, seco, se añadió N-óxido de 3,5-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (5,0 g; 22,5 mmoles) a 25 ml de metanol para dar una suspensión acuosa. Se añadió una solución al 25% de metóxido sódico en metanol (5,40 ml; 23,62 mmoles) y se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción en acetato de etilo y se añadió a H_2O . Las capas se separaron y se saturó la capa acuosa con salmuera y se extrajo 2 veces más en

acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar un sólido blanco. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice) usando un eluyente de Et_2O /éter de petróleo al 50% (1,5 l) después Et_2O al 100% para dar 1,76 g de un sólido blanco; pf 154-156°C.

B. N-óxido de 3-cloro-5-metoxi-4-nitropiridin-2-carboxilato de metilo

5 Se añadió lentamente a N-óxido de 3-cloro-5-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (1,41 g; 5,97 mmoles) en H_2SO_4 enfriado a 0°C, una mezcla 50/50 de óleo al 30% y HNO_3 fumante. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente y después se calentó a 70°C, durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se enfrió a 0°C. Se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio saturado y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó 2 veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a
10 sequeidad. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice) usando un eluyente de acetato de etilo/hexano, al 20%, dio 300 mg de un sólido amarillo; pf 160°C.

C. 3,6-Dicloro-5-metoxi-4-nitropiridin-2-carboxilato de metilo

A N-óxido de 3-cloro-5-metoxi-4-nitro-piridin-2-carboxilato de metilo (0,300 g; 1,12 mmoles) en 5 ml de cloroformo, se añadió PCl_3 (0,664 ml; 7,62 mmoles). La mezcla de reacción se calentó para hacerla hervir a reflujo, durante 8 h y
15 después se concentró a sequeidad a vacío para dar 300 mg de un sólido blanco.

D. 4-Amino-3,6-dicloro-5-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo

A 3,6-dicloro-5-metoxi-4-nitropiridin-2-carboxilato de metilo (0,300 g; 1,06 mmoles) en 5 ml de acetato de etilo se añadió $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (1,60 g; 7,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C, durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato de sodio saturado y una solución saturada de KHF_2 a mezcla de
20 reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó 2 veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a sequeidad para dar 0,250 g de un sólido amarillo.

E. Ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-metoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 22)

Se preparó ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-metoxipiridin-2-carboxílico por saponificación del éster metílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17 (D) ; pf 154-156°C.

14. Preparación de ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-metiltiopiridin-2-carboxílico (Compuesto 23)

Se preparó ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-metiltiopiridin-2-carboxílico por analogía a la preparación de ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-metoxipiridin-2-carboxílico, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, usando tiometóxido de sodio en vez de metóxido de sodio; pf 160°C dec.

30 15. Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-feniltio-piridin-2-carboxilato (Compuesto 24)

Se preparó ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-feniltiopiridin-2-carboxílico por analogía a la preparación de ácido 4-amino-3,6-dicloro-5-metoxipiridin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, usando tiufenóxido de sodio en vez de metóxido de sodio; pf 160°C dec.

16. Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-nitropiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 25)

35 A una solución que contiene ácido 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (0,5 g; 2,43 mmoles) y 10 ml de H_2SO_4 conc., se añadió gota a gota una mezcla de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ conc. (1 ml/ 1 ml) a TA. Después de agitar durante 5 min, la mezcla de reacción se añadió a hielo y el sólido se recogió por filtración a vacío. El sólido resultante se disolvió en MeOH/EtOAc al 20% y se añadió después trimetilsilildiazometano (TMSCHN_2) hasta que la reacción se acabó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se absorbió en Et_2O y se lavó con NaHCO_3 acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró
40 y se concentró para dar un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo-hexano al 10% para dar 80 mg del éster metílico como un sólido amarillo; pf 127-8°C.

17. Preparación de ácido 4-N-metilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 26)

A. 3,6-Dicloropiridin-2-carboxilato de metilo

45 A un matraz de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo se añadió ácido 3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (50,0 g; 260,42 mmoles) en metanol (200 ml). Se burbujeó $\text{HCl}_{(g)}$ hasta que la solución llegó a estar saturada y se agitó a temperatura ambiente, durante 2 h. La solución se concentró a sequeidad a vacío. Se añadió éter dietílico para preparar una suspensión acuosa que se añadió con posterioridad a un matraz cargado con una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio saturado/éter dietílico y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 X 300 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar 46,6 g de un sólido amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,00 (s, 3H); 7,41 (d, 1H); 7,80 (d, 1H).

B. N-óxido de 3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo

Se disolvió 3,6-dicloropicolinato de metilo (20,0 g; 97,07 mmoles) en una cantidad mínima de ácido trifluoroacético (TFA). En un matraz separado se agitó anhídrido trifluoroacético (ATFA, 38 ml) y H₂O₂ al 50% (9,9 g; 145,61 mmoles) que se añadió a la solución de TFA. La mezcla de reacción se agitó a reflujo, durante 1 h y se concentró a sequedad. El aceite naranja se disolvió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a un sólido amarillo. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice) usando un eluyente de acetato de etilo/hexano al 50% dio 12,13 g de un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 4,00 (s, 3H); 7,25 (d, 1H); 7,50 (d, 1H).

C. 3,4,6-Tricloropiridin-2-carboxilato de metilo

A N-óxido de 3,6-dicloropicolinato de metilo (5,0 g; 22,52 mmoles) disueltos en 15 ml de acetonitrilo se añadió POCl₃ (4,20 ml; 45,04 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a vacío. El aceite naranja resultante se disolvió en éter dietílico. Cuidadosamente, se añadió bicarbonato de sodio saturado y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (2 X 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice) usando un eluyente de acetato de etilo/hexano al 20% dio 5,89 g de un sólido amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃): δ 4,00 (s, 3H); 7,55 (s, 1H).

D. Ácido 3,4,6-tricloropiridin-2-carboxílico

A 3,4,6-tricloropicolinato de metilo (3,57 g; 14,85 mmoles) en 20 ml de metanol se añadió NaOH 1N (14,85 ml; 14,85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a sequedad a vacío. Se añadieron 100 ml de cada uno de éter dietílico y H₂O. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH=2. Se añadió cloruro de metileno y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ adicional (2 X 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 3,13 g de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,50 (s, 1H).

E. Ácido 4-N-metilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 26)

Se disolvió ácido 3,4,6-tricloropiridin-2-carboxílico (1,56 g; 6,89 mmoles) en metilamina y se puso en una bomba Parr a 80°C, durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió HCl 1N hasta pH=2. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentró a sequedad. El producto deseado se trituró a partir de éter dietílico/éter de petróleo al 5%; el sólido se filtró y se secó para dar 0,600 g de un sólido amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,75 (s, 3H); 5,70 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); pf 170-172°C.

Se prepararon los siguientes N-alquilanálogos de ácido 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17:

ácido 4-N-etilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 27); pf 136-137°C.

ácido 4-N-isopropilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 28); pf 146-147°C.

ácido 4-N-butilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 29); pf 96-97°C.

35 ácido 4-N-alilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 30); pf 128-131°C.

ácido 4-N-hidroxietilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 31); pf 140-141°C.

ácido 4-N-metoxietilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 32); pf 97-99°C.

ácido 4-N,N-dimetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 33); pf 110°C.

ácido 4-N-hidroxi-N-metil-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 34); pf 140-1°C.

40 ácido 4-N-metoxi-N-metil-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 35); pf 98-99°C.

ácido 4-pirrolidino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 36); pf 153-5°C.

ácido 4-pirrol-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 37); pf 155-156°C.

18. Preparación de ácido metil-4-azido-6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 38)

45 A una solución de 4,6-dibromo-3-cloropiridin-2-carboxilato de metilo (6,0 g; 0,018 moles) en DMF (50 ml) se añadió azida de sodio (2,0 g; 0,03 moles) y se calentó la solución a 50°C, durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (200 ml) y se enfrió a 0°C, durante 1 h. El sólido se recogió para dar 4-azido-6-bromo-3-cloropiridin-2-carboxilato de metilo (4,4 g; 0,012 moles; 66%); pf 84-86°C

19. Preparación de ácido 4-nitro-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 39)

5 Se disolvió N-óxido de 3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (5,0 g; 22,52 mmoles) en una mínima cantidad de H₂SO₄. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y se le añadió lentamente óleo al 30% (9,6 ml) y HNO₃ fumante (9,6 ml), se calentó gradualmente a 65°C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se le añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio saturado. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 X 150 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 0,10 g de un sólido amarillo; pf 192-193°C.

20. Preparación de ácido 4-N,N-dimetilformamidino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 40)

10 A una suspensión de ácido metil-4-amino-3,6-dicloro-piridin-2-carboxílico (2,07 g; 10,0 mmoles) en THF (50 ml) se añadieron 5,0 eq de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (50 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C, durante 1 h, tiempo durante el que la suspensión llegó a ser una solución homogénea. La mezcla de reacción enfriada se concentró a vacío, se trituró con hexanos a un sólido amorfo blanco y se secó bajo alto vacío para dar 2,5 g de un polvo blanco altamente higroscópico (rendimiento del 95%); ¹H RMN (DMSO) δ 8,21 (1H, s); 7,95 (1H, s); 3,25 (3H, s); 3,17 (3H, s).

21. Preparación de ácido 4-amino-6-bromo-3-metoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 41)15 A. 4,6-Dibromo-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo

20 A 3,98 g de 4,6-dibromo-3-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (3,98 g; 12,81 mmoles) en 40 ml de acetona se añadió K₂CO₃ (2,0 g; 14,47 mmoles) y sulfato de dimetilo (1,20 ml; 12,37 mmoles). La mezcla de reacción se calentó para hacerla hervir a reflujo durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice). La elución con acetato de etilo/hexano, al 15%, dio 0,980 g de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ3,95 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 7,80 (s, 1H).

B. 4-Azido-6-bromo-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo

25 Se disolvió 4,6-dibromo-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (0,980 g; 3,02 mmoles) en una cantidad mínima de DMF. Se añadió lentamente azida de sodio (0,216 g; 3,32 mmoles) seguido por H₂O para formar una solución homogénea. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 2 días. Se añadió la mezcla de reacción a un matraz cargado con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Se combinaron los extractos y se volvieron a lavar con H₂O, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 0,500 g de un aceite naranja. ¹H RMN (CDCl₃): δ3,90 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 7,20 (s, 1H).

30 C. 4-Amino-6-bromo-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo

35 A 4-azido-6-bromo-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (0,500 g; 1,74 mmoles) en 10 ml de metanol se añadió NaBH₄ (0,046 g; 1,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice). La elución con acetato de etilo al 100% dio 0,300 g de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ3,90 (s, 1H); 3,95 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 6,85 (s, 1H).

D. Ácido 4-amino-6-bromo-3-metoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 41)

40 A 4-amino-6-bromo-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (0,300 g; 1,15 mmoles) en 10 ml de metanol se añadió NaOH 1N (1,15 ml; 1,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a sequedad a vacío. Se añadieron éter dietílico y H₂O. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH=2 y se concentró a sequedad. Se añadió metanol (50 ml) al sólido blanco. La mezcla se filtró y el líquido filtrado se concentró a sequedad. La trituración con éter dietílico/éter de petróleo al 5% dio 0,180 g de un sólido rosa claro. ¹H RMN (DMSO): δ3,60 (s, 3H); 6,80 (s, 1H).

22. Preparación de ácido 4-amino-6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 42)A. 4-Amino-6-bromo-5-cloro-3-metoxi-piridin-2-carboxilato de metilo

45 50 A 4-amino-6-bromo-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (1,45 g; 5,56 mmoles) en 10 ml de acetonitrilo se añadió cloruro de sulfurilo, en exceso, vía pipeta hasta que la solución quedó amarilla. La solución se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 5 min. La mezcla de reacción se añadió a bicarbonato de sodio saturado y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se lavó en éter dietílico/éter de petróleo al 10% y se filtró el sólido para dar 0,580 g de un sólido blanco.

B. Ácido 4-amino-6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 42)

5 A 4-amino-6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (0,300 g; 1,02 mmoles) en 10 ml de metanol se añadió NaOH 1 N (1,10 ml; 1,10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 4 h y después se concentró a sequedad a vacío. La capa acuosa resultante se acidificó con HCl concentrado. El sólido blanco se recogió por filtración y se enjuagó con H₂O. El sólido se secó a 50°C bajo vacío para dar 0,230 g de un sólido suelto, blanco; pf 154-156°C.

23. Preparación de ácido 4-amino-5,6-dicloro-3-fluoropiridin-2-carboxílico (Compuesto 43)A. 4-Amino-5,6-dicloro-2-triclorometil-piridina

10 A una solución de 4,5,6-tricloro-2-triclorometilpiridina (2 g; 6,7 mmoles) en DMF acuoso se añadió NaN₃ (0,5 g; 7,7 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 70°C, durante 2 h, se añadió a H₂O y se extrajo (3x) con Et₂O. La capa orgánica se concentró para producir un sólido blanco, que se disolvió en 10 ml de MeOH. Se añadió NaBH₄ en exceso y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Este material se añadió a H₂O, se extrajo (3x) con Et₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El sólido resultante se lavó varias veces con hexano para dar 1,3 g de 4-amino-5,6-dicloro-2-triclorometilpiridina.

15 B. Ácido 4-amino-5,6-dicloro-3-fluoropiridin-2-carboxílico (Compuesto 43)

20 A una solución de 4-amino-5,6-dicloro-2-triclorometilpiridina (1,25 g; 4,46 mmoles) en 20 ml de acetonitrilo seco se añadió SelectfluorTM (1,9 g; 2,59 mmoles [F⁺]/g). La mezcla resultante se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 72 h, después se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Este material se absorbió en Et₂O y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite oscuro. El producto bruto se purificó vía HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua al 75%) para dar 0,2 g de sólido blanco que se agitó en H₂SO₄ al 80%, a 155°C, durante 0,5 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara y se extrajo varias veces con MeOH/CH₂Cl₂ al 10%. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco que se lavó varias veces con hexano-éter dietílico para dar 60 mg de ácido 4-amino-5,6-dicloro-3-fluoropiridin-2-carboxílico; pf 208°C dec.

25 24. Preparación de ácido 4-amino-3-bromo-6-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 44)A. 3-Bromo-4-cloropiridin-2-carboxilato de metilo

30 A una solución de ácido 3-bromo-4-cloropiridin-2-carboxílico (1,75 g; 7,4 mmoles) en MeOH se añadió HCl anhidro. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido, que se repartió entre Et₂O y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo pardo. Este material se purificó vía cromatografía de columna por desorción súbita para producir 1,35 g de producto como un aceite amarillo pálido.

B. 3-Bromo-4,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo

35 A una solución de 3-bromo-4-cloropiridin-2-carboxilato de metilo (1,35 g; 5,4 mmoles) en 5 ml de TFA se añadió H₂O₂ al 30% (1 g; 9,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 75°C, durante 0,5 h y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Se añadió Et₂O y la capa orgánica se lavó cuidadosamente con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el correspondiente compuesto intermedio de N-óxido como un sólido blanco. Este material se absorbió en acetonitrilo (5 ml), POCl₃ (2-3 ml) y se calentó para hacerlo hervir a reflujo, durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se añadió a Et₂O y se lavó cuidadosamente con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0,9 g de producto como un aceite pardo claro. Este material fue suficientemente puro para llevarlo a la siguiente etapa.

C. Ácido 4-amino-3-bromo-6-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 44)

45 A una solución de 3-bromo-4,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (0,9 g; 3,2 mmoles) en DMF acuoso se añadió NaN₃ (0,25 g; 3,8 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 60°C, durante 1 h, se añadió a H₂O y se extrajo (3x) con Et₂O. La capa orgánica se concentró para producir un sólido blanco, que se disolvió en 10 ml de MeOH. Se añadió NaBH₄ en exceso y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Este material se añadió a H₂O, se extrajo (3x) con Et₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido resultante se agitó en NaOH 1 N, durante 1 h, se hizo ácido con HCl conc. y se concentró a sequedad. Este material se extrajo con MeOH, se concentró para dar 220 mg de ácido 4-amino-3-bromo-6-cloropiridin-2-carboxílico; pf 175°C dec.

25. Preparación de ácido 4-amino-3,5-dicloro-6-trifluoro-metilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 45)50 A. 4-Cloro-6-trifluorometilpiridin-2-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 6-trifluorometilpicolínico (8,6 g; 45 mmoles; preparada a partir de la correspondiente 6-trifluorometil-2-cianopiridina) en 25 ml de TFA se añadió H₂O₂ al 30% (7,8 g; 67,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C, durante 18 h y se concentró para dar 8,0 g del N-óxido. Este material se agitó en solución de HCl/MeOH,

5 durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo oleoso que se repartió entre Et₂O y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 5,0 g de un aceite amarillo. Se añadió POCl₃ neto y se agitó a reflujo, durante 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, se añadió cuidadosamente a NaHCO₃ saturado y se extrajo (3x) con Et₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido pardo. Este material se purificó vía cromatografía de columna por desorción súbita para dar 2,64 g de producto como un sólido blanco; pf 62-3°C.

B. 4-Amino-6-trifluorometilpiridin-2-carboxilato de metilo

10 A una solución de 4-cloro-6-trifluorometilpiridin-2-carboxilato de metilo (2,44 g; 10,2 mmoles) en DMF acuoso se añadió NaN₃ (0,7 g; 10,8 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 70°C, durante 18 h, se añadió a H₂O y se extrajo (3x) con Et₂O. La capa orgánica se concentró para producir un sólido blanco que se disolvió en 10 ml de MeOH. Se añadió NaBH₄ en exceso y la mezcla de reacción se agitó a TA, durante 0,5 h. Este material se añadió a H₂O, se extrajo (3x) con Et₂O. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó vía cromatografía de columna por desorción súbita para dar 0,95 de producto como un sólido blanco; pf 114°C.

C. 4-Amino-3-5-dicloro-6-trifluoro-metilpiridin-2-carboxilato de metilo

15 A una solución de 4-amino-6-trifluoro-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (0,75 g; 3,4 mmoles) en 5 ml de acetonitrilo seco se añadió SO₂Cl₂ (0,55 ml; 6,8 mmoles). La mezcla resultante se calentó para hacerla hervir a reflujo, durante 0,5 h, después se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Este material se absorbió en Et₂O y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar sólido. El material bruto se purificó vía cromatografía de columna por desorción súbita para producir 0,28 g de producto como un sólido blanco; pf 135-6°C.

D. Preparación de 4-amino-3,5-dicloro-6-trifluorometilpiridin-2-carboxilato (Compuesto 45)

25 A una solución de 4-amino-3-5-dicloro-6-trifluorometilpiridin-2-carboxilato de metilo (0,16 g; 0,56 mmoles) en 5 ml de MeOH se añadió NaOH 1 N en exceso. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 1 h, después se hizo ácida con HCl conc. El sólido blanco precipitado se recogió con succión, se lavó con H₂O y se secó bajo vacío para dar 80 mg del compuesto 45; pf 178°C dec.

26. Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (Compuesto 46)

30 A una solución que contenía éster metílico del ácido 4-amino-6-trifluorometilpiridin-2-carboxílico (0,75 g; 3,4 mmoles) en 5 ml de CH₃CN se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (0,27 ml; 3,4 mmoles) en 1 ml de CH₃CN. Después de agitar a TA, durante 1h, la mezcla de reacción se añadió a 50 ml de Et₂O y se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido. El producto bruto se purificó por cromatografía, se eluyó con acetato de etilo-hexano al 10% para dar 200 mg de producto como un sólido blanco; pf 131-3°C.

27. Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(3,5-dicloro-fenoxi)piridin-2-carboxílico (Compuesto 47)

A. Preparación de N-óxido de 3-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridin-2-carboxilato de metilo

35 A un matraz de 3 bocas, seco, se añadió NaH al 60% (0,432 g; 10,81 mmoles), THF seco (30 ml) y 3,5-diclorofenol (1,76 g; 10,81 mmoles). La mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento de H₂ (g). Se añadió N-óxido de 3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (2,0 g; 9,00 mmoles) en una porción y se agitó a TA, durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 2,40 g de sólido blanco.

B. Preparación de 3,4-dicloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridin-2-carboxilato de metilo

40 A N-óxido del ácido metil-3-cloro-6-(3,5-dicloro-fenoxi)piridin-2-carboxílico (2,40 g; 6,89 mmoles) disuelto en 50 ml de acetonitrilo se añadió POCl₃ (1,28 ml; 13,77 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche, después de lo cual se enfrió a TA y se concentró a sequedad a vacío. El aceite naranja resultante se disolvió en éter dietílico y se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice) usando un eluyente de éter dietílico/hexano al 20% dio 1,93 g de sólido blanco.

C. Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridin-2-carboxilato de metilo

50 Se disolvió ácido metil-3,4-dicloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridin-2-carboxílico (1,93 g; 5,26 mmoles) en una cantidad mínima de DMF y se le añadió cuidadosamente NaN₃ (0,444 g; 6,84 mmoles) y agua para formar una mezcla homogénea que se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua-hielo y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 X 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con éter de petróleo/agua (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad a vacío. El aceite resultante se disolvió en metanol y se le añadió NaBH₄ (0,200 g; 5,26 mmoles) y se agitó a TA, durante 1,5 h. Se añadió acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice) usando un eluyente de éter

dietílico/hexano al 20% - éter dietílico/hexano al 50%, para dar 0,900 g de sólido claro.

D. Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridin-2-carboxílico (Compuesto 47)

5 A ácido metil-4-amino-3-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridin-2-carboxílico (0,0,720 g; 2,07 mmoles) en 20 ml de metanol se añadió NaOH 1 N (2,07 ml) y se agitó a TA, durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a vacío y se añadieron 100 ml de cada uno de éter dietílico y H₂O. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH=2. Se añadió cloruro de metileno y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ adicional (2 X 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad a vacío para dar 0,390 g de ácido 4-amino-3-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridin-2-carboxílico (Compuesto 47), sólido, blanco; pf 196°C.

10 Los siguientes 6-fenoxianálogos de ácido 4-amino-3-cloropiridin-2-carboxílico se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 27:

ácido 4-amino-3-cloro-6-fenoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 48); pf 178°C.

ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-metoxifenoxi)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 49); pf 174°C.

ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-metilfenoxi)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 50); pf 173°C.

ácido 4-amino-3-cloro-6-(3,4-diclorofenoxi)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 51); pf 186-187°C.

15 ácido 4-amino-3-cloro-6-(3-metilfenoxi)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 52); pf 169°C.

ácido 4-amino-3-cloro-6-(3-clorofenoxi)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 53); pf 176°C.

28. Preparación de ácido 4-amino-3,5-dicloro-6-fenoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 54)

A. Preparación de 4-amino-3,5-dicloro-6-fenoxipiridin-2-carboxilato de metilo

20 Una solución de ácido 4-amino-3,5,6-tricloro-piridin-2-carboxílico (7,2 g; 0,03 moles), fenol (3,0 g; 0,036 moles) e hidróxido de sodio (2,7 g; 0,068 moles) en DMSO (60 ml) y agua (9 ml) se calentó a 130°C, durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (250 ml) y se recogió un sólido pegajoso. Este material se disolvió en metanol (100 ml) y se trató con TMSCHN₂ (25 ml, 2 M en hexanos). La reacción se agitó 30 min y se concentró. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (hexano al 80% y acetato de etilo al 20%) para dar 4-amino-3,5 -dicloro-6-fenoxipiridin-2-carboxilato de metilo (1,2 g; 14%); pf 88-90°C.

25 B. Preparación de ácido 4-amino-3,5-dicloro-6-fenoxipiridin-2-carboxílico (Compuesto 54)

A una solución de 4-amino-3,5-dicloro-6-fenoxipiridin-2-carboxilato de metilo en metanol (10 ml) y agua (100 ml) se añadió hidróxido de sodio (exceso de 0,5 g) y la solución se calentó bajo reflujo, durante 3 h. La solución se enfrió y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml). El sólido se recogió para dar ácido 4-amino-3,5-dicloro-6-fenoxipiridin-2-carboxílico (1,1 g; 90%); pf 158-60°C.

30 29. Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(3,4-diclorofenoxi)piridin-2-carboxílico (Compuesto 55)

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(3,4-diclorofenoxi)-piridin-2-carboxílico se fluoró con [bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo-[2.2.2]octano] (F-TEDA) en acetonitrilo en reflujo; pf 156-160°C.

30. Preparación de ácido 4-amino-3,5-dicloro-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-carboxílico (Compuesto 56)

35 Se preparó ácido 4-amino-3,5-dicloro-6-(2-metilpropoxi)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 56) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, usando 2-metilpropanol en vez de fenol; pf 104-6°C.

31. Preparación de Composiciones Herbicidas

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

ES 2 368 326 T3

CONCENTRADOS EMULSIONABLES

Formulación A

	<u>% PESO</u>
Éster 2-butoxiétilico de 4-amino-3,6-dicloropicolinato	26,2
Poliglicol 26-3	5,2
Emulsionante, no iónico - polímero de bloque de (di-sec-butil)fenilpoli(oxipropileno), con oxietileno). El contenido en polioxietileno es aproximadamente 12 moles.	
Witconate P12-20	5,2
(Emulsionante aniónico-dodecibencenosulfonato de calcio - principio activo al 60% en peso)	
Aromático 100 (disolvente aromático de la serie xileno)	63,4

Formulación B

	<u>% PESO</u>
Éster 2-etilhexílico de 4-amino-3,6-dicloropicolinato	3,5
Sunspray 11N (aceite de parafina)	40,0
Poliglicol 26-3	19,0
Ácido oleico	1,0
Disolvente aromático de la serie xileno	36,5

Formulación C

	<u>% PESO</u>
Éster n-butiílico de 4-amino-3,6-dicloropicolinato	13,2
Stepon C-65	25,7
Ethomeen T/25	7,7
Ethomeen T/15	18,0
Disolvente aromático de la serie xileno	35,4

5 Estos concentrados se pueden diluir con agua para dar emulsiones de concentraciones adecuadas para controlar las malas hierbas.

POLVOS HUMECTANTES

Formulación D

	<u>% PESO</u>
Ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico	26,0
Poliglicol 26-3	2,0
Polifon H	4,0

ES 2 368 326 T3

Zeosyl 100 (SiO ₂ hidratada precipitada)	17,0
Arcilla Barden + inertes	51,0

Formulación E

	<u>% PESO</u>
Ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico	62,4
Polifon H (sal sódica de sulfonato de lignina)	6,0
Sellogen HR (naftalenosulfonato de sodio)	4,0
Zeosyl 100	27,6

El ingrediente activo se aplica a los portadores correspondientes y después éstos se mezclan y se muelen para producir polvos humectantes de excelente humectabilidad y polvo en suspensión. Por dilución de estos polvos humectantes con agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar malas hierbas.

5

GRÁNULOS DISPERSABLES EN AGUA

Formulación F

	<u>% PESO</u>
Ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico	26,0
Sellogen HR	4,0
Polifon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Arcilla de caolinita	48,0

Se añadió el ingrediente activo a la sílice hidratada, que después se mezcló con los otros ingredientes y se molió a un polvo. El polvo se aglomeró con agua y se tamizó para proporcionar gránulos en el intervalo de malla de -10 a +60. Por dispersión de estos gránulos en agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar malas hierbas.

10

GRÁNULOS

Formulación G

	<u>% PESO</u>
Ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico	5,0
Celetom MP-88	95,0

Se aplicó el ingrediente activo en un disolvente polar tal como: N-metil-pirolidinona, ciclohexanona, gamma-butirolactona, etc. al portador Celetom MP 88 o a otros portadores adecuados. Los gránulos resultantes se pueden aplicar a mano, por aplicador de gránulos, avión, etc. para controlar malas hierbas.

15

Formulación H

	<u>% PESO</u>
Ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico	1,0
Polifon H	8,0
Nekal BA 77	2,0
Estearato de Cinc	2,0
Arcilla Barden	87,0

Todos los materiales se mezclaron y se molieron a un polvo, después se añadió agua y se agitó la mezcla de arcilla hasta que se formó una pasta. La mezcla se extrusionó por una boquilla para proporcionar gránulos de tamaño apropiado.

Líquidos Solubles en Agua

5	<u>Formulación I</u>	
		<u>% PESO</u>
	Ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico	11,2
	KOH	3,7
	Agua	85,1

Se dispersó ácido 4-amino-3,6-dicloropicolínico en agua. Se añadió lentamente KOH para neutralizar el ácido a un pH de entre 9-12. Se puede añadir un tensioactivo soluble en agua. Se pueden incorporar otros agentes auxiliares para mejorar las propiedades físicas, químicas y/o de formulación.

32. Evaluación de la Actividad Herbicida Posemergencia

10 Se plantaron semillas de las especies de plantas de ensayo, deseadas, en mezcla de plantación Grace-Sierra MetroMix® 306, que tiene típicamente un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido en materia orgánica de aproximadamente 30 por ciento, en tiestos de plástico con una superficie de 64 centímetros cuadrados. Cuando se requirió para asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 7-21 días, en un invernadero, con un fotoperiodo aproximado de 15 h, que se mantuvo a
15 aproximadamente 23-29°C durante el día y 22-28°C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua sobre una base regular y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas de 1.000-W de haluro de metal, superiores, cuando fue necesario. Las plantas se emplearon para el ensayo cuando alcanzaron la fase de la primera o la segunda hoja verdadera.

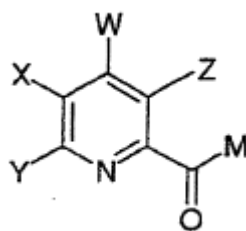
20 Se puso una cantidad pesada, determinada por la proporción más alta que se tenía que ensayar de cada compuesto de ensayo, en un vial de vidrio de 20 ml y se disolvió en 4 ml de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener soluciones madre concentradas. Si no se disolvía fácilmente el compuesto de ensayo, se calentaba la mezcla y/o se sometía a ultrasonidos. Las soluciones madre concentradas obtenidas se diluyeron con una mezcla acuosa que contenía: acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite "crop oil" Atplus 411F y tensioactivo Tritón X-155 en una proporción de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener soluciones para pulverizado de concentración conocida. Las soluciones que contenían la concentración más alta que se tenía que ensayar, se prepararon por dilución de alíquotas de 2 ml de la solución madre con 13 ml de la mezcla y se prepararon concentraciones más bajas por dilución en serie de la solución madre. Se pulverizaron alíquotas de aproximadamente 1,5 ml de cada solución de concentración conocida uniformemente sobre cada uno de los tiestos de plantas de ensayo, usando un atomizador DeVilbiss conducido por presión de aire comprimido de 2 a 4 psi (140 a 280 kiloPascales) para obtener amplio recubrimiento de cada planta. Se pulverizaron plantas de control de la misma manera con la mezcla acuosa. En este ensayo, una proporción de aplicación de 1 ppm dio como resultado la aplicación de aproximadamente 10^{-4} g/m² (1 g/Ha).

35 Las plantas tratadas y las plantas de control se pusieron en un invernadero, como se describió anteriormente y se regaron por subirrigación para evitar pérdidas por lavado de los compuestos de ensayo. Después de 2 semanas, el estado de las plantas de ensayo, cuando se compara con el de las plantas no tratadas se determinó visualmente y se puntuó en una escala de 0 a 100 por ciento, donde 0 corresponde a no lesión y 100 corresponde a muerte total.

40 Por aplicación del análisis probit bien aceptado, como se describe por J. Berkson en *Journal of the American Statistical Society*, 48, 565 (1.953) y por D. Finney en "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1.952), los datos anteriores se pueden usar para calcular valores GR₅₀ y GR₈₀, que se definen como factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida requerida para matar o controlar el 50 por ciento o el 80 por ciento, respectivamente, de una planta fijada como objetivo.

Algunos de los compuestos ensayados, las proporciones de aplicación empleadas, las especies de plantas ensayadas y los resultados se dan en las Tablas 1-2. La selectividad para el arroz, el maíz y el trigo se ilustra en las Tablas 3-5.

Tabla 1

% Control Posemergente

n°	M	W	X	Y	Z	XANST	% Control			Propor- ción (ppm)
							STEME	POLCO		
1	OH	NH ₂	H	Cl	Cl	95	100	100	125	
2	O-2-EH ²	NH ₂	H	Cl	Cl	95	80	100	250	
3	O-Me	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	125	
4	O-Et	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	125	
5	O-Pr	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	125	
6	O-i-Pr	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	125	
7	O-Bu	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	250	
8	O-pentilo	NH ₂	H	Cl	Cl	100	90	100	250	
9	O-hexilo	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	250	
10	O-BE ³	NH ₂	H	Cl	Cl	90	50	100	125	
11	NH ₂	NH ₂	H	Cl	Cl	80	85	95	125	
12	O-Me	NHC(O)Me	H	Cl	Cl	90	30	100	125	
13	O-Me	N(C(O)Me) ₂	H	Cl	Cl	95	100	80	250	
14	OH	NH ₂	H	Br	Cl	85	90	50	250	
15	OH	NH ₂	H	F	Cl	100	70	90	250	
16	OH	NH ₂	F	Br	F	60	30	70	250	
17	OH	NH ₂	H	Br	Br	100	80	100	250	
18	O-Me	NH ₂	Br	Br	Br	85	90	75	250	
19	OH	NH ₂	F	Cl	Cl	95	95	100	125	
20	OH	NH ₂	Br	Cl	Cl	85	90	50	250	
21	OH	NH ₂	CF ₃	Cl	Cl	70	20	20	250	
22	OH	NH ₂	O-Me	Cl	Cl	80	90	100	250	
23	OH	NH ₂	S-Et	Cl	Cl	90	90	98	125	
24	OH	NH ₂	S-Ph	Cl	Cl	60	50	50	250	
25	O-Me	NH ₂	NO ₂	Cl	Cl	60	50	50	250	

ES 2 368 326 T3

26	OH	NHMe	H	Cl	Cl	90	90	95	125
27	OH	NHEt	H	Cl	Cl	85	100	90	125
28	OH	NH-i-Pr	H	Cl	Cl	95	90	95	250
29	OH	NHBu	H	Cl	Cl	95	90	90	250
30	OH	NH(alilo)	H	Cl	Cl	100	80	100	250
31	OH	NH(CH ₂) ₂ OH	H	Cl	Cl	40	30	70	250
32	OH	NH(CH ₂) ₂ OMe	H	Cl	Cl	80	20	100	250
33	OH	NMe ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	250
34	OH	NMe(OH)	H	Cl	Cl	100	70	100	125
35	OH	NMe(OMe)	H	Cl	Cl	90	60	100	125
36	OH	Pirrolidina	H	Cl	Cl	50	40	80	125
37	OH	Pirrol	H	Cl	Cl	90	70	90	125
38	O-Me	N ₃	H	Br	Cl	90	50	90	125
39 ¹	OH	NO ₂	H	Cl	Cl	85	30	90	125
40	OH	N=CH(NMe ₂)	H	Cl	Cl	100	90	100	250
41	OH	NH ₂	H	Br	O-Me	80	90	100	125
42	OH	NH ₂	Cl	Br	O-Me	85	90	90	250
43	OH	NH ₂	Cl	Cl	F	90	85	60	125
44	OH	NH ₂	H	Cl	Br	90	90	95	125
45	O-Me	NH ₂	Cl	CF ₃	Cl	90	0	80	250
46	O-Me	NH ₂	H	CF ₃	Cl	90	60	100	250
47	OH	NH ₂	H	O-3,5-DCPh ⁴	Cl	100	100	100	250
48	OH	NH ₂	H	O-Ph	Cl	100	60	100	250
49	OH	NH ₂	H	O-4-MeOPh ⁵	Cl	60	0	70	250
50	OH	NH ₂	H	O-4-MePh ⁶	Cl	60	0	70	250
51	OH	NH ₂	H	O-3,4-DCPh ⁷	Cl	100	70	100	250
52	OH	NH ₂	H	O-3-MePh ⁸	Cl	70	20	90	250
53	OH	NH ₂	H	O-3-CPh ⁹	Cl	100	100	100	250
54	OH	NH ₂	Cl	O-Ph	Cl	100	0	40	250
55	OH	NH ₂	F	O-3,4-DCPh ⁷	Cl	100	95	100	250
56	OH	NH ₂	Cl	O-2-MP ¹⁰	Cl	85	30	20	250

¹El compuesto 39 es el N-óxido de piridina

²O-2-EH = 0-2-etilhexilo

³O-BE = 0-(CH₂)₂OBu

⁴O-3,5-DCPh = O-3,5-DicloroC₆H₃

5 ⁵O-4-MeOPh = O-4-MetoxiC₆H₄

⁶O-4-MePh = O-4-MetiloC₆H₄

⁷O-3,4-DCPh = O-3,4-DicloroC₆H₃

⁸O-3-MePh = O-3-MetiloC₆H₄

⁹O-3-CPh = O-3-CloroC₆H₄

¹⁰O-2-MP = O-2-Metilpropilo

5 ne = no se hizo el ensayo

XANST = bardana menor (*Xanthium strumarium*)

STEME = alsine (*Stellaria media*)

POLCO = enredadera anual (*Polygonum convolvulus*)

Tabla 2
% CONTROL DE LA ACTIVIDAD HERBICIDA POSEMERGENCIA

Comp. No.	Proporción, ppm	STEME	XANST	CHEAL	AMARE	ABUTH	VIOTR	POLCO	ALOMY	ECHCG	DIGSA	SETFA	SORBI	AVEFA
1	125	90	100	100	95	70	80	100	50	45	60	75	50	50
4	125	70	100	100	100	70	70	100	40	50	70	75	40	40
14	125	65	100	95	90	85	75	100	50	65	65	65	60	40
19	125	60	95	95	60	50	50	100	20	10	30	20	10	20

STEME = alsine (*Stelaria media*)

CHEAL= quinoa blanca (*Chenopodium album*)

ABUTH = malva blanca (*Abutilion theophrasti*)

POLCO = enredadera anual (*polygonum convolvulus*)

ECHCG = capín (*Echinochloa crus-galli*)

SETFA = cola de zorra gigante (*Setaria faberi*)

AVEFA = avenas locas (*Avena fatua*)

XANST = bardana menor (*Xanthium strumarium*)

AMARE = yuyo colorado (*Amaranthus retroflexus*)

VIOTR = pensamiento (*Viola tricolor*)

ALOMY = alopecuro de los campos (*Alopecurus myosuroides*)

DIGSA = pasto de cuaresma (*Digitaria sanguinalis*)

SORBI = sorgo rox orange (*Sorghum bicolor*)

Tabla 3

Control de Diversas Malas Hierbas Clave en Arroz

Evaluación posemergente - % control

Comp nº	ORYZA	ECHCG	CYPES	Proporción (ppm)
1	10	75	75	250
14	10	65	75	250
27	40	70	50	250

ORYZA = arroz (*Oryza sativa*)

5 ECHCG = capín (*Echinochloa crus-galli*)

CYPES = chufa (*Cyperus esculentus*)

Tabla 4

Control de Diversas Malas Hierbas Clave en Maíz

Evaluación posemergente - % control

Comp nº	ZEAMX	ABUTH	AMARE	XANST	Proporción (ppm)
15	0	40	75	90	250
20	10	70	90	85	250
33	20	80	50	100	125
43	0	70	90	85	250

10 ZEAMX = maíz (*Zea mays*)

ABUTH = malva blanca (*Abutilion theophrasti*)

AMARE = yuyo colorado (*Amaranthus retroflexus*)

XANST = bardana menor (*Xanthium strumarium*)

Tabla 5

15 **Control de Diversas Malas Hierbas Clave en Trigo**

Evaluación posemergente - % control

Comp nº	TRZAS	STEME	CHEAL	POLCO	Proporción (ppm)
14	0	70	70	90	250
23	20	30	90	98	125
41	10	20	90	100	250
46	10	50	100	100	31

TRZAS = trigo (*Triticum aestivum*)

STEME = alsine (*Stellaria media*)

20 CHEAL = quinoa blanca (*Chenopodium album*)

POLCO = enredadera anual (*Polygonum convolvulus*)

33. Evaluación de la Actividad Herbicida Preemergencia

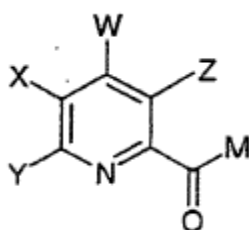
5 Se plantaron semillas de las especies de plantas de ensayo, deseadas, en una matriz de suelo preparada por mezclamiento de un suelo limoso (43 por ciento limo, 19 por ciento arcilla y 38 por ciento arena, con un pH de aproximadamente 8,1 y un contenido en materia orgánica de aproximadamente 1,5 por ciento) y arena en una relación 70 a 30. La matriz de suelo estuvo contenida en tiestos de plástico con una superficie de 113 centímetros cuadrados. Cuando se requirió para asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico.

10 Se puso una cantidad pesada, determinada por la proporción más alta que se tenía que ensayar, de cada compuesto de ensayo, en un vial de vidrio de 20 ml y se disolvió en 4 ml de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y dimetilsulfóxido para obtener soluciones madre concentradas. Si no se disolvía fácilmente el compuesto de ensayo, se calentaba la mezcla y/o se sometía a ultrasonidos. Las soluciones madre obtenidas se diluyeron con una mezcla 99,9:0,1 de agua y tensioactivo Tween® 155 para obtener soluciones de aplicación de concentración conocida. Las soluciones que contenían la concentración más alta que se tenía que ensayar, se prepararon por dilución de alíquotas de 2 ml de la solución madre con 15 ml de la mezcla y se prepararon concentraciones más bajas por dilución en serie de la solución madre. Una alíquota de 2,5 ml de cada solución de concentración conocida se pulverizó uniformemente sobre la superficie del suelo (113 cm. cuadr.) de cada tiesto sembrado usando una jeringa de vidrio Cornwall de 5,0 ml, equipada con una boquilla de cono hueco TeeJet TN-3 para obtener recubrimiento cuidadoso del suelo en cada tiesto. Se pulverizaron tiestos de control de la misma manera con la mezcla acuosa.

20 Los tiestos tratados y los tiestos de control se pusieron en un invernadero mantenidos con un fotoperiodo aproximado de 15 h y temperaturas de aproximadamente 23-29°C, durante el día y 22-28°C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua sobre una base regular y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas de 1.000-W de haluro de metal, superiores, cuando fue necesario. Se añadió el agua por irrigación superior. Después de 3 semanas el estado de las plantas de ensayo que germinaron y crecieron cuando se compara con el de las plantas no tratadas que germinaron y crecieron, se determinó visualmente y se puntuó en una escala de 0 a 100 por ciento, donde 0 corresponde a no lesión y 100 corresponde a muerte total o no geminación. Algunos de los compuestos ensayados, proporciones de aplicación empleadas, especies de plantas ensayadas y resultados se dan en las Tablas 6-7.

Tabla 6

% Control Preemergente



nº	M	W	X	Y	Z	IPOHE	% Control		Propor- ción (ppm)
							AMARE	ABUTH	
1	OH	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
2	O-2-EH ²	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
3	O-Me	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
4	O-Et	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
5	O-Pr	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
6	O-i-Pr	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
7	O-Bu	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
8	O-pentilo	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
9	O-hexilo	NH ₂	H	Cl	Cl	100	98	100	280

ES 2 368 326 T3

10	O-BE ³	NH ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	280
11	NH ₂	NH ₂	H	Cl	Cl	85	0	85	560
12	O-Me	NHC(O)Me	H	Cl	Cl	100	100	95	560
13	O-Me	N(C(O)Me) ₂	H	Cl	Cl	95	100	95	560
14	OH	NH ₂	H	Br	Cl	100	90	100	560
15	OH	NH ₂	H	F	Cl	100	100	100	560
16	OH	NH ₂	F	Br	F	80	70	0	560
17	OH	NH ₂	H	Br	Br	100	100	100	560
18	O-Me	NH ₂	Br	Br	Br	30	80	98	280
19	OH	NH ₂	F	Cl	Cl	100	100	100	560
20	OH	NH ₂	Br	Cl	Cl	100	100	100	560
21	OH	NH ₂	CF ₃	Cl	Cl	90	80	80	560
22	OH	NH ₂	O-Me	Cl	Cl	100	100	100	560
23	OH	NH ₂	S-Et	Cl	Cl	0	40	40	560
24	OH	NH ₂	S-Ph	Cl	Cl	30	20	50	560
25	O-Me	NH ₂	NO ₂	Cl	Cl	ne	ne	ne	250
26	OH	NHMe	H	Cl	Cl	100	100	100	560
27	OH	NHEt	H	Cl	Cl	100	100	100	560
28	OH	NH-i-Pr	H	Cl	Cl	100	100	100	560
29	OH	NHBu	H	Cl	Cl	100	100	100	560
30	OH	NH(alilo)	H	Cl	Cl	85	90	95	560
31	OH	NH(CH ₂) ₂ OH	H	Cl	Cl	100	95	95	560
32	OH	NH(CH ₂) ₂ OMe	H	Cl	Cl	90	70	90	560
33	OH	NMe ₂	H	Cl	Cl	100	100	98	560
34	OH	NMe(OH)	H	Cl	Cl	95	100	100	560
35	OH	NMe(OMe)	H	Cl	Cl	85	95	90	560
36	OH	Pirrolidina	H	Cl	Cl	80	80	95	560
37	OH	Pirrol	H	Cl	Cl	95	100	100	560
38	O-Me	N ₃	H	Br	Cl	100	100	100	560
39 ¹	OH	NO ₂	H	Cl	Cl	100	100	100	560
40	OH	N=CH(NMe ₂)	H	Cl	Cl	100	100	100	560
41	OH	NH ₂	H	Br	O-Me	85	40	90	280
42	OH	NH ₂	Cl	Br	O-Me	100	100	100	560
43	OH	NH ₂	Cl	Cl	F	70	30	80	140
44	OH	NH ₂	H	Cl	Br	100	100	100	560
45	O-Me	NH ₂	Cl	CF ₃	Cl	100	100	90	125

ES 2 368 326 T3

46	O-Me	NH ₂	H	CF ₃	Cl	100	95	95	140
47	OH	NH ₂	H	O-3,5-DCPh ⁴	Cl	0	100	95	280
48	OH	NH ₂	H	O-Ph	Cl	100	30	100	280
49	OH	NH ₂	H	O-4-MeOPh ⁵	Cl	0	0	0	70
50	OH	NH ₂	H	O-4-MePh ⁶	Cl	0	0	0	70
51	OH	NH ₂	H	O-3,4-DCPh ⁷	Cl	0	98	80	280
52	OH	NH ₂	H	O-3-MePh ⁸	Cl	70	20	50	560
53	OH	NH ₂	H	O-3-CPh ⁹	Cl	100	0	100	560
54	OH	NH ₂	Cl	O-Ph	Cl	41	10	50	280
55	OH	NH ₂	F	O-3,4-DCPh ⁷	Cl	100	95	100	250
56	OH	NH ₂	Cl	O-2-MP ¹⁰	Cl	0	0	40	560

¹El compuesto 39 es el N-óxido de piridina

²O-2-EH = O-2-etilhexilo

³O-BE = O-(CH₂)₂OBu

⁴O-3,5-DCPh = O-3,5-DicloroC₆H₃

5 ⁵O-4-MeOPh = O-4-MetoxiC₆H₄

⁶O-4-MePh = O-4-MetiloC₆H₄

⁷O-3,4-DCPh = O-3,4-DicloroC₆H₃

⁸O-3-MePh = O-3-MetiloC₆H₄

⁹O-3-CPh = O-3-CloroC₆H₄

10 ¹⁰O=2-MP = O-2-Metilpropilo

ne = no se hizo el ensayo

IPOHE = campanilla azul (*Ipomoea hederacea*)

AMARE = yuyo colorado (*Amaranthus retroflexus*)

ABUTH = malva blanca (*Abutilon theophrasti*)

TABLA 7
% CONTROL DE ACTIVIDAD HERBICIDA PREEMERGENCIA

Comp. No.	Proporción, g/m ² (g/Ha)	XANST	CHEAL	AMARE	ABUTH	EPHHL	ALOMY	ECHCG	DIGSA	SETFA	SORBI	AVEFA
1	3,5x10 ⁻³ (35)	99	99	88	95	62	36	17	20	40	60	37
3	3,5x10 ⁻³ (35)	90	100	90	95	20	ne	20	40	40	30	10
14	3,5x10 ⁻³ (35)	100	100	100	100	70	60	40	80	98	50	40
42	3,5x10 ⁻³ (35)	98	90	60	80	40	30	30	30	30	20	30

ne = no se hizo el ensayo

XANST = bardana menor (*Xanthium strumarium*)

ABUTH = malva blanca (*Abutilion theophrasti*)

ALOMY = alopecuro de los campos (*Alopecurus myosuroides*)

DIGSA = pasto de cuaresma (*Digitaria sanguinalis*)

SORBI = sorgo rox orange (*Sorghum bicolor*)

CHEAL = quinoa blanca (*Chenopodium album*)

AMARE = yuyo colorado (*Amaranthus retroflexus*)

EPHHL = planta de fuego mexicana (*Euphorbia heterophylla*)

ECHCG = capin (*Echinochloa crus-galli*)

SETFA = cola de zorra gigante (*Setaria faberi*)

AVEFA = avenas locas (*Avena fatua*)

34. Ensayo de Proporción y Cultivo de Pasto

Se calculan las proporciones basándose en 5 dosis que se están aplicando. La proporción alta (X), seguido por diluciones en serie de 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X. Los requerimientos del compuesto están basados en el volumen de portador de $1,9 \times 10^{-2}$ l/m² (187 l/ha), especificaciones del sistema de distribución (pulverizador de surcos de Mandel) y que genera 24 ml de material pulverizado técnico para permitir las diluciones y el recubrimiento en el pulverizador.

$$\frac{\text{Proporción g/ha}}{187 \text{ l/ha}} = \frac{X \text{ mg}}{24 \text{ ml}}$$

Ejemplo:	Proporción X de partida [g/m ² (g/ha)]	mg requeridos
	$5,6 \times 10^{-2}$ (560)	71,9
	$2,8 \times 10^{-2}$ (280)	35,9
	$1,4 \times 10^{-2}$ (140)	17,95
	$7,0 \times 10^{-3}$ (70)	8,9

Todos los materiales técnicos se formularon en 97:3 (acetona:DMSO) con 0,25% X-77. El volumen total de disolvente se mantuvo a menos de 7%. Se usó un pulverizador de surcos de Mandel, superior, calibrado para distribuir $1,9 \times 10^{-2}$ l/m² (187 l/ha), para todas las aplicaciones del tratamiento (posemergencia). Se incluyó picloram como un tratamiento de comparación.

10 Se aplicaron soluciones con un pulverizador de surcos mecanizado en los siguientes ajustes:

Boquilla: 8002E

Velocidad: 2 mph (3,2 km/h)

Presión de pulverizado: 40 psi (276 kPa)

Altura de pulverizado: 17 pulgadas (43 cm) por encima de la parte de arriba de las plantas

15 Esto proporciona un volumen de aplicación de $1,9 \times 10^{-2}$ l/m² (187 l/ha).

Se evaluó el porcentaje de control de malas hierbas (reducción) 3 semanas después del tratamiento. Se usó control visual en una escala lineal de 0-100, representando 0 no control y representando 100 control total. Se tomaron proporciones reducidas para especies de malas hierbas anuales y perennes. Algunos de los compuestos ensayados, proporciones de aplicación empleadas, especies de plantas ensayadas y resultados se dan en las Tablas 8-10.

20

Tabla 8

Sales de Compuesto 1

<u>sal</u>	GR ₈₀ posemergente		
	g/m ² (g/Ha)		
	<u>CASOB</u>	<u>CONAR</u>	<u>CIRAR</u>
sin ácido	$1,1 \times 10^{-3}$ (11)	$5,9 \times 10^{-3}$ (59)	$4,7 \times 10^{-3}$ (47)
sal de potasio	$<8,8 \times 10^{-4}$ (8,8)	$3,6 \times 10^{-3}$ (36)	$2,7 \times 10^{-3}$ (27)
sal de amina	$<8,8 \times 10^{-4}$ (8,8)	$3,4 \times 10^{-3}$ (34)	$3,7 \times 10^{-3}$ (37)
sal de dimetilamina	$1,2 \times 10^{-3}$ (11,8)	$> 1,4 \times 10^{-2}$ (140)	$4,3 \times 10^{-3}$ (43)
sal de monoetanolamina	$1,1 \times 10^{-3}$ (11)	$2,0 \times 10^{-3}$ (20)	$1,8 \times 10^{-3}$ (18)

sal de trietilamina	$<8,8 \times 10^{-4}$ (8,8)	$1,6 \times 10^{-3}$ (16)	$<8,8 \times 10^{-4}$ (8,8)
sal de triisopropanolamina	$1,1 \times 10^{-3}$ (11)	$2,0 \times 10^{-3}$ (20)	$4,3 \times 10^{-3}$ (43)

CASOB = dormidera (*Cassia obtusifolia*)

CONAR = correjuela (*Convolvulus arvensis*)

CIRAR = cardo cundidor (*Cirsium arvense*),

evaluación de 3 semanas

5

Tabla 9

Control de Diversas Malas Hierbas Clave en Pasto

Evaluación posemergente - % control

Comp nº	AGRCR	CIRAR	RUMOB	AMBEL	Proporción [g/m ² (g/Ha)]
3	30	90	100	100	$7,0 \times 10^{-3}$ (70)
6	30	95	100	93	$7,0 \times 10^{-3}$ (70)
26	10	90	100	ne	$7,0 \times 10^{-3}$ (70)
23	30	80	100	85	$7,0 \times 10^{-3}$ (70)

AGRCR = agropiro crestado (*Agropyron cristatum*) (cultivo de forraje)

CIRAR = cardo cundidor (*Cirsium arvense*)

10 RUMOB = lengua de vaca (*Rumex obtusifolia*)

AMBEL = artemisa (*Ambrosia artemisiifolia*)

evaluación de 3 semanas

ne = no se hizo el ensayo

Tabla 10

15

Control de Diversas Malas Hierbas Clave en Pasto de Trébol

g/m² (g/ha)

Comp	GR ₂₀	GR ₈₀	GR ₈₀
	TRFRE	CONAR	CIRAR
3	$<1,7 \times 10^{-3}$ (17,5)	$1,3 \times 10^{-2}$ (127,7)	$<1,7 \times 10^{-3}$ (17,5)
4	$<1,7 \times 10^{-3}$ (17,5)	$5,9 \times 10^{-3}$ (59)	$<1,7 \times 10^{-3}$ (17,5)
5	$<1,7 \times 10^{-3}$ (17,5)	$1,4 \times 10^{-2}$ (140,1)	$<1,7 \times 10^{-3}$ (17,5)
6	$9,9 \times 10^{-3}$ (98,8)	$9,9 \times 10^{-3}$ (98,8)	$<1,7 \times 10^{-3}$ (17,5)
7	$1,5 \times 10^{-3}$ (15,3)	$1,2 \times 10^{-2}$ (116,6)	$1,7 \times 10^{-3}$ (17,3)
9	$2,1 \times 10^{-3}$ (20,7)	$6,6 \times 10^{-3}$ (66)	$2,1 \times 10^{-3}$ (20,7)

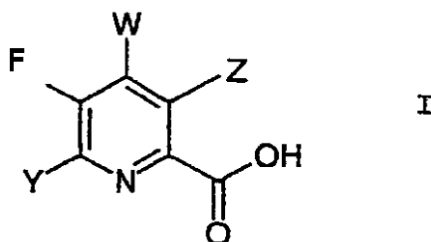
TRFRE = Trébol Blanco (*Trifolium repens*)

CONAR = Correjuela (*Convolvulus arvensis*)

CIRAR = Cardo cundidor (*Cirsium arvense*)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que

5 Y representa halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi, heteroariloxi o trifluorometilo;

Z representa halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi o nitro; y

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

donde

10 R₁ y R₂ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbamilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, dialquil(C₁-C₆)sililo o dialquil(C₁-C₆)fosfonilo o R₁ y R₂ tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que puede contener heteroátomos de O, S o N adicionales; y

R₃ y R₄ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo o R₃ y R₄ tomados junto con =C representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros;

15 en la que alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, alquiltio y alquilsulfonilo pueden estar cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi o arilo; y

20 en la que arilo o heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, acilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfinilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, arilo, alquil(C₁-C₆)OC(O), alquil(C₁-C₆)NHC(O), C(O)OH, alquil(C₁-C₆)C(O)O, C(O)NH₂, alquil(C₁-C₆)C(O)NH y (alquilo)₂(C₁-C₆)C(O)N; y

25 derivados agrícolamente aceptables del ácido carboxílico, seleccionados entre cualquier derivado sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acil cianida, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, éster de ditiol y nitrilo de la funcionalidad de ácido carboxílico de la posición 2, así como N-óxidos que pueden romperse dando la piridina madre de fórmula I.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

Y representa halógeno, ariloxi, heteroariloxi o trifluorometilo;

Z representa halógeno; y

30 W representa -NR₁R₂

donde

R₁ y R₂ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆ o R₁ y R₂ tomados junto con N representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que puede contener heteroátomos de O o N adicionales; y

sales, ésteres o amidas, agrícolamente aceptables, del ácido carboxílico.

35 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2,

en el que:

Y representa F, Cl, Br o ariloxi;

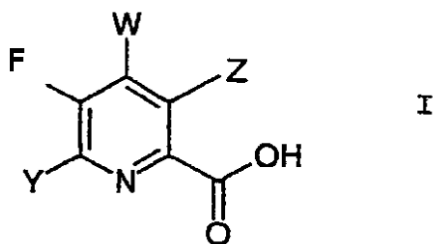
Z representa Cl; y

W representa -NH₂

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,
en el que:

Y representa un grupo fenoxi sustituido con halógeno o grupos alquilo C₁-C₄ en la posición 3.

5. Una composición herbicida que comprende una cantidad herbicidamente eficaz de un 4-aminopicolinato de fórmula I:



en la que

Y representa halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi, heteroariloxi o trifluorometilo;

10 Z representa halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, ariloxi o nitro; y

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

donde

15 R₁ y R₂ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbamilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, trialquil(C₁-C₆)sililo o dialquil(C₁-C₆)fosfonilo o R₁ y R₂ tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que puede contener heteroátomos de O, S o N adicionales; y

R₃ y R₄ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo o R₃ y R₄ tomados junto con =C representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros; y

20 en la que alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, alquiltio y alquilsulfonilo pueden estar cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi o arilo; y

25 en la que arilo o heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, acilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfinilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilo, arilo, alquil(C₁-C₆)OC(O), alquil(C₁-C₆)NHC(O), C(O)OH, alquil(C₁-C₆)C(O)O, C(O)NH₂, alquil(C₁-C₆)C(O)NH y (alquilo)₂(C₁-C₆)C(O)N; y

30 derivados agrícolamente aceptables del ácido carboxílico, seleccionados entre cualquier derivado sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acil cianida, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, éster de ditiol y nitrilo de la funcionalidad de ácido carboxílico de la posición 2, mezclados con un adyuvante o portador agrícolamente aceptable.

6. Una composición herbicida según la reivindicación 5 en la que:

Y representa halógeno, ariloxi, heteroariloxi o trifluorometilo;

Z representa halógeno; y

W representa -NR₁R₂

35 donde

R₁ y R₂ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆ o R₁ y R₂ tomados junto con N representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que puede contener heteroátomos de O o N adicionales; y

sales, ésteres o amidas, agrícolamente aceptables, del ácido carboxílico.

7. Una composición herbicida según la reivindicación 5 o la reivindicación 6

en la que

Y representa F, Cl, Br o ariloxi;

Z representa Cl; y

W representa -NH₂

5 8. Una composición herbicida según una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en la que

Y representa un grupo fenoxi sustituido con halógeno o grupos alquilo C₁-C₄ en la posición 3.

9. Un método para controlar la vegetación no deseable, que comprende poner en contacto la vegetación o el lugar de la misma con o aplicar al suelo para evitar la emergencia de vegetación, una cantidad herbicidamente eficaz de una composición herbicida según una cualquiera de las reivindicaciones 5-8.