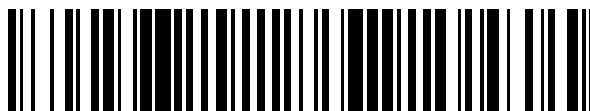


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 348**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01)

**A01N 43/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2008 E 10188552 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2311815**

54 Título: **2-(Fenil 2-fluoro-substituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxilatos y su uso como herbicidas**

30 Prioridad:

**13.08.2007 US 964504 P**

**18.04.2008 US 124606 P**

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

**18.04.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EPP, JEFFREY B.;  
LO, WILLIAM C.;  
SCHMITZER, PAUL R. y  
YERKES, CARLA N.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 401 348 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

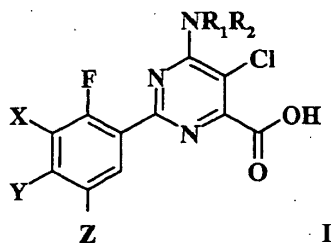
## DESCRIPCIÓN

2-(Fenil 2-fluoro-substituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxilatos y su uso como herbicidas.

Esta invención se refiere a ácidos 2-(fenil 2-fluoro-substituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxílicos y sus derivados y al uso de estos compuestos como herbicidas.

- 5 En la técnica se han descrito varios ácidos pirimidinacarboxílicos y sus propiedades pesticidas. Los documentos WO 2005/063721 A1, WO 2007/082076 A1 y US 7.300.907 (B2) describen ciertos ácidos 2-sustituido-6-amino-4-pirimidinacarboxílicos y sus derivados y su uso como herbicidas. Ahora, se ha descubierto que ciertas subclases particulares de los compuestos descritos en estas referencias tienen una actividad y selectividad herbicida muy mejorada.
- 10 Ahora, se ha encontrado que los ácidos 2-(fenil 2-fluoro-substituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxílicos y sus derivados son herbicidas superiores con un amplio espectro de mitigación de las malas hierbas contra malas hierbas de hoja ancha así como malas hierbas gramíneas y ciperáceas y con excelente selectividad frente a los cultivos a bajas dosis de uso. Los compuestos poseen además excelentes perfiles toxicológicos y medioambientales.

La invención incluye compuestos de fórmula I:

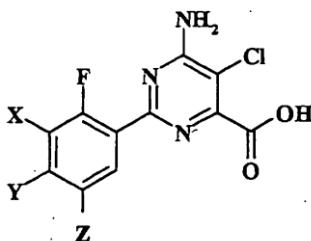


- 15 en la que:
- X representa H o halógeno;
- Y representa un halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- Z representa H o halógeno, con la condición de que cuando Z es halógeno entonces X representa H; y
- 20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente representan H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, acilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbamilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, trialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sililo o dialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fosfonilo o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con N representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros;
- y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico.

- 25 Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen aquellos en los que Y representa halógeno, mucho más preferiblemente Cl.

- La invención incluye composiciones herbicidas que comprenden una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de fórmula I y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico en mezcla con un compuesto auxiliar o vehículo agrícolamente aceptable. La invención también incluye un método de uso de los
- 30 compuestos y composiciones de la presente invención para matar o mitigar la vegetación indeseable mediante la aplicación de una cantidad herbicida del compuesto a la vegetación o del sitio de la vegetación así como al suelo antes del brote de la vegetación.

Los compuestos herbicidas de la presente invención son derivados del ácido 2-(fenil 2-fluoro-sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxílico de fórmula:



- 35 en la que:

X representa H o halógeno;

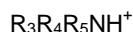
Y representa un halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Z representa H o halógeno, con la condición de que cuando Z es halógeno entonces X representa H;

5 El grupo amino en la posición 6 del anillo de pirimidina puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>3-6</sub>, alquino de C<sub>3-C<sub>6</sub></sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> o amino. El grupo amino puede además derivatizarse como una amida, un carbamato, una urea, una sulfonamida, una sililamina o un fosforoamidato. Tales derivados son capaces de disgregarse en la amina. Se prefiere un grupo amino no sustituido o uno sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo.

10 Se cree que los ácidos carboxílicos de fórmula I son los compuestos que realmente matan o mitigan a la vegetación indeseable y son típicamente los preferidos. Los compuestos análogos a estos compuestos en los que el grupo ácido del ácido pirimidinacarboxílico se derivatiza para formar un sustituyente relacionado que puede transformarse dentro de las plantas o en el medio ambiente 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 ácido carboxílico en la posición 4, se define como cualquier sal, éster, acilhidrazida, 15 imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acilcianuro, acilhaluro, tioéster, tionoéster, ditioéster, nitrilo o cualquier otro derivado de ácido bien conocido en la técnica el cual: (a) no afecta sustancialmente la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 2-(fenil 2-fluoro sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidina carboxílico, y (b) se hidroliza o puede hidrolizarse, oxidarse o metabolizarse en las plantas o el suelo en el ácido 2-(fenil 2-fluoro sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidina carboxílico que, dependiendo del pH, está en la forma disociada o en la no disociada. Los derivados agrícolamente aceptables preferidos del ácido carboxílico son sales, ésteres y amidas agrícolamente aceptables. Asimismo, un "derivado agrícola aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad amina en la posición 6, se define como cualquier sal, sililamina, fosforilamina, fosfinamina, fosforoamidato, sulfonamida, sulfilamina, sulfoximina, amina, hemiamina, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, amidina, urea, imina, nitro, nitroso, azida, o cualquier otro derivado bien conocido en la técnica que contenga 20 nitrógeno, el cual: (a) no afecte sustancialmente a la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 2-(fenil 2-fluoro-sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxílico, y (b) se hidroliza o puede hidrolizarse en las plantas o el suelo en la amina libre de fórmula I. Los N-óxidos que también son capaces de disgregarse en la pirimidina original de fórmula I también están cubiertos por el alcance de esta invención.

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



30 en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio o fenilo, siempre que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> sean estéricamente compatibles. Adicionalmente, cualesquiera dos de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> conjuntamente pueden representar un resto alifático difuncional que contiene 1 a 12 35 átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o de azufre. Pueden prepararse sales de los compuestos de fórmula I por tratamiento de los compuestos de fórmula I con un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio, o una amina, tal como amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisililamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina, o bencilamina. Con frecuencia, las sales de amina son las formas preferidas de los compuestos de fórmula I porque son solubles en agua y se prestan en sí mismas a la preparación de composiciones herbicidas de base acuosa deseables.

40 Ésteres adecuados incluyen los derivados de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alil alcohol, propargil alcohol, alcohol bencílico o ciclohexanol. Los ésteres pueden prepararse condensando al ácido 2-(fenil 2-fluoro sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxílico con el alcohol usando cualquier número de 45 agentes activantes adecuados tales como los usados en la condensación de péptidos, tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o carbonil-diimidazol (CDI), haciendo reaccionar el correspondiente cloruro de ácido del ácido 2-(fenil 2-fluoro sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidina carboxílico con un alcohol apropiado en presencia de un catalizador ácido o por transesterificación. Amidas adecuadas incluyen las derivadas de amoníaco o de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-aminas mono o disustituidas, tales como, pero no limitadas a, dimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisililamina, 2-butoxietilamina, ciclododecilamina, bencilamina o aminas cíclicas o aromáticas con o sin heteroátomos adicionales tales como, pero no limitándose a, aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, tetrazol o morfolina. Las amidas pueden prepararse haciendo reaccionar el cloruro del ácido 2-(2-fluoro-sustituido fenilo)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxílico, el anhídrido mixto o un éster 50 carboxílico de fórmula I con amoníaco o una amina apropiada.

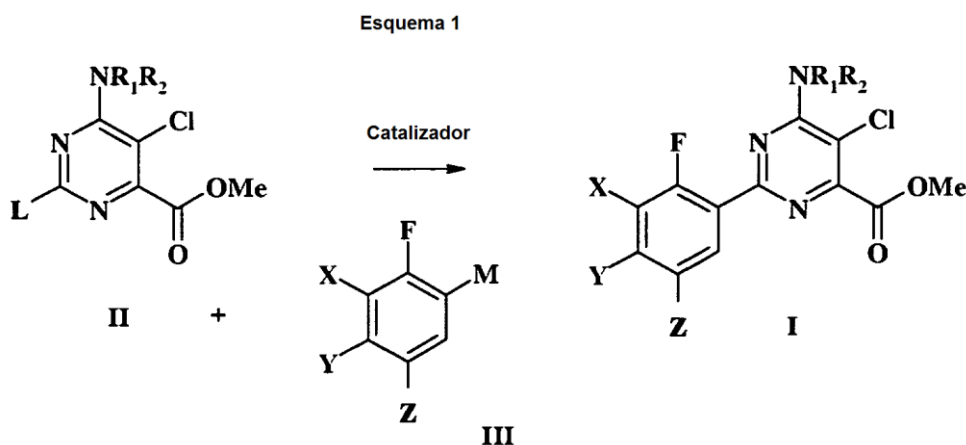
55 Los términos "alquilo", "alqueno" y "alquino", así como los términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquilitio" y "alquilsulfonilo", cuando se usan en la presente memoria, incluyen dentro de su alcance restos de

cadena lineal, de cadena ramificada, y cíclicos. Se pretende que los términos "alqueniilo" y "alquinilo" incluyan uno o más enlaces insaturados.

A menos que de cualquier otra manera se limite específicamente, el término "halógeno", que incluye términos derivados tales como "halo", se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

- 5 Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse usando procedimientos químicos bien conocidos. Muchos detalles de procedimiento para fabricar compuestos de fórmula I pueden encontrarse en las siguientes solicitudes de patente: WO 2007/082076 A1, WO 2005/063721 A1 y US 7.300.907 (B2). Los compuestos intermedios no específicamente mencionados en las anteriores solicitudes de patente están comercialmente disponibles, pueden fabricarse por rutas descritas en la bibliografía química, o pueden sintetizarse fácilmente a partir de materiales de partida comerciales utilizando procedimientos estándar.

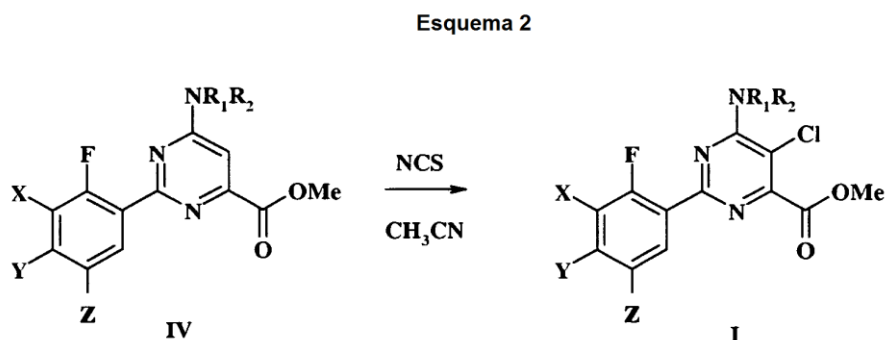
10 Como se muestra en el esquema 1, los ésteres de los ácidos 2-(fenil 2-fluoro sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxílicos de fórmula I pueden prepararse por reacción de una pirimidina apropiadamente sustituida de fórmula II con un buen grupo saliente L, y un organometálico de tipo III en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición.



En este caso L puede ser cloro o bromo; M puede ser tri-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) estaño o B(OR<sub>6</sub>)(OR<sub>7</sub>), en el que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cuando se toman conjuntamente forman un grupo etileno o propileno; y el "catalizador" puede ser un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). El método del esquema 1 se ilustra en el ejemplo 6.

20 Cuando se apropiado, la condensación de II + III puede ser seguida por reacciones sobre ambos anillos para obtener más derivados de los compuestos de Fórmula I.

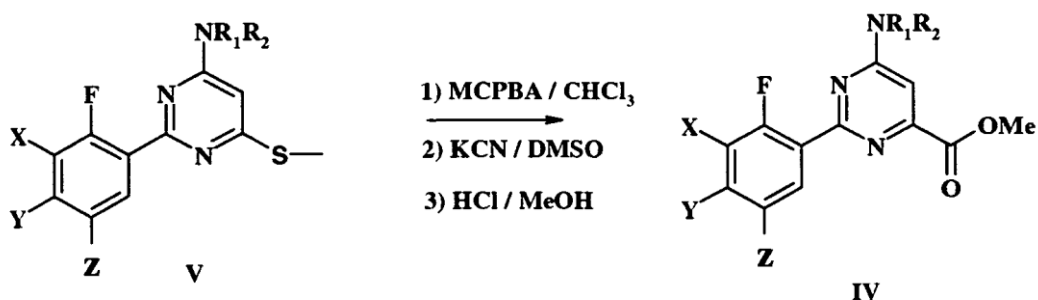
Alternativamente, como se muestra en el esquema 2, los ésteres de los ácidos 2-(fenil 2-fluoro sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxílicos de fórmula I pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula IV con una fuente de cloro positivo tal como N-clorosuccinimida (NCS) en un disolvente aprótico inerte tal como acetonitrilo. El método del esquema 2 se ilustra en el ejemplo 13.



30 Como se muestra en el esquema 3, las pirimidinas apropiadamente sustituidas de fórmula IV pueden prepararse por oxidación de pirimidinas de fórmula V con un perácido tal como ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) en un disolvente inerte tal como cloroformo; seguido por reacción con una sal de cianuro tal como cianuro de potasio en un disolvente

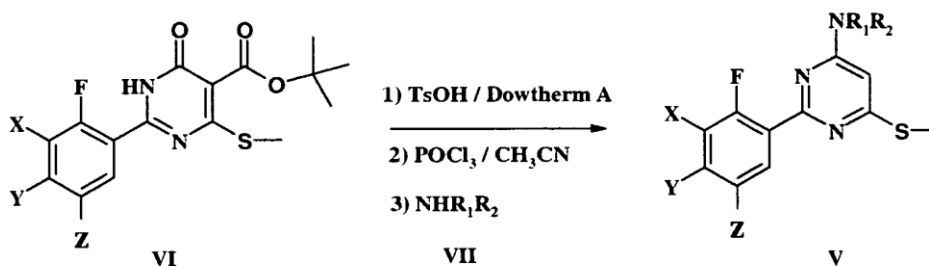
aprótico polar tal como dimetilsulfóxido (DMSO); seguido por conversión en éster de alquilo calentando un disolvente tipo alcohol en presencia de HCl. La secuencia de síntesis del esquema 3 se ilustra en el ejemplo 12.

Esquema 3



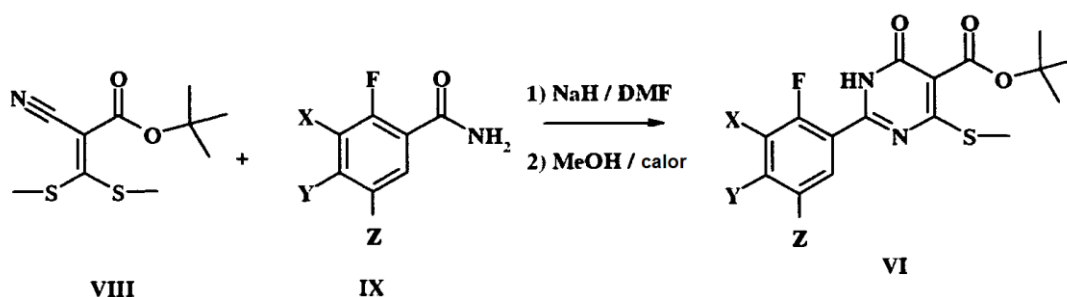
- 5 Como se muestra en el esquema 4, las pirimidinas apropiadamente sustituidas de fórmula V pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VI mediante una reacción de descarboxilación térmica en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente inerte tal como Dowtherm A; seguido por una reacción de cloración con un reactivo tal como oxiclورو de fósforo; seguido por reacción con una amina de fórmula VII. La secuencia de síntesis del esquema 4 se ilustra en el ejemplo 11.

Esquema 4



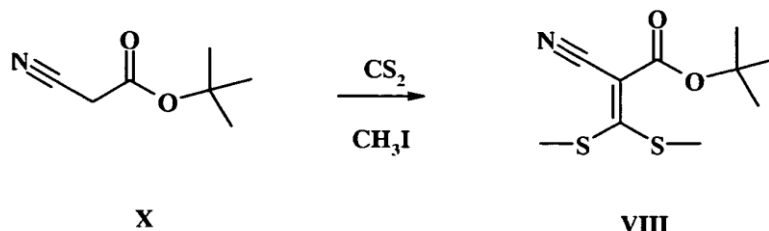
- 10 Como se muestra en el esquema 5, los compuestos apropiadamente sustituidos de fórmula VI pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula VIII con compuestos de fórmula IX utilizando una base fuerte tal como hidruro de sodio en un disolvente aprótico polar tal como DMF; seguido por neutralización y un período de calentamiento en un disolvente alcohólico. La secuencia de síntesis del esquema 5 se ilustra en el ejemplo 10.

Esquema 5



Como se muestra en el esquema 6, los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula X con disulfuro de carbono y yodometano. El método del esquema 6 se ilustra en el ejemplo 9.

Esquema 6



5 Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de reacción descritas en la presente memoria o en la bibliografía clínica para preparar compuestos de fórmula I pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los compuestos intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o de interconversiones de grupos funcionales en la síntesis ayudará a obtener los productos deseados. El uso y selección de los grupos protectores será evidente para un experto en síntesis química.

10 Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado como se describe en la presente memoria o en la bibliografía química, puede ser necesario realizar etapas sintéticas adicionales de rutina no descritas en detalle para completar la síntesis de los compuestos de fórmula I. Un experto en la técnica también reconocerá que puede ser necesario realizar una combinación de las etapas descritas en la presente memoria o en la bibliografía química en un orden diferente al implicado por las secuencias particulares presentadas para preparar los compuestos de fórmula I.

15 Finalmente, un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de fórmula I y los compuestos intermedios descritos en la presente memoria o en la bibliografía química pueden someterse a varias reacciones electrófilas, nucleófilas, de radicales, con compuestos organometálicos, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

20 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I son útiles como herbicidas pre-brote y post-brote. Pueden emplearse en dosis de aplicación no selectivas (mayores) para la mitigación selectiva de la vegetación indeseable. Las áreas de aplicación incluyen pastos y pastizales, césped, bordes de las carreteras y derechos de paso, tendidos eléctricos y cualquier área industrial en la que sea deseable la mitigación de la vegetación no deseada. Otro uso es la mitigación de la vegetación indeseable en cultivos tales como maíz, arroz y cereales. También pueden usarse para mitigar la vegetación indeseable en cultivos arbóreos tales como cítricos, manzanos, caucho, aceite de palma, silvicultura y otros. Usualmente se prefiere emplear los compuestos post-brote. Además, usualmente se prefiere usar los compuestos para mitigar un amplio espectro de plantas leñosas, malas hierbas de hoja ancha y malas hierbas gramíneas, y malas hierbas ciperáceas. Está especialmente indicado el uso de los compuestos para mitigar la vegetación indeseable en cultivos establecidos. Aunque cada uno de los compuestos tipo 2-(fenil 2-fluoro sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxilato englobados por la fórmula I está dentro del alcance de la invención, el grado de actividad herbicida, la selectividad por el cultivo y el espectro de mitigación de malas hierbas obtenido varía dependiendo de los sustituyentes presentes. Un compuesto apropiado para cualquier utilidad herbicida específica puede identificarse usando la información presentada en la presente memoria y ensayos de rutina.

35 En la presente memoria, el término herbicida significa un ingrediente activo que mata, mitiga o de cualquier otra manera afecta adversamente al crecimiento de las plantas. Una cantidad herbicidamente efectiva o que mitiga la vegetación es una cantidad de ingrediente activo que provoca un efecto que modifica adversamente e incluye desviaciones del desarrollo natural, muerte, regulación, desecación, retardo, y efectos semejantes. Los términos plantas y vegetación incluyen semillas germinantes, plántones emergentes y vegetación establecida.

40 Los compuestos de la presente invención exhiben actividad herbicida cuando son aplicados directamente a la planta o al sitio en el que crece o crecerá la planta en cualquier etapa del crecimiento o antes de que se planten o broten. El efecto observado depende de la especie de planta a mitigar, del estado de crecimiento de la planta, de los parámetros de aplicación como la dilución y el tamaño de gota pulverizada, del tamaño de partícula de los componentes sólidos, de las condiciones ambientales en el momento de uso, del compuesto específico empleado, de los compuestos auxiliares específicos y de los vehículos empleados, del tipo de suelo, y de parámetros semejantes, así como de la cantidad de compuesto químico aplicada. Éstos y otros factores pueden ajustarse como se sabe en la técnica para promover la acción herbicida selectiva o no selectiva. En general, se prefiere aplicar los compuestos de fórmula I después del brote a vegetación indeseable relativamente inmadura para conseguir la máxima mitigación de las malas hierbas.

En general, en operaciones post-brote se emplean dosis de aplicación de 1 a 1.000 g/Ha; para aplicaciones pre-brote, en general se emplean dosis de 10 a 2.000 g/Ha. En general, las mayores dosis designadas dan una

mitigación no selectiva de una amplia variedad de vegetación indeseable. Típicamente, las dosis menores dan una mitigación selectiva y pueden emplearse en el sitio de crecimiento de los cultivos.

Con frecuencia, los compuestos herbicidas de la presente invención se aplican en unión de uno o más herbicidas diferentes para mitigar una más amplia variedad de vegetación indeseable. Cuando se usan en unión con otros herbicidas, los compuestos ahora reivindicados pueden formularse con el otro herbicida o los otros herbicidas, mezclarse en un depósito con el otro herbicida o los otros herbicidas o aplicarse secuencialmente con el otro herbicida o los otros herbicidas. Algunos de los herbicidas que pueden emplearse en unión con los compuestos de la presente invención incluyen: *herbicidas tipo amidas* tales como alidoclor, beflubutamida, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamida, ciprazol, dimetenamida, dimetenamida-P, difenamida, epronaz, etnipromida, fentrazamida, flupoxam, fomesafeno, halosafeno, isocarbamida, isoxabeno, napropamida, naptalam, petoxamida, propizamida, quinonamida y tebutam; *herbicidas tipo anilida* tales como cloranocriilo, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenicano, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenicano, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafeno y propanilo; *herbicidas tipo arilalaninas* tales como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicidas tipo cloroacetanilida* tales como acetocloro, alacloro, butacloro, butenacloro, delacloro, dietatilo, dimetacloro, metazacloro, metolacloro, S-metolacloro, pretilacloro, propacloro, propisocloro, prinacloro, terbucloro, tenilcloro y xilacloro; *herbicidas tipo sulfonanilida* tales como benzofluoro, perfluidona, pirimisulfano y profluazol; *herbicidas tipo sulfonamida* tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalina; *herbicidas amibióticos* tales como bilanafós; *herbicidas tipo ácido benzoico* tales como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas derivados del ácido pirimidiniloxibenzoico* tales como bispiribac y piriminobac; *herbicidas derivados del ácido pirimidinilbenzoico* tales como piritiobac; *herbicidas derivados del ácido ftálico* tales como clortal; *herbicidas derivados del ácido picolínico* tales como aminopiralid, clopiralid y picloram; *herbicidas derivados del ácido quinolinacarboxílico* tales como quinclorac y quinmerac; *herbicidas arsenicales* tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; *herbicidas derivados de benzoilciclohexanodiona* tales como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; *herbicidas tipo benzofuranil alquilsulfonatos* tales como benfuresato y etofumesato; *herbicidas tipo carbamato* tales como asulam, carboxazol, clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; *herbicidas tipo carbanilato* tales como barbán, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, profam y swep; *herbicidas tipo ciclohexeno oxima* tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralcoxidim; *herbicidas tipo ciclopropilisoxazol* tales como isoxaclortol e isoxaflutol; *herbicidas tipo dicarboximida* tales como benzfendizona, cinidón-etilo, flumezina, flumiclorac, flumioxazina y flumipropina; *herbicidas tipo dinitroanilina* tales como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfluralina, flucloralina, isopropalina, metalpropalina, nitalina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, profluralina y trifluralina; *herbicidas derivados de dinitrofenol* tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofeno y medinoterb; *herbicidas derivados de difenil éter* tales como etoxifeno; *herbicidas derivados de nitrofenil éter* tales como acifluorfenol, aclonifeno, bifenox, clometoxifeno, clomitrofenol, etnipromida, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoronitrofenol, fomesafeno, furiloxifeno, halosafeno, lactofeno, nitrofenol, nitrofluorfenol y oxifluorfenol; *herbicidas derivados de ditiocarbamatos* tales como dazomet y metam; *herbicidas halogenados alifáticos* tales como alorac, cloropón, dalapón, flupropanato, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas derivados de imidazolinona* tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina e imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tales como sulfamato de amonio, bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de y ácido sulfúrico; *herbicidas tipo nitrilo* tales como bromobonilo, bromoxinilo, cloroxinilo, diclobenilo, yodobonilo, ioxinilo y piraclonilo; *herbicidas organofosforados* tales como amiprofós-metilo, anilofós, bensulida, bilanafós, butamifós, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofós; *herbicidas tipo fenoxi* tales como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenteno, disul, erbón, etnipromid, fenteracol y trifopsima; *herbicidas fenoxiacéticos* tales como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutírico* tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiónicos* tales como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicos* tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiafop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicidas derivados de fenilendiamina* tales como dinitramina y prodiamina; *herbicidas derivados de pirazolilo* tales como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotol, pirazoxifeno, piroxasulfona y topramezona; *herbicidas derivados de pirazolifenilo* tales como fluazolato y piraflufeno; *herbicidas derivados de piridazina* tales como credazina, piridafol y piridato; *herbicidas derivados de piridazinona* tales como brompirazón, cloridazón, dimidazón, flufenpir, metflurazón, norflurazón, oxapirazón y pidanón; *herbicidas derivados de piridina* tales como aminopiralid, clodinato, clopiralid, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafeno, piclorol, tiazopir y triclorpir; *herbicidas derivados de pirimidinadiazina* tales como iprimidam y tioclorim; *herbicidas de amonio cuaternario* tales como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; *herbicidas de tiocarbamato* tales como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbamil, tri-alato y vemolato; *herbicidas de tiocarbonato* tales como dimexano, EXD y proxano; *herbicidas derivados de tiourea* tales como metiurón; *herbicidas derivados de triazina* tales como dipropetrina, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas clorotriazina* tales como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; *herbicidas derivados de metoxitriazina* tales como atratona, metometona, prometona, sebumetona, simetona y terbumetona; *herbicidas derivados de metiltioatriazina* tales como ametrina, aziprotrina,

5 cianatrina, desmetrina, dimetametrina, metoprotrina, prometrina, simetrina y terbutrina; *herbicidas derivados de triazinona* tales como ametriona, amibuzina, hexazinona, isometiozina, metamitrona y metribuzina; *herbicidas derivados de triazol* tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; *herbicidas derivados de triazolona* tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tiencarbazona-  
 10 metilo; *herbicidas derivados triazolopirimidina* tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; *herbicidas derivados de uracilo* tales como butafenacilo, bromacilo, flupropacilo, isocilo, lenacilo y terbacilo; *3-feniluracilos*; *herbicidas derivados de urea* tales como benztiazurón, cumilurón, ciclurón, dicloralurea, diflufenzopir, isonorurón, isourón, metabenzthiazurón, monisourón y norurón; *herbicidas derivados de fenilurea* tales como anisurón, buturón, clorbromurón, cloreturón, clorotolurón, cloroxurón,  
 15 daimurón, difenoxurón, dimefurón, diurón, fenurón, fluometurón, flutiurón, isoproturón, linurón, metiurón, metildimurón, metobromurón, metobromurón, metoxurón, monolinurón, monurón, neburón, paraflurón, fenobenzurón, sidurón, tetraflurón y tidiazurón; *herbicidas derivados de pirimidinilsulfonilurea* tales como amidosulfurón, azimsulfurón, bensulfurón, clorimurón, ciclosulfamurón, etoxisulfurón, flazasulfurón, flucetosulfurón, flupirsulfurón, foramsulfurón, halosulfurón, imazosulfurón, mesosulfurón, nicosulfurón, ortosulfamurón, oxasulfurón, primisulfurón, pirazosulfurón, rimsulfurón, sulfometurón, sulfosulfurón y trifloxisulfurón; *herbicidas derivados de triazinilsulfonilurea* tales como clorsulfurón, cinosulfurón, etametsulfurón, yodosulfurón, metsulfurón, prosulfurón, tifensulfurón, triasulfurón, tribenurón, triflusulfurón y tritosulfurón; *herbicidas derivados de tiadiazolilurea* tales como butiurón, etidimurón, tebutiurón, tiazafurón y tidiazurón; y *herbicidas no clasificados* tales como acroleína, alcohol alílico, azafenidina, benazolina, bentazona, benzobiciclona, butidazol, cianamida de calcio, cambendicloro, clorfenac,  
 20 clorfenprop, clorflurazol, clorfloreol, cinmetilina, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, fluorocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofano, metazol, metil isotiocianato, nipiraclófeno, OCH, oxadiargilo, oxadiazona, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxadén, prosulfalina, piribenzoxim, piriftalida, quinoclamina, rodetanilo, sulglicapina, tidiazimina, tridifano, trimeturón, tripropindán y tritac. Los compuestos herbicidas de la presente invención pueden, además,  
 25 usarse junto con glifosato, dicamba, imidazolinonas ó 2,4-D sobre cultivos que toleran al glifosato, glufosinato, dicamba, imidazolinonas ó 2,4-D. En general, se prefiere usar los compuestos de la invención en combinación con herbicidas que son selectivos para el cultivo que se está tratando y que complementen el espectro de malas hierbas mitigadas por estos compuestos a la tasa de aplicación empleada. En general, además se prefiere aplicar los compuestos de la invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, como una formulación de  
 30 combinación o como una mezcla en depósito.

Los compuestos de la presente invención pueden, en general, emplearse en combinación con agentes protectores conocidos contra los herbicidas, tales como benoxacor, bentiocarb, brasinolida, cloquintocet (mexilo), ciometrinilo, daimurón, diclonid, dición, dimepiperato, disulfotón, fenclorazol-etilo, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen-etilo, mefenpir-dietilo, MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinilo, R29148 y amidas del ácido N-fenilsulfonilbenzoico, para potenciar su selectividad. Adicionalmente, pueden emplearse para mitigar la  
 35 vegetación indeseable en muchos cultivos que se han transformado en tolerantes a o resistentes a ellos o a otros herbicidas por manipulación genética o por mutación y selección. Por ejemplo, pueden tratarse maíz, trigo, arroz, soja, remolacha, algodón, canola, y otros cultivos que se han transformado en tolerantes o resistentes a los compuestos que son agentes inhibidores de la acetolactato sintasa en plantas sensibles. También pueden tratarse muchos cultivos tolerantes al glifosato y al glufosinato, solos o en combinación con estos herbicidas. Algunos cultivos (por ejemplo, algodón) se han transformado en tolerantes a herbicidas auxínicos tales como el ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Estos herbicidas pueden usarse para tratar tales cultivos resistentes u otros cultivos tolerantes a los herbicidas auxínicos.

Aunque es posible utilizar directamente como herbicidas los compuestos tipo 2-(fenil 2-fluoro sustituido)-6-amino-5-cloro-4-pirimidinacarboxilato de fórmula I, es preferible usarlos en mezclas que contengan una cantidad herbicidamente efectiva del compuesto junto con al menos un compuesto auxiliar o vehículo agrícolamente aceptable. Los compuestos auxiliares o vehículos no deben ser fitotóxicos para los cultivos valiosos, particularmente en las concentraciones empleadas al aplicar las composiciones para una mitigación selectiva de las malas hierbas en presencia de los cultivos, y no deben reaccionar químicamente con los compuestos de fórmula I u otros  
 45 ingredientes de la composición. Tales mezclas pueden diseñarse para aplicarlas directamente a las malas hierbas o a su sitio de crecimiento o pueden ser concentrados o formulaciones que normalmente están diluidas con vehículos y compuestos auxiliares adicionales antes de su aplicación. Pueden ser sólidos, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos dispersables en agua, o polvos humectables, o líquidos, tales como, por ejemplo, concentrados emulsionables, disoluciones, emulsiones o suspensiones.

50 Los compuestos auxiliares vehículos agrícolas adecuados y que son útiles en la preparación de mezclas herbicidas de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los vehículos líquidos que pueden emplearse incluyen agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceites de cultivos, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, propilenglicol monometil éter y dietilenglicol monometil éter, metanol, etanol, isopropanol, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, N-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetil-alquilamidas, dimetilsulfóxido, fertilizantes  
 60 líquidos y semejantes. En general, el agua es el vehículo a escoger para la dilución de los concentrados.



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

Usualmente es deseable incorporar uno o más tensioactivos en las composiciones de la presente invención. Tales tensioactivos se emplean ventajosamente tanto en composiciones sólidas como líquidas, especialmente los diseñados para ser diluidos con un vehículo antes de la aplicación. Los tensioactivos pueden ser de carácter aniónico, catiónico o no iónico y pueden emplearse como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, o para otros fines. Los tensioactivos típicos incluyen sales de alquil-sulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamónio; sales de alquilarilsulfonatos, tales como dodecilbencenosulfonatos; productos de adición de alquilfenol-óxido de alquileo, tales como nonilfenol-etoxilatos de C<sub>18</sub>; productos de adición alcohol-óxido de alquileo, tales como tridecil alcohol-etoxilatos de C<sub>16</sub>; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres de dialquilo de sales de sulfosuccinato, tales como sulfosuccinato de sodio y di(2-etilhexilo); ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauril trimetilamónio; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de mono y dialquil fosfato.

Otros compuestos auxiliares comúnmente usados en composiciones agrícolas incluyen agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y agentes amortiguadores del pH, agentes inhibidores de la corrosión, colorantes, agentes odorantes, agentes de extensión, compuestos auxiliares de penetración, agentes de pegajosidad, agentes dispersantes, agentes espesantes, agentes depresores del punto de congelación, agentes antimicrobianos, y semejantes. Las composiciones también pueden contener otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, agentes reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas, insecticidas, y semejantes y pueden formularse con fertilizantes líquidos o vehículos fertilizantes sólidos, en partículas, tales como nitrato de amonio, urea y semejantes.

La concentración de los ingredientes activos en las composiciones herbicidas de esta invención es, en general, 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 ser empleadas como concentrados, el ingrediente activo está en general presente en una concentración de 5 a 98 por ciento en peso, preferiblemente 10 a 90 por ciento en peso. Tales composiciones se diluyen típicamente diluidas con un vehículo inerte, tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas usualmente se aplican a malas hierbas o al sitio de crecimiento de las malas hierbas. En general 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 pueden aplicarse a malas hierbas o a su sitio de crecimiento mediante el uso de equipos de aplicación de polvos, pulverizaciones y gránulos convencionales para suelo o aire, por adición al agua de riego, y por otros medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los diversos aspectos de esta invención y no deben considerarse como limitaciones a las reivindicaciones.

### Ejemplos

#### 1. Preparación de 4,5-dicloro-2-fluorofenilamina

Se disolvió en etanol cloruro de estaño (II) dihidrato (27,0 g, 119,6 mmol) y se añadió gota a gota 1,2-dicloro-4-fluoro-5-nitrobenceno (5,0 g, 23,8 mmol). Durante la adición la temperatura subió hasta cerca de la de reflujo y la reacción finalizó tras enfriar. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó varias veces más con agua, se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,17 (d, 1 H), 6,84 (d, 1H), 3,78 (br s, 2H).

Otro compuesto preparado mediante el procedimiento del ejemplo 1 es:

2,5-Difluoro-4-metilfenilamina: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,78 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 3,63 (br s, 2H), 2,15 (d, 3H).

#### 2. Preparación de 1-bromo-4,5-dicloro-2-fluorobenceno

Se combinaron en acetonitrilo anhidro (15 mL) bromuro de cobre (II) anhidro (1,5 g, 6,7 mmol) y nitrito de t-butilo (0,87 g, 8,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65°C y se añadió gota a gota una disolución de 4,5-dicloro-2-fluorofenilamina (1,0 g, 5,59 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 mL) (se advirtió una vigorosa evolución de gas). Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a HCl 2N y se extrajo con éter dos veces. A continuación, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl 2N, se lavaron con disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido naranja (1,0 g, rendimiento 73,5%): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (d, 1H), 7,27 (d, 1H).

Otro compuesto preparado mediante el procedimiento del ejemplo 2 es:

1-Bromo-2,5-difluoro-4-metilbenceno:  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,1 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 2,22 (d, 3H).

### 3. Preparación de 2-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil[1.3.2]dioxaborolano

5 Se disolvió 1-bromo-4,5-dicloro-2-fluorobenceno (1,0 g, 4,11 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 20 mL) y se enfrió a  $-10^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota mediante una jeringa una disolución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio (2,3 mL, 4,6 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó at  $-10^\circ\text{C}$  durante 1 hora, se dejó calentar hacia  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora, a continuación se enfrió a  $-10^\circ\text{C}$  de nuevo. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil[1.3.2]dioxaborolano (0,85 g, 4,56 mmol) en THF (1,0 mL) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se añadió a dietil éter y se extrajo con hidróxido de sodio 1N. Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron a pH 3 con HCl concentrado, y se extrajeron con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,85 g, rendimiento 71%) que se usó sin más purificación:  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,73 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 1,3 (s, 12H).

Otro compuesto preparado mediante el procedimiento del ejemplo 3 es:

15 2-(2,5-Difluoro-4-metilfenilo)-4,4,5,5-tetrametil[1.3.2]dioxaborolano:  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 1,34 (s, 12H).

### 4. Preparación de 2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolanog

20 Se añadió gota a gota una disolución 2,5 M de n-butillitio (2,69 ml, 6,73 mmol) en hexanos a una disolución de 1-cloro-2,3-difluorobenceno (1 g, 6,73 mmol) en THF (25 mL) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 45 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil[1.3.2]dioxaborolano (1,253 g, 6,73 mmol) después de lo cual se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo dos veces con agua. Los extractos acuosos se combinaron y se acidificaron con HCl 12 N HCl hasta pH 3. A continuación, el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un producto aceitoso (0,93 g, rendimiento 50%):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 1,37 (s, 12H).

### 5. Preparación de 2-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolano

30 Se añadió una disolución 2,5 M de n-butillitio (3,4 ml, 8,5 mmol) a una disolución agitada de diisopropilamina (1,2 mL, 8,5 mmol) en THF (25 mL) a  $-20^\circ\text{C}$ . La disolución resultante se agitó at  $-20^\circ\text{C}$  durante 10 minutos, luego se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución de 1,2-difluoro-3-metilbenceno (1,0 g, 7,8 mmol) en THF y se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h. A continuación, se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil[1.3.2]dioxaborolano (1,6 g, 8,6 mmol) en THF y la disolución marrón se calentó lentamente a  $23^\circ\text{C}$  en 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a continuación a éter y se extrajo con agua y con hidróxido de sodio 0,1N. Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl concentrado y luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento 50%):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

Otro compuesto preparado mediante el procedimiento del ejemplo 5 es:

2-(2,3-Difluoro-4-trifluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil[1.3.2]dioxaborolano:  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 1,35 (s, 12H).

### 40 6. Preparación del éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 1)

45 Se combinaron el éster de metilo del ácido 6-amino-2,5-dicloropirimidina-4-carboxílico (1,11 g, 5 mmol, para su preparación véase el documento WO 2007/082076 A1), ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (1,13 g, 6,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (350 mg, 0,5 mmol), y fluoruro de cesio (1,52 g, 10 mmol) en 10 mL de 1,2-dimetoxietano (DME) y 10 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó en un microondas CEM a  $100^\circ\text{C}$  durante 15 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (gradiente de cloruro de metileno /acetato de etilo), a continuación se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (574 mg, rendimiento 40,8%): p.f.  $194\text{-}196^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,96 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 5,64 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H).

50 Otros compuestos preparados mediante el procedimiento del ejemplo 6 son:

Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)pirimidina-4- carboxílico (compuesto 2): p.f.  $187\text{-}189^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,68 (br s, 2H) 4,02 (s, 3H).

Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(2-fluoro-4-metilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 3):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,63 (br s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-4-metilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 4):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

- 5 Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 5):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$  + unas pocas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8,03 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 3,9 (s, 3H).

Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-4-trifluorometilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 6):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$  + 1 gota de  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,8 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,25 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).

- 10 Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-4-formilfenil)pirimidina-4-carboxílico que subsiguientemente se fluoró vía condiciones estándar para producir el éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-fluorometil-2,3-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 7),  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,3 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-metilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 8):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,65 (dd, 1H), 6,97 (del, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,15 (d, 3H).

- 15 Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(2-fluoro-4-formilfenil)pirimidina-4-carboxílico que subsiguientemente se fluoró vía condiciones estándar para producir el éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-difluorometil-2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 9):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 5,63 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H).

- 20 Éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 10):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,16 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 5,63 (br s, 2H), 4,02 (s, 3H).

7. Preparación del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 11)

- 25 Se disolvió el éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se acidificó con un ligero exceso de HCl 2N. La disolución resultante se concentró y el precipitado que se formó se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (170 mg, rendimiento 44%): p.f. 194-196°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$  + unas pocas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,92 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H).

Otros compuestos preparados mediante el procedimiento del ejemplo 7 son:

Ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 12): p.f. 209-211°C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$  y unas pocas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

- 30 Ácido 6-amino-5-cloro-2-(2-fluoro-4-metilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 13):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$  + unas pocas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,78 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

Ácido 6-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-4-metilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 14):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$  + unas pocas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,6 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).

- 35 Ácido 6-amino-5-cloro-2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 15):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$  + unas pocas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8,04 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H).

Ácido 6-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-4-trifluorometilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 16):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$  + unas pocas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,9 (m, 1H), 7,72 (m, 1H).

Ácido 6-amino-5-cloro-2-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 17):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$  + 1 gota de  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,18 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,18 (br s, 2H).

- 40 Ácido 6-amino-5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-metilfenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 18):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$  + 1 gota de  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,63 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,18 (br s, 2H), 2,12 (d, 3H).

8. Preparación del éster de etilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 19)

- 45 Se generó una disolución 1N de HCl en etanol añadiendo 0,565 mL de cloruro de acetilo gota a gota a 12 mL de etanol enfriado en un baño de hielo. Esta disolución se añadió a 200 mg de ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico y la disolución resultante se calentó a 62°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se concentró, y el producto se purificó por cromatografía en columna (gradiente diclorometano/acetato de etilo). Una segunda cromatografía utilizando una columna de gel de sílice funcionalizada con una amina (Biotage KP-NH) y un sistema

disolvente en gradiente de acetato de etilo/hexano dio el compuesto del título (139 mg, rendimiento 63,5%): p.f. 131-132°C:  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,97 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 5,63 (br s, 2H), 4,48 (q, 2H), 1,44 (t, 3H).

#### 9. Preparación del éster de terc-butilo del ácido 2-ciano-3,3-bis-metilsulfanil-acrílico

5 Se combinaron cianoacetato de t-butilo (4,0 g, 28 mmol) y carbonato de potasio (8,6 g, 62 mmol) en 60 mL de dimetilformamida (DMF) en un matraz de 3 bocas equipado con un agitador mecánico. A esta disolución agitada se añadió disulfuro de carbono (1,90 mL, 31,6 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió yodometano puro (3,70 mL, 59,4 mmol), la mezcla se agitó durante 1 hora adicional y se añadió a agua. Esta disolución se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó y se filtró. El producto se purificó por cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo espeso (4,6 g, rendimiento 67%):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,75 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

#### 10. Preparación del éster de terc-butilo del ácido 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-metilsulfanil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-5-carboxílico

15 Se combinaron el éster de terc-butilo del ácido 2-ciano-3,3-bis-metilsulfanil-acrílico (2,94 g, 12 mmol) y 4-cloro-2,5-difluorobenzamida (2,29 g, 12 mmol) en 50 mL de DMF y se añadió hidruro de sodio al 60% (1,0 g, 25 mmol) en una única porción. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se añadió a agua y se neutralizó con HCl 2N. El producto se extrajo con éter, se secó, se filtró y se concentró. El producto se trituró con dietil éter al 30%/hexano para dar 1,85 g de un sólido blanco que a continuación se calentó en metanol durante toda la noche. El sólido que se formó cuando la mezcla de reacción se enfrió se filtró, se enjuagó con una pequeña cantidad de metanol frío, y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,45 g, rendimiento 31% para las dos etapas):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13 (br s, 1H), 7,8-8,0 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,5 (s, 9H).

#### 11. Preparación de 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-6-metilsulfanilpirimidin-4-ilamina

25 Se calentaron el éster de terc-butilo del ácido 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-metilsulfanil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-5-carboxílico (1,3 g, 3,35 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato en 15 mL de Dowthem A hasta una temperatura de 220°C y a continuación hasta reflujo durante 5 minutos. A continuación, el calor se eliminó y el matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una disolución de dietil éter al 15%/hexano a la mezcla de reacción para desmenuzar el sólido que se formó. Este sólido se filtró y se lavó con disolución adicional de dietil éter al 15%/hexano y se secó para dar 0,92 g de un producto sólido blanco apagado (rendimiento 90%). A continuación, este compuesto intermedio se combinó con oxicloruro de fósforo (0,54 g, 3,5 mmol) en 15 mL de acetonitrilo y se calentó a reflujo hasta que cesó la evolución de gas.

30 A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (sistema disolvente en gradiente de dietil éter/hexano) para dar 0,32 g de un producto sólido blanco (rendimiento 33%). A continuación, este intermedio se disolvió en 10 mL de dimetil sulfóxido (DMSO) y se calentó a 100°C. Se borboteó amoníaco gas lentamente en 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió a agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y se añadió hexano a la fase de acetato de etilo antes de lavar varias veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,23 g, rendimiento 77%):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,9 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,8 (br s, 2H), 2,57 (s, 3H).

#### 12. Preparación del éster de metilo del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico

40 Se combinó 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-6-metilsulfanilpirimidin-4-ilamina (0,23 g, 0,8 mmol) en 15 mL de cloroformo con ácido *m*-cloroperóxibenzoico al 77% (0,4 g, 1,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó y se concentró. A continuación, el producto se purificó por cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo/hexano) para dar 0,16 g de un sólido blanco (rendimiento 63%). A continuación, este producto intermedio se combinó con cianuro de potasio (0,040 g, 0,6 mmol) en 2 mL de DMF y se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se diluyó con hexano, se lavó de nuevo con agua, se secó y se concentró para dar 0,13 g de un producto sólido de color beige (rendimiento 97%). Este producto intermedio se disolvió en 15 mL de HCl metanólico generado añadiendo un gran exceso de cloruro de acetilo a metanol. La disolución de reacción resultante se calentó a reflujo durante 8 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido (0,090 g, rendimiento 63%):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,9 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,2 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H).

#### 13. Preparación del éster de metilo del ácido 6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (compuesto 20)

55 Se combinaron en 10 mL de acetonitrilo el éster de metilo del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (0,090 g, 0,3 mmol) y N-clorosuccinimida (0,05 g, 0,37 mmol) y se calentó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía en columna (gradiente de acetato de

## ES 2 401 348 T3

etilo/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco apagado (0,050 g, rendimiento 50%):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H).

### 14. Preparación de composiciones herbicidas

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

#### 5 CONCENTRADOS EMULSIONABLES

##### Formulación A

	% en peso
Compuesto 1	26,2
Polyglycol 26-3. Emulsionante no iónico – polímero de bloques (di-sec-butil)-fenil-poli(óxido de propileno) con óxido de etileno. El contenido de poli(óxido de etileno) es 12 moles	5,2
Witconate P12-20 (emulsionante aniónico – dodecibencenosulfonato de calcio – materia activa 60% en peso)	5,2
Aromatic 100 (disolvente aromático de la gama del xileno)	63,4

##### Formulación B

	% en peso
Compuesto 2	3,5
Sunsparly 11N (aceite parafínico)	40,0
Polyglycol 26-3	19,0
Ácido oleico	1,0
Disolvente aromático de la gama del xileno	36,5

##### Formulación C

	% en peso
Compuesto 5	13,2
Stepon C-65	25,7
Ethomeen T/25	7,7
Ethomeen T/15	18,0
Disolvente aromático de la gama del xileno	35,4

##### Formulación D

	% en peso
Compuesto 19	30,0
Agrimer A1-10LC (emulsionante)	3,0
N-metil-2-pirrolidona	67,0

## ES 2 401 348 T3

### Formulación E

	% en peso
Compuesto 5	10,0
Agrimul 70-A (dispersante)	2,0
Amsul DMAP 60 (espesante)	2,0
Emulsogen M (emulsionante)	8,0
Attigel 50 (producto auxiliar de suspensión)	2,0
Aceite de cultivo	76,0

Estos concentrados pueden diluirse con agua para dar emulsiones de concentraciones adecuadas para mitigar las malas hierbas.

### POLVOS HUMECTABLES

5

### Formulación F

	% en peso
Compuesto 12	26,2
Polyglycol 26-3	2,0
Polyfon H	4,0
Zeosyl 100 (SiO <sub>2</sub> hidratada precipitada)	17,0
Arcilla barden + inertes	51,0

### Formulación G

	% en peso
Compuesto 14	62,4
Polyfon H (sal sódica de lignina-sulfonato)	6,0
Sellogen HR (naftaleno-sulfonato de sodio)	4,0
Zeosyl 100	27,6

### Formulación H

	% en peso
Compuesto 16	1,4
Kunigel V1 (vehículo)	30,0
Stepanol ME Dry (humectante)	2,0
Tosnanon GR 31A (ligante)	2,0
Arcilla caolín NK-300 (carga)	64,6

El ingrediente activo se aplica a los vehículos correspondientes y a continuación se mezclan y muelen para dar polvos humectables de excelente humectabilidad y suspensión. Diluyendo estos polvos humectables con agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para mitigar las malas hierbas.

10

GRÁNULOS DISPERSABLES EN AGUA

Formulación I

	% en peso
Compuesto 18	26,2
Sellogen HR	4,0
Polyfon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Arcilla caolinita	48,0

5 El ingrediente activo se añade a la sílice hidratada, la cual se mezcla a continuación con los otros ingredientes y se muele hasta formar un polvo. El polvo se aglomera con agua y se tamiza para proporcionar gránulos en el intervalo de malla -10 a +60. Dispersando estos gránulos en agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para mitigar las malas hierbas.

GRÁNULOS

Formulación J

	% en peso
Compuesto 10	5,0
Celetom MP-88	95,0

10 El ingrediente activo se aplica al vehículo Celetom MP-88 o a otros vehículos adecuados en un disolvente polar tal como *N*-metilpirrolidinona, ciclohexanona, gamma-butirolactona, etc. Los gránulos resultantes pueden aplicarse a mano, con un aplicador de gránulos, con un aeroplano, etc., con el fin de mitigar las malas hierbas.

Formulación K

	% en peso
Compuesto 12	1,0
Polyfon H	8,0
Nekal BA 77	2,0
Estearato de cinc	2,0
Arcilla barden	87,0

15 Todos los materiales se mezclan y muelen hasta formar un polvo y a continuación se añade agua y la mezcla arcillosa se agita hasta que se forma una pasta. La mezcla se extruye a través de una matriz para dar gránulos del tamaño apropiado.

LÍQUIDOS SOLUBLES EN AGUA

Formulación L

	% en peso
Compuesto 17	3,67
Tampón del pH basado en monoetanolamina	0,5
Agua	95,83

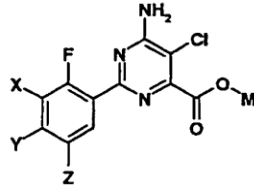
20 El ingrediente activo se disuelve en una cantidad apropiada de agua y la monoetanolamina adicional se añade como un tampón. Puede añadirse un tensioactivo soluble en agua. Para mejorar las propiedades físicas, químicas y/o las formulaciones pueden añadirse otros compuestos auxiliares

15. Evaluación de la actividad herbicida general post-brote

- Se plantaron semillas o plántones de las especies de planta deseadas en una mezcla para plantar Sun Gro MetroMix® 306, la cual tiene típicamente un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica del 30 por ciento, en macetas de plástico con un área superficial de 64 centímetros cuadrados. Se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico cuando se requirió para asegurar una buena germinación y plantas sanas. Las plantas se hicieron crecer durante 7-21 días en un invernadero con un foto-período de aproximadamente 15 horas, el cual se mantuvo a 23-29°C durante el día y a 22-28°C durante la noche. Se añadieron regularmente nutrientes y agua y, cuando fue necesario, se suministró luz suplementaria con lámparas de haluros metálicos de 1000 vatios colocadas en la parte superior. Las plantas se emplearon para los ensayos cuando alcanzaron la primera o segunda etapa de hoja verdadera.
- Se colocó en un vial de vidrio de 25 mL una cantidad pesada, determinada por la mayor dosis a ensayar, de cada compuesto de ensayo y se disolvió en 4 mL de una mezcla de acetona y dimetilsulfóxido 97:3 v/v (volumen/volumen) para obtener disoluciones madres concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentó o se sometió a ultrasonidos. Las disoluciones madres concentradas obtenidas se diluyeron con 20 mL de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton® X-155 en un relación 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener disoluciones para pulverizar que contenían las mayores dosis de aplicación. Las dosis de aplicación se obtuvieron por dilución en serie de 12 mL de la disolución de mayor dosis en una disolución que contenía 2 mL de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y DMSO y 10 mL de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F, y tensioactivo Triton X-155 en un relación 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener dosis de 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la dosis alta. Los requisitos del compuesto están basados en un volumen de aplicación de 12 mL a una dosis de 187 L/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material de la planta con un pulverizador de guía aérea Mandel equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha en un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 43 cm por encima de la altura media de la copa de las plantas. Las plantas testigo se pulverizaron de la misma manera con el disolvente blanco.
- Las plantas tratadas y las testigo se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se las regó por la parte inferior para impedir el arrastre por lavado de los compuestos de ensayo. Después de 14 días, se determinó visualmente el estado de las plantas de ensayo en comparación con las plantas no tratadas y se puntuó en una escala de 0 a 100 por ciento, en la que 0 corresponde a ninguna lesión y 100 corresponde a muerte completa.
- Aplicando el bien aceptado análisis probit descrito por J. Berkson en *Journal of the American Statistical Society*, **48**, 565 (1953) y por D. Finney en *"Probit Analysis"* Cambridge University Press (1952), los datos anteriores pueden usarse para calcular los valores  $GR_{50}$  y  $GR_{80}$ , los cuales se definen como factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis efectiva de herbicida requerida para matar o mitigar el 50 por ciento o el 80 por ciento, respectivamente, de una planta diana.
- En la tabla 1 se dan algunos de los compuestos ensayados, las dosis de aplicación empleadas, las especies de plantas ensayadas y los resultados.



Tabla 1. Mitigación post-brote de las malas hierbas



Compuesto	X	Y	Z	M	Tasa g ai/ha	Reducción del crecimiento (%)			
						ABUTH	POLCO	CIRAR	ECHCG
1 *	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	140	100	95	100	90
2 *	F	Cl	H	CH <sub>3</sub>	140	100	100	100	95
4 *	F	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	140	99	80	60	90
5 *	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	140	70	80	85	0
6 *	F	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	140	90	95	80	25
8	H	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	140	95	60	45	0
9 *	H	CF <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	140	45	35	40	0
10	H	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	140	90	100	95	ND
11 *	H	Cl	H	H	140	99	100	100	85
12 *	F	Cl	H	H	140	100	100	90	90
14 *	F	CH <sub>3</sub>	H	H	140	90	80	85	95
15 *	H	CF <sub>3</sub>	H	H	140	40	65	80	50
16 *	F	CF <sub>3</sub>	H	H	140	65	95	90	90
17	H	Cl	Cl	H	140	85	95	90	ND
18	H	CH <sub>3</sub>	F	H	140	100	40	100	75
19 *	H	Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	140	99	100	95	80
20	H	Cl	F	CH <sub>3</sub>	140	99	100	95	95

\*: No objeto de la invención

Compuesto	X	Y	Z	M	Tasa g ai/ha	Reducción del crecimiento (%)			
						ABUTH	POLCO	CIRAR	ECHCG
1	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	140	100	95	100	90
2	F	Cl	H	CH <sub>3</sub>	140	100	100	100	95
4	F	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	140	99	80	60	90
5	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	140	70	80	85	0
6	F	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	140	90	95	80	25
8	H	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	140	95	60	45	0
9	H	CF <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	140	45	35	40	0
10	H	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	140	90	100	95	ND
11	H	Cl	H	H	140	99	100	100	85
12	F	Cl	H	H	140	100	100	90	90
14	F	CH <sub>3</sub>	H	H	140	90	80	85	95
15	H	CF <sub>3</sub>	H	H	140	40	65	80	50
16	F	CF <sub>3</sub>	H	H	140	65	95	90	90
17	H	Cl	Cl	H	140	85	95	90	ND
18	H	CH <sub>3</sub>	F	H	140	100	40	100	75
19	H	Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	140	99	100	95	80
20	H	Cl	F	CH <sub>3</sub>	140	99	100	95	95

ND = No determinado

ABUTH - Abutilón (*Abutilon theophrasti*)

POLCO- Enredadera anual (*Poligonum convolvulus*)

5 CIRAR- Cardo cundidor (*Cirsium arvense*)

5 ECHCG – Pata de gallo (*Echinocloa crus-galli*)

#### 16. Evaluación de la actividad herbicida general pre-brote

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

15 Se colocó en un vial de vidrio de 25 mL una cantidad pesada, determinada por la mayor dosis a ensayar, de cada compuesto de ensayo y se disolvió en 6 mL de una mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v (volumen/volumen) para obtener disoluciones madres concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentó o se sometió a ultrasonidos. Las disoluciones madres concentradas obtenidas se diluyeron con 18 mL de una disolución acuosa de tensioactivo Tween® al 0,1% para obtener disoluciones para pulverizar que contenían las mayores dosis de aplicación.

## ES 2 401 348 T3

Se obtuvieron dosis de aplicación adicionales por dilución en serie de 12 mL de la disolución de mayor dosis en una disolución que contenía 3 mL de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y DMSO y 9 mL de la disolución acuosa de tensioactivo Tween® al 0,1% para obtener dosis de 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la dosis alta. Los requisitos del compuesto están basados en un volumen de aplicación de 12 mL a una dosis de 187 L/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador de guía aérea Mandel equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha en un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 43 cm por encima de la altura media de la superficie del suelo. Las plantas testigo se pulverizaron de la misma manera con el disolvente blanco.

5 Las macetas tratadas y las testigo se colocaron en un invernadero mantenidas con un foto-período de aproximadamente 15 horas y temperaturas de 23-29°C durante el día y 22-28°C durante la noche. Se añadieron regularmente nutrientes y agua y, cuando fue necesario, se suministró luz suplementaria con lámparas de haluros metálicos de 1000 vatios colocadas en la parte superior. El agua se añadió por riego por la parte superior.

10 Después de 22 días, se determinó visualmente el estado de las plantas de ensayo que germinaron y crecieron en comparación el de las plantas no tratadas que brotaron y crecieron y se puntuó en una escala de 0 a 100 por ciento, en la que 0 corresponde a ninguna lesión y 100 corresponde a muerte completa o ningún brote.

15 En la tabla 2 se dan algunos de los compuestos ensayados, las dosis de aplicación empleadas, las especies de plantas ensayadas y los resultados.

Tabla 2. Mitigación pre-brote de las malas hierbas

Compuesto	Dosis g ai/ha	Inhibición del crecimiento (%)				
		ZEAMX	CHEAL	ABUTH	HELAN	SORVU
11	140	0	100	90	95	95
12	140	15	100	100	100	90
13	140	10	95	95	ND	50
14	140	30	100	100	60	40
15	140	65	60	10	10	0
16	140	30	100	60	65	60

20 ND = No determinada

ZEAMX- Maíz (*Zea mays*)

CHEAL- Cenizo (*Chenopodium album*)

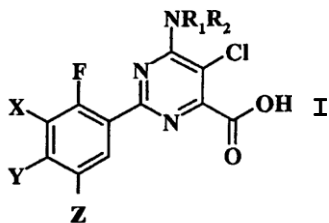
ABUTH - Abutilón (*Abutilon theophrasti*)

HELAN- Girasol (*Helianthus annuus*)

25 SORVU- Sorgo (*Sorghum vulgare*)

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

- 5 X representa halógeno;  
 Y representa un halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 Z representa H; y
- 10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente representan H, alquilo de, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, acilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbamilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, trialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sililo o dialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fosfonilo o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con N representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros;
- y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente representan H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 15 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y representa un halógeno.
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que Y representa cloro.
5. Una composición herbicida que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en mezcla con un compuesto auxiliar o vehículo agrícolamente aceptable.
- 20 6. Un método para mitigar la vegetación indeseable, que comprende poner en contacto la vegetación o su lugar de crecimiento con, o aplicar al suelo para impedir el brote de la vegetación, una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1.