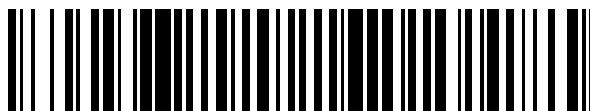


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 029**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/79** (2006.01)

**C07D 239/48** (2006.01)

**A01N 43/40** (2006.01)

**A01N 43/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 11154175 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2327694**

54 Título: **Ácidos 4-amino-picolínicos sustituidos y su uso como herbicidas**

30 Prioridad:

**02.10.2007 US 997210 P**

**01.05.2008 US 49536 P**

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

**18.10.2013**

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES, LLC (100.0%)**

**9330 Zionsville Road**

**Indianapolis, Indiana 46268-1054, US**

72 Inventor/es:

**EPP, JEFFREY;**

**SCHMITZER, PAUL;**

**BALKO, TERRY;**

**RUIZ, JAMES;**

**YERKES, CARLA;**

**SIDDALL, THOMAS y**

**LO, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 426 029 T3**

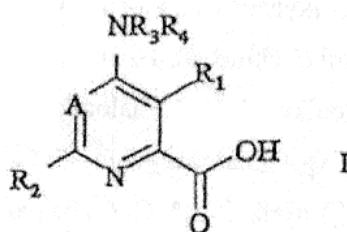
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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**

Ácidos 4-amino-picolínicos sustituidos y su uso como herbicidas

Esta invención se refiere a ciertos nuevos 4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolinatos sustituidos en posición 6 y sus derivados, y al uso de estos compuestos como herbicidas.

- 5 En la técnica se han descrito diversos ácidos picolínicos y sus propiedades pesticidas. Las patentes de Estados Unidos 6.297.197 B1; 6.784.137 B2; y 7.314.849 B2 y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004/0198608 A1 describen un género de ácidos 4-amino-picolínicos sustituidos en posición 6 y sus derivados con sustituyentes halógeno, ciano, tiocianato, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, tioalquilo y ariloxi en posición 3 y su uso como herbicidas.
- 10 Actualmente, se ha encontrado que ciertos ácidos 4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínicos sustituidos en posición 6 y sus derivados son herbicidas superiores con un amplio espectro de control de la maleza que afecta a las plantas leñosas, gramas y juncos, así como la maleza de hoja ancha, y con excelente selectividad para las especies de plantas beneficiosas. Los compuestos poseen además excelente perfiles toxicológicos o medioambientales.
- 15 La invención incluye compuestos de la Fórmula I

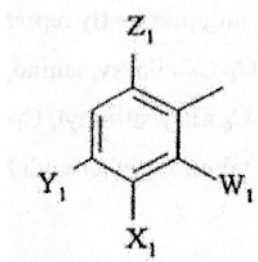


en la que

A representa CR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> representa haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- 20 R<sub>2</sub> representa



en la que

W<sub>1</sub> representa H o F;

X<sub>1</sub> representa H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

- 25 Y<sub>1</sub> representa Cl o halometilo; y

Z<sub>1</sub> representa H o F;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbamilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sililo o dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fosfonilo o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomados juntos con N representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros; y

- 30 R<sub>5</sub> representa H o halógeno;

R<sub>6</sub> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sub>7</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

y derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico,

en donde dichos derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico son sales, ésteres y amidas agrícolamente aceptables y

5 en donde "alquilo", "alqueniilo", "alquiniilo" y "alcoxi" en cada caso designan una cadena lineal, una cadena ramificada o un resto cíclico.

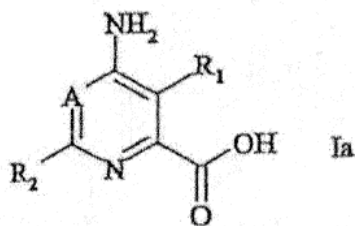
Compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen las siguientes clases:

- (1) Compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- (2) Compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>2</sub> es ciclopropilo.
- (3) Compuestos de fórmula (I) en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 Los expertos en la técnica comprenderán que la mayoría de los compuestos preferidos son generalmente los que están comprendidos por combinaciones de las anteriores clases preferidas.

15 La invención incluye composiciones herbicidas que comprenden una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de Fórmula I y derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico en una mezcla con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptables. La invención incluye también un procedimiento de uso de los compuestos y composiciones de la presente invención para destruir o controlar la vegetación indeseable por la aplicación de una cantidad herbicida del compuesto en la vegetación o en el locus de la vegetación así como en la tierra antes de la emergencia de la vegetación.

Los compuestos herbicidas de la presente invención son derivados de ácidos 4-amino-3-(alquil, alqueniil o alquiniil)-picolínicos de la fórmula:



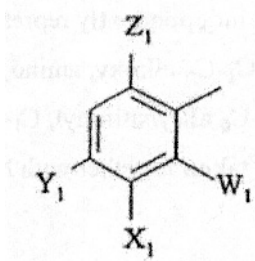
20

en la que

A representa CR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> representa haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> representa



25

en la que

W<sub>1</sub> representa H o F;

X<sub>1</sub> representa H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> representa Cl o halometilo; y

30

Z<sub>1</sub> representa H o F;

R<sub>5</sub> representa H o halógeno;

R<sub>6</sub> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

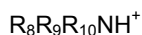
R<sub>7</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 El grupo amino en la posición 6 del anillo de pirimidina o en la posición 4 del anillo de piridina puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o amino. El grupo amino puede además transformarse en un derivado de amida, carbamato, urea, sulfonamida, sililamina o fosfoamidato. Tales derivados pueden romperse en la amina. Se prefiere un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo.

10 Se cree que los ácidos carboxílicos de Fórmula I son los compuestos que realmente destruyen o controlan la vegetación indeseable y son típicamente los preferidos. Análogos de estos compuestos en los que el grupo ácido del ácido picolínico es transformado en un derivado que forma un sustituyente relacionado que puede transformarse en las plantas, o en el medioambiente, en un grupo ácido que posea esencialmente el mismo efecto herbicida y estén dentro del alcance de la invención. Por tanto, un "derivado agrícola aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad ácido carboxílico en la posición 2 del anillo de piridina, se define como cualquier sal, éster o amida que  
15 (a) no afecte sustancialmente la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínico sustituido en posición 6, y (b) que sea o pueda ser hidrolizado, oxidado o metabolizado en las plantas o en la tierra en el ácido picolínico de la Fórmula I que, dependiendo del pH, está en la forma disociada o en la forma no disociada.

20 De igual manera, un "derivado agrícola aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad amina en la posición 4, se define como cualquier sal, sililamina, fosforilamina, fosfinimina, fosfoamidato, sulfonamida, sulfonilamina, sulfoximina, amina, hemiaminal, amida, tioamida, carbamato, amidina, urea, imina, nitro, nitroso, azida, o cualquier otro derivado que contenga nitrógeno bien conocido en la técnica que (a) no afecte sustancialmente la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínico, y (b) que sea o pueda ser hidrolizado en las plantas o en la tierra en la amina libre. N-óxidos que puedan también fraccionarse en la piridina original se contempla también dentro del alcance de esta invención.

25 Sales adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y las derivadas de amoníaco y aminas. Cationes preferidos incluyen cationes sodio, potasio, magnesio y amónicos de fórmula:



30 en donde cada R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, independientemente, representan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio o fenilo, con tal de que R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> sean estéricamente compatibles. Además, dos cualquiera de los R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos pueden representar un resto difuncional alifático que contiene 1 a 12 átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o de azufre. Las sales de compuestos de Fórmula I pueden prepararse por tratamiento de compuestos de Fórmula I con un hidróxido metálico, tal como hidróxido sódico, o una amina, tal como amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisililamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclohexilamina o bencilamina. Sales amónicas son, a menudo, formas preferidas de los compuestos de Fórmula I debido a que son  
35 solubles en agua y se prestan a la preparación de composiciones herbicidas deseables de base acuosa.

40 Esteres adecuados incluyen los derivados de alcoholes de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, tales como metanol, *iso*-propanol, butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alcohol alílico, alcohol propargílico o ciclohexanol. Los ésteres pueden ser preparados acoplado los ácidos picolínicos con el alcohol usando cualquier número de agentes activadores adecuados tales como los usados para acoplamientos peptídicos tales como dicitohexilcarbodiimida (DDC) o carbonilo diimidazol (CDI), por reacción del correspondiente cloruro de ácido de un ácido picolínico de Fórmula I con un alcohol apropiado por reacción del correspondiente ácido picolínico de Fórmula I con un alcohol apropiado en presencia de un catalizador ácido o por transesterificación. Amidas adecuadas  
45 incluyen las derivadas de amoníaco o a partir de aminas mono o di-sustituidas de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, tales como, pero sin limitarse a ellas, dimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisililamina, 2-butoxietilamina, ciclohexilamina, bencilamina, o aminas cíclicas o aromáticas con o sin heteroátomos adicionales tales como, pero sin limitarnos a ellas, aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, tetrazol o morfolina. Las amidas pueden ser preparadas por reacción del correspondiente cloruro de ácido picolínico, anhídrido mixto, o éster carboxílico de Fórmula I con amoníaco o una amina apropiada.

50 Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como términos derivados como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo" usados en el presente documento incluyen dentro de su alcance cadena lineal, cadena ramificada y restos cíclicos. Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se pretende que incluyan uno o más enlaces insaturados.

El término "arilo", así como términos derivados tales como "ariloxi", se refiere a fenilo.

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

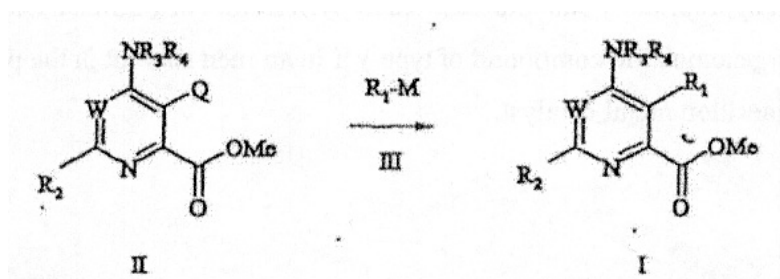
Los términos "haloalquilo", "haloalcoxi" y "haloalquiltio" se refiere a grupos alquilo y alcoxi sustituidos con desde 1

hasta el máximo número posible de átomos de halógeno.

Los compuestos de Fórmula I pueden elaborarse usando procedimientos químicos bien conocidos. Muchos detalles procedimentales para elaborar compuestos de Fórmula I pueden ser encontrados en las siguientes solicitudes de patente: WO 2007/082076 A1; WO 2005/063721 A1; patentes de Estados Unidos 7.300.907 B2; 6.297.197 B1; 6.784.137 B2; 7.314.849 B2; y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004/0198608 A1. Los intermediarios no mencionados de forma específica en las anteriores solicitudes de patente están comercialmente disponibles, pueden elaborarse por vías descritas en la documentación química, o pueden ser sintetizadas fácilmente a partir de materiales de partida comerciales utilizando procedimientos normalizados.

Como se muestra en el esquema 1, muchos ésteres de ácidos 4-amino-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínicos sustituidos en posición 6 de Fórmula I pueden ser preparados por reacción de una 5-halopirimidina o una 3-halopiridina apropiadamente sustituida de Fórmula II y un compuesto organometálico de tipo III en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de un metal de transición.

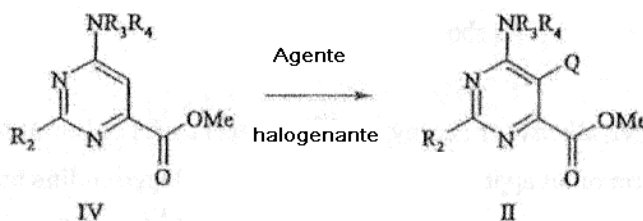
Esquema 1



En este caso, W puede ser N o CR<sub>5</sub>; Q puede ser cloro, bromo o yodo; R<sub>1</sub> puede ser un grupo alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo o alquinilo; y M puede ser tri-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-estaño, o B(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), donde R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientes entre sí, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cuando se toman juntos forman un grupo etileno o propileno; y "Catalizador" puede ser un catalizador de un metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II). El procedimiento del Esquema I se ilustra en los Ejemplos 17, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 28, y 30.

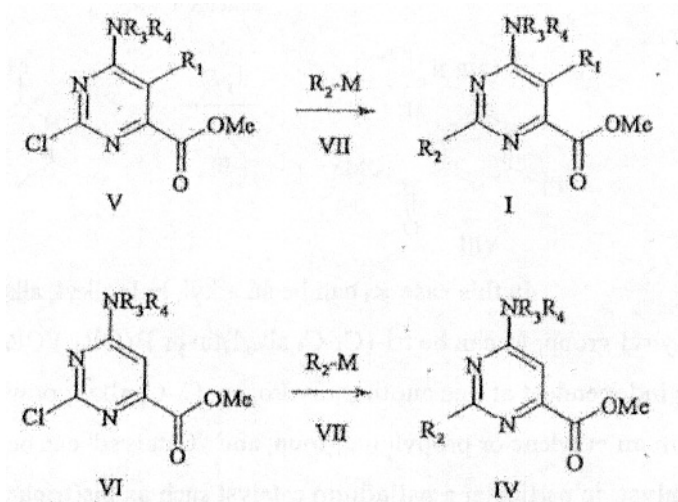
Como se muestra en el Esquema 2, muchos ésteres de ácidos 6-amino-5-halo-4-pirimidincarboxílico sustituidos en 2 de la Fórmula II pueden elaborarse a partir de compuestos de Fórmula IV por reacción con un reactivo halogenante tal como *N*-bromosuccinimida en un disolvente tal como cloroformo o acetonitrilo. En este caso, Q puede ser cloro, bromo o yodo. El procedimiento del Esquema 2 se ilustra en el Ejemplo 16.

Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 3, muchos ésteres de ácidos 6-amino-4-pirimidincarboxílico sustituidos en 2 de Fórmula I y IV pueden prepararse por reacción de 2-cloropirimidinas apropiadamente sustituidas de Fórmula V y VI y un compuesto organometálico de tipo VII en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de un metal de transición.

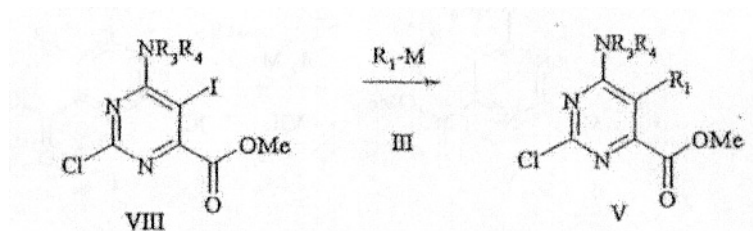
## Esquema 3



En este caso,  $R_1$  puede ser un grupo alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo o alquinilo;  $R_2$  puede ser un grupo alquilo, haloalquilo, alquenilo, o arilo; M puede ser tri-(alquil  $C_1-C_4$ ) estaño o  $B(OR_{11})(OR_{12})$ , donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientes entre sí, hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o cuando se toman juntos forman un grupo etileno o propileno; y "Catalizador" puede ser un catalizador de un metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II). Los procedimientos del Esquema 3 se ilustran en los Ejemplos 15 y 19.

Como se muestra en el Esquema 4, muchos ésteres de ácido 2-cloro-6-amino-5-(alquil, alquenil o alquinil)-4-pirimidincarboxílico de Fórmula V pueden obtenerse por reacción de pirimidinas apropiadamente sustituidas de Fórmula VIII y un compuesto organometálico de tipo III en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de un metal de transición.

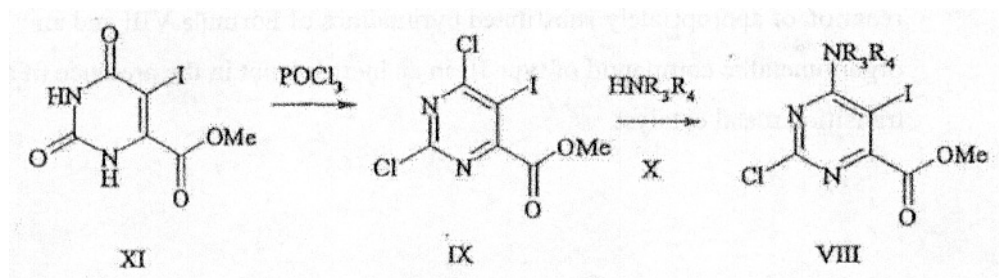
## Esquema 4



En este caso  $R_1$  puede ser un grupo alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo o alquinilo; M puede ser tri-(alquil  $C_1-C_4$ ) estaño o  $B(OR_{11})(OR_{12})$ , donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientes entre sí, hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o cuando se toman juntos forman un grupo etileno o propileno; y "Catalizador" puede ser un catalizador de un metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II). El procedimiento del Esquema 4 se ilustra en el Ejemplo 13.

Como se muestra en el Esquema 5, muchos ésteres de ácido 2-cloro-6-amino-5-yodo-4-pirimidincarboxílico de Fórmula VIII pueden obtenerse por reacción de pirimidinas de Fórmula IX con aminas de tipo X. Pirimidinas de Fórmula IX pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XI por reacción con reactivos tales como oxicluroso bien solo o en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida. Los procedimientos del Esquema 5 se ilustran en los Ejemplos 11 y 12.

Esquema 5



Se comprende que algunos reactivos y condiciones de reacción descritas en el presente documento o en la documentación química para preparar compuestos de la Fórmula I pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los intermedios. En estos ejemplos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de grupo funcional en la síntesis ayudará a obtener los productos deseados. El uso y elección de los grupos de protección será evidente para el experto en síntesis química.

El experto en la técnica comprenderá que, en algunos casos, después de la introducción de un determinado reactivo descrito en el presente documento o en la documentación química, puede ser necesario realizar las etapas de síntesis de rutina adicionales no descritas en detalle para completar la síntesis de los compuestos de Fórmula I. El experto en la técnica también reconocerá que puede ser necesario realizar una combinación de las etapas descritas en el presente documento o en la documentación química en un orden distinto del implicado por la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de la Fórmula I.

Por último, el experto en la técnica también comprenderá que compuestos de Fórmula I y los intermedios descritos en el presente documento o en la documentación química pueden someterse a varias reacciones electrófilas, nucleófilas, radicálicas, organometálicas, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

Se ha encontrado que los compuestos de Fórmula I son útiles como herbicidas pre-emergentes y pos-emergentes. Pueden ser empleados en proporciones (mayores) no selectivas de aplicación para controlar un amplio espectro de la vegetación en un área o en proporciones menores de aplicación para el control selectivo de la vegetación indeseable. Las áreas de aplicación incluyen pastos y pastizales, bordes de las carreteras, y de preferencia de paso, líneas de energía y cualquier área industrial, así como en entornos de hipódromos y zonas ornamentales donde se desea el control de vegetación indeseable. Otro uso es el control de vegetación no deseada en cultivos tales como el maíz, arroz y cereales. Pueden usarse también para controlar la vegetación indeseable en cultivos de árboles como el limonero, el manzano, el del caucho, la palmera de aceite, los bosques y otros. Habitualmente se prefiere hacer uso de la pos-emergencia de los compuestos. Habitualmente, se prefiere además usar compuestos para controlar un amplio espectro de plantas leñosas, hierbas de hoja ancha y de césped, y juncias. Está especialmente indicado el uso de compuestos para controlar la vegetación no deseada en cultivos arraigados. Mientras cada uno de los compuestos 4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínicos sustituidos en posición 6 abarcados 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 hierbas obtenido varía dependiendo de los sustituyentes presentes. Un compuesto apropiado para cualquier utilidad herbicida específica puede ser identificado por usar la información presentada en el presente documento y los ensayos de rutina.

El término herbicida se usa aquí para dar a entender un ingrediente activo que destruye, controla o, dicho de otra manera, modifica desfavorablemente el crecimiento de las plantas. Una cantidad eficaz como herbicida o que controle la vegetación es una cantidad de ingrediente activo que causa un efecto que modifica desfavorablemente e incluye desviaciones del desarrollo natural, destrucción, regulación, desecación, retraso, y otros por el estilo. Los términos plantas y vegetación incluyen semillas germinantes, plantas de semillero emergentes y vegetación arraigada.

La actividad herbicida es mostrada por los compuestos de la presente invención cuando se aplican directamente a la planta o en el lugar de la planta en cualquier etapa del crecimiento o antes de la siembra o de la emergencia. El efecto observado depende de las especies vegetales que se controlarán, de la etapa de crecimiento de la planta, de los parámetros de aplicación de dilución y del tamaño de la gota del pulverizador, del tamaño de partícula de los componentes sólidos, de las condiciones medioambientales en el momento de usar, del compuesto específico empleado, de los adyuvantes específicos y de los soportes empleados, del tipo de tierra, y similares, así como de la cantidad de producto químico aplicado. Estos y otros factores pueden ser ajustados como se conoce en la técnica para fomentar la acción herbicida no selectiva o selectiva. Generalmente, se prefiere aplicar los compuestos de pos-emergencia de la Fórmula I a la vegetación no deseable relativamente inmadura para lograr el máximo control de la maleza.

Las proporciones de aplicación de 1 a 1.000 g/Ha se emplean generalmente en operaciones de pos-emergencia;

para aplicaciones de pre-emergencia se emplean generalmente proporciones de 10 a 2.000 g/Ha. Las proporciones superiores diseñadas dan generalmente un control no selectivo de una amplia variedad de vegetación no deseable. Las proporciones inferiores dan típicamente un control selectivo y pueden emplearse en el locus de los cultivos.

Los compuestos herbicidas de la presente invención se aplican a menudo conjuntamente con uno o más herbicidas para controlar una variedad más amplia de vegetación no deseable. Cuando se emplean conjuntamente con otros herbicidas, los compuestos reivindicados en este momento pueden formularse con el otro herbicida o herbicidas, mezclados en un depósito con el otro herbicida o herbicidas o aplicados secuencialmente con el otro herbicida o herbicidas. Algunos de los herbicidas que se pueden emplear conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen: *herbicidas de amidas* como allidochlor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutide, cafenstrole, CDEA, chlorthiamid, cyprazole, dimethenamid, dimethenamid-P, diphenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamide, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamide, naptalam, pethoxamid, propyzamid, quinonamid y tebutam; *herbicidas de anilidas* como chloranocryl, cisanilide, clomeprop, cypromid, diflufenicam, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenicam, mefenacet, mefluidide, metamifop, monalide, naproanilide, pentanochlor, picolinafen y propanil; *herbicidas de arilalaninas* como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicidas de cloroacetanilidas* como acetochlor, alachlor, butachlor, butenachlor, delachlor, diethathyl, dimetachlor, metazachlor, metolachlor, S-metolachlor, pretilachlor, propachlor, propisochlor, prynachlor, terbuchlor, thenylchlor y xylachlor; *herbicidas de sulfoanilidas* como benzofluor, perfluidone, pyrimisulfan y profluazol; *herbicidas de sulfonamidas* como asulam, carbasulam, fenasulam y oryzalin; *herbicidas de antibióticos* como bilanafos; *herbicidas de ácido benzoico* como chloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoico* como bispyribac y pyriminobac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico* como pyriithiobac; *herbicidas de ácido ftálico* como chlorthal; *herbicidas de ácido picolínico* como aminopyralid, clopyralid y picloram; *herbicidas de ácido quinolincarboxílico* como quinclorac y quinmerac; *herbicidas de arsénico* como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurate, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; *herbicidas de benzoilciclohexanodiona* como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; *herbicidas de benzofuranilquilsulfonato* como benfuresate y ethofumesate; *herbicidas de carbamato* como asulam, carboxazol, chlorprocarb, dichlormate, fenasulam, karbutilate y terbucarb; *herbicidas de carbanilato* como barban, BCPC, carbasulam, carbetamide, CEPC, chlorbufam, chlorpropham, CPPC, desmedipham, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-etilo, propham y swep; *herbicidas de ciclohexenoxima* como alloxydim, butroxydim, clethodim, cloproxydim, cycloxydim, profoxydim, sethoxydim, tepraloxymid y tralkoxydim; *herbicidas de ciclopropilisoxazol* como isoxachlortole e isoxaflutole; *herbicidas de dicarboxamida* como benzfendizone, cinidon-etil, flumezin, flumiclorac, flumioxazin y flumipropyn; *herbicidas de dinitroanilina* como benfluralin, butralin, dinitramina, ethalfluranil, fluchloralin, isopropalin, methalpropalin, nitralin, oryzalin, pendimethalin, prodiamine, profluralin y trifluralin; *herbicidas de dinitrophenol* como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etilnofen y medinoterb; *herbicidas de difeniléter* como ethoxyfen; *herbicidas de nitrofeniléter*, como acifluorfen, aclonifen, bifenox, chlometoxyfen, chlornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglycofen, fluoronitrofen, fomesafen, furyloxyfen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen y oxyfluorfen; *herbicidas de ditiocarbamato* como dazomet y metam; *herbicidas alifáticos halogenados* como alorac, chloropon, dalapon, flupropanate, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolina* como imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin e imazethapyr; *herbicidas inorgánicos* como sulfamato amónico, bórax, clorato cálcico, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida potásica, cianato potásico, azida sódica, clorato sódico y ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrilo* como bromobonil, bromoxynil, chloroxynil, dichlobenil, yodobonil, ioxynil y pyraclonil; *herbicidas organofosforados* como amiprofos-metilo, anilofos, bensulide, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperophos; *herbicidas de fenoxi* como bromofenoxim, clomeprob, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenteno, disul, erbon, etnipromid, fenteracol, y trifopsime; *herbicidas de fenoxiacético* como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; *herbicidas de fenoxibutírico* como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiónicos* como cloprop, 4-CPP, dichlorprop, dichlorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicos* como chlorazifop, clodinafop, clofop, cyhalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenathiaprop, fluzifop, fluzifop-P, haloxyfop, haloxyfop-P, isoxapyrifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicidas de fenilendiamina* como dinitramina y prodiamina; *herbicidas de pirazolilo* como benzofenap, pirazonilato, pyrasulfotole, pyrazoxyfen, piroxasulfona y topramezona; *herbicidas de pirazolilfenilo* como fluazolato y pyraflufen; *herbicidas de piridazina* como credazine, pyridafol y pyridate; *herbicidas de piridazinona* como brompyrazon, chloridazon, dimidazon, flufenpyr, metflurazon, norflurazon, oxapyrazon y pydanon; *herbicidas de piridina* como aminopyralid, clidinato, clopyralid, dithiopyr, fluroxypr, haloxidina, picloram, picolinafen, pyriclor, thiazopyr y triclopyr; *herbicidas de pirimidindiamina* como iprymidam y tioclorim; *herbicidas de amonio cuaternario* como cyperquat, diethamquat, difenzoquat, diquat, morfanquat y paraquat; *herbicidas de tiocarbamato* como butylate, cycloate, di-allate, EPTC, esprocarb, ethiolate, isopolinate, methiobencarb, molinate, orbencarb, pebulate, prosulfocarb, pyributicarb, sulfallate, thiobencarb, tiocarbazil, tri-allate y vernolate; *herbicidas de tiocarbonato* como dimexano, EXD y proxan; *herbicidas de tiourea* como methiuron; *herbicidas de triazina* como dipropetryn, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* como atrazina, clorazina, cianazina, ciprozina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; *herbicidas de metoxitriazina* como atraton, metometon, prometon, serbumeton, simeton y terbumeton; *herbicidas de metiltiotriazina* como ametryn, aziprotryne, cyanatryne, desmetryn, dimethametryn, methoprotryne, prometryn, simetryn y terbutryn; *herbicidas de triazinona* como ametridiona, amibuzin, hexazinona, isomethiozin, metamitron y metribuzin; *herbicidas de triazol* como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; *herbicidas de triazolona* como aminocarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona,



propoxycarbazona, sulfentrazona y tiencarbazona-metilo; *herbicidas de triazolopirimidina* como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y pirosulam; *herbicidas de uracilo* como butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil y terbacil; *3-feniluracilos*; *herbicidas de urea* como benztiазuron, cumiluron, cicluron, dicloralurea, diflufenzopyr, isonoruron, isouron, metabenztiазuron, monisouron y noruron; *herbicidas de fenilurea* como anisuron, buturon, clorbromuron, cloreturon, clorotoluron, cloroxuron, daimuron, difenoxuron, diimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluotiuron, isoproturon, linuron, metiuron, methylodymron, metobenzuron, metabromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, fenobenzuron, siduron, tetrafluron y thidiazuron; *herbicidas de pirimidinilsulfonilurea* como amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, ortosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron y trifloxisulfuron; *herbicidas de triazinilsulfonilurea* como clorsulfuron, cinosulfuron, etametsulfuron, yodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron, thifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, trisulfuron y tritosulfuron; *herbicidas tiadiazolilurea* como buthiuron, ethidimuron, tebuthiuron, thiazafluron y thidiazuron; y *herbicidas sin clasificar* como acroleína, alcohol arílico, azafenidina, benazolina, bentazona, benzobicyclon, buthidazole, cianamida cálcica, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorfureno, cinmethylin, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperate, endothal, fluoromidina, fluridona, fluorocloridona, flurtamona, fluthiacet, indanofan, metazol, isotiocianato de metilo, nipiraclufen, OCH, oxadiargyl, oxadiazon, oxaziclomefone, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxaden, prosulfalin, piribenzoxima, pyrifthalid, quinoclamina, rhodethanil, sulglycapin, thidiazimin, tridiphane, trimeturon, tripropindam y tritac. Los compuestos herbicidas de la presente invención pueden, además, usarse conjuntamente con glifosato, glufosinato, dicamba, imidazolinonas o 2,4-D en cultivos tolerantes a glifosato, tolerante a glufosinato, tolerante a dicamba, tolerante a imidazolinona o tolerante a 2,4-D. Generalmente se prefiere usar compuestos de la invención en combinación con herbicidas que son selectivos para el cultivo que ha de ser tratado y que complementa el espectro de malezas controladas por estos compuestos en la proporción de aplicación empleada. Además, generalmente se prefiere aplicar los compuestos de la invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, bien como una formulación combinada o como una mezcla en el depósito.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse generalmente en combinación con conocidos protectores herbicidas como benoxacor, benthicarb, brassinolide, cloquintocet (mexyl), cyometrinil, daimuron, dichlormid, dicyclonon, dimepiperate, disulfoton, fenchlorazol-etil, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen-etil, mefenpyr-dietil, MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinil, R29148 y amidas del ácido *N*-fenil-sulfonilbenzoico, para realzar su selectividad. Pueden emplearse adicionalmente para controlar la vegetación indeseable en muchos cultivos que se han hecho tolerantes o resistentes a ellos o a otros herbicidas por manipulación genética o por mutación y selección. Por ejemplo, pueden ser tratados cultivos de maíz, trigo, arroz, soja, remolacha azucarera, algodón, canola y otros que se han convertido en tolerantes o resistentes a compuestos que son inhibidores de acetolactato sintasa en plantas sensibles. También pueden ser tratados muchos cultivos tolerantes a glifosato y glufosinato sólo o en combinación con estos herbicidas. Algunos cultivos (por ejemplo, algodón) se han hecho tolerantes a herbicidas auxínicos tales como el ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Estos herbicidas pueden ser usados para tratar tales cultivos resistentes u otros cultivos tolerantes a la auxina.

Aunque es posible utilizar los compuestos 4-amino-3-(alquil, alqueniil o alquiniil)-picolinatos sustituidos en posición 6 de Fórmula I, es preferible usarlos en mezclas que contengan una cantidad herbicida eficaz del compuesto junto con al menos un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptables. Los adyuvantes o vehículos adecuados no deberían ser fitotóxicos frente a cultivos valiosos, particularmente en las concentraciones empleadas en aplicar las composiciones de control selectivo de maleza en presencia de cultivos, y no deberían reaccionar químicamente con los compuestos de Fórmula I u otros ingredientes de la composición. Tales mezclas pueden ser diseñadas para su aplicación directamente a la maleza o a sus locus, o pueden ser concentrados o formulaciones que están normalmente diluidas con vehículos adicionales y adyuvantes antes de la aplicación. Pueden ser sólidos como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos dispersables en agua, o polvos mojables, o líquidos como, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones.

Adyuvantes y vehículos agrícolas adecuados que son útiles en preparar las 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, aceite para cultivos, acetona, metiletilcetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, monometiléter de propilenglicol y monometiléter de dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetil-alquilamidas, dimetilsulfóxido, fertilizantes líquidos y similares. Generalmente, el agua es el vehículo elegido para la dilución de concentrados.

Soportes sólidos adecuados incluyen talco, arcilla pirofillita, sílice, arcilla atapulgita, arcilla caolín, kieselguhr, tiza, tierra de diatomeas, cal, carbonato cálcico, arcilla bentonita, tierra de Fuller, cortezas de la semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, polvo de madera, harina de la corteza de madera de nogal, 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 tanto en composiciones sólidas como líquidas,

especialmente los diseñados para ser diluidos con el vehículo antes de su aplicación. Los agentes tensioactivos pueden tener carácter aniónico, catiónico o no iónico y pueden ser empleados como agentes emulsionantes, agentes mojantes, agentes de suspensión, o con otros fines. Típicos agentes tensioactivos incluyen sales de sulfatos de alquilo, tales como laurilsulfato de dietanolamio; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecilmencenosulfonato cálcico; productos de adición de alquilfenol-óxido de alquileo, tales como nonilfenol-etoxilato de C<sub>18</sub>; productos de adición de alcohol-óxido de alquileo tales como alcohol tridecílico-etoxilato C<sub>16</sub>; jabones tales como estearato de sodio; sales alquilnaftalensulfonato, tales como dibutilnaftalensulfonato de sodio; ésteres de dialquilo de sales sulfosuccinato, tales como di-(2-etilhexil)-sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauril-trimetilamio; 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 mono y di-alkilfosfato.

Otros adyuvantes normalmente usados en composiciones en la agricultura incluyen agentes compatibilizantes, agentes antiespuma, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y soluciones amortiguadoras, inhibidores de la corrosión, colorantes, odorizantes, agentes extendedores, ayudantes de penetración, agentes de adhesión, agentes dispersantes, agentes espesantes, depresores de la temperatura de congelación, agentes antimicrobianos, y similares. Las composiciones pueden contener también otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas, insecticidas y similares, y pueden formularse con fertilizantes líquidos o sólidos, vehículos de fertilizantes en partículas, tales como nitrato de amonio, urea y similares.

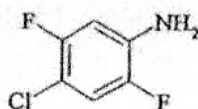
La concentración de ingredientes activos en las composiciones herbicidas de esta invención es generalmente de 0,001 a 98 por ciento en peso. A menudo se emplean concentraciones de 0,01 a 90 por ciento en peso. En las composiciones diseñadas para ser empleadas como concentrados, el ingrediente activo se presenta 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 vehículo inerte tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas normalmente aplicadas a malezas o al locus de malezas contienen generalmente 0,0001 a 1 por ciento en peso de ingrediente activo y contienen preferiblemente 0,001 a 0,05 por ciento en peso.

Las presentes composiciones pueden ser aplicadas a malezas o a su locus por el uso de espolvoreadores terrestres o aéreos convencionales, pulverizadores, y aplicadores de gránulos, difusión en agua estancada, por adición al agua de irrigación, 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.

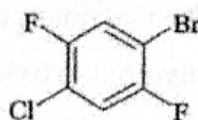
### 30 Ejemplos:

#### 1. Preparación de 4-cloro-2,5-difluorofenilamina



El cloruro de estaño (II) dihidratado (15,5 g, 68,7 mmol) se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se añadió gota a gota 1-cloro-2,5-difluoro-4-nitobenceno (2,65 g, 13,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó varias veces más con agua, se secó, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexano/éter dietílico) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,65 g, rendimiento del 73,9%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 3,81 (br s, 2H).

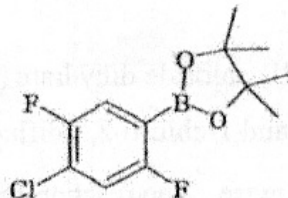
#### 40 2. Preparación de 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno



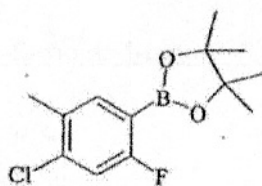
Bromuro de cobre (II) anhidro (2,7 g, 12,1 mmol) y nitrito de *t*-butilo (1,56 g, 15,1 mmol) se combinaron en acetonitrilo anhidro (25 ml). La mezcla resultante se calentó a 65°C y una solución de 4-cloro-2,5-difluoro-fenilamina (1,65 g, 10,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se añadió gota a gota (se observó un gran desprendimiento de gases). Después de que mezcla de reacción se había enfriado a temperatura ambiente, se añadió a HCl 2N y se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinaron después, se lavaron con HCl 2N, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía instantánea

sobre gel de sílice (hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,11 g, rendimiento del 48,4%):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H).

3. Preparación de 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

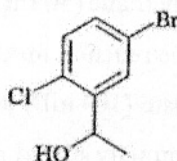


- 5 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (1,11 g, 4,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF; 15 ml) y se enfrió a -10°C. Una solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio (2,7 ml, 5,4 mmol) en THF se añadió gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 1 h, se dejó calentar hasta 0°C durante 1 h, después se enfrió de nuevo a -10°C. Una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 g, 5,4 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió entonces gota a gota y le mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió después a éter dietílico y se extrajo dos veces con hidróxido sódico 1N. Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron hasta pH 3 con HCl concentrado, y se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,97 g, rendimiento del 72,3%) que se usó sin purificación adicional:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 1,36 (s, 12H).
- 10
- 15 Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 3 es:



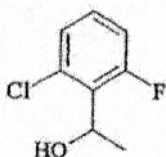
2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

4. Preparación de 1-(5-bromo-4-clorofenil)-etanol



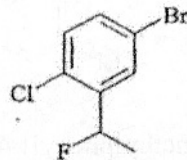
- 20 Se añadió borohidruro sódico (1,182 g, 51,4 mmol) a una solución agitada de 1-(5-bromo-4-clorofenil)-etanonona (10 g, 42,8 mmol) en metanol a 0°C. La mezcla burbujeante de color blanco resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con acetona (50 ml) y se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se concentró para producir el compuesto del título (10 g, rendimiento del 99%) en forma de un sólido de color blanco:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,23 (q, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,48 (d, 3H).
- 25

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 4 es:



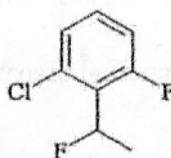
1-(2-cloro-6-fluorofenil)-etanol:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14-7,22 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,63 (dd, 3H,  $J=1, 7\text{Hz}$ ).

5. Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(1-fluorofenil)-benceno



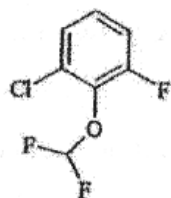
- 5 Se añadió trifluoruro de bis-(2-metoxietil)-aminosulfur (4,5 g, 20,34 mmol) a una solución agitada de 1-(5-bromo-2-clorofenil)-etanol (3,99 g, 16,95 mmol) en diclorometano (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La solución resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con una solución al 5% de bicarbonato sódico acuoso (100 ml) y la mezcla de reacción bifásica burbujeante resultante se agitó enérgicamente a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido hidrocórico 1M, se secaron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,65 g, 11,16 mmol, rendimiento del 65,8%) en forma de un aceite transparente:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,88 (dq, 1H), 1,61 (dd, 3H).

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 15 es



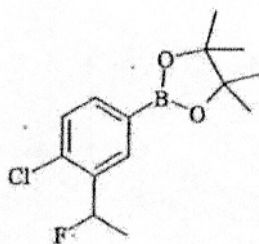
- 15 1-cloro-3-fluoro-2-(1-fluoroetil)-benceno:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15-7,26 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,12 (dq, 1H,  $J=6, 46\text{ Hz}$ ), 1,76 (ddd, 3H,  $J=1, 7, 23\text{ Hz}$ ).

6. Preparación de 1-cloro-2-difluorometoxi-3-fluorobenceno



- 20 Se disolvió 2-cloro-6-fluorofenol (1,8 g, 12,33 mmol) en dimetilformamida (DMF; 22 ml) y agua (2,2 ml). Después, se añadieron carbonato potásico (2,55 g, 18,5 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (4,7 g, 30,8 mmol) y la solución se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó después con HCl concentrado (10 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con éter, se lavó dos veces con NaOH 1M, se lavó una vez con salmuera, se secó, se filtró y se concentró en vacío para producir el compuesto del título (1 g, rendimiento del 41%) que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

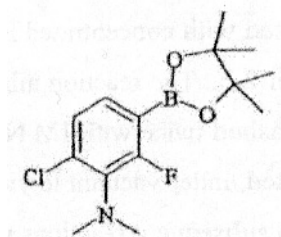
7. Preparación de 2-[4-cloro-3-(1-fluoroetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



4-bromo-1-cloro-2-(1-fluoroetil)benceno (2,55 g, 10,74 mmol) se disolvió en éter dietílico seco (50 ml) y se enfrió a -

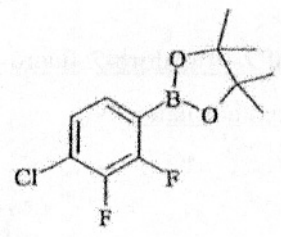
75°C. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (4,72 ml, 11,81 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 15 min, después se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,197 g, 11,81 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó después con agua y éter dietílico. La fase acuosa se acidificó con HCl 12N y el producto se extrajo después con éter dietílico. La fase orgánica se secó y se concentró en vacío para producir el compuesto del título (1,55 g, 5,45 mmol, rendimiento del 50,7%) en forma de un sólido de color blanco:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,96 (dq, 1H), 1,64 (dd, 3H), 1,34 (s, 12H).

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 7 es:



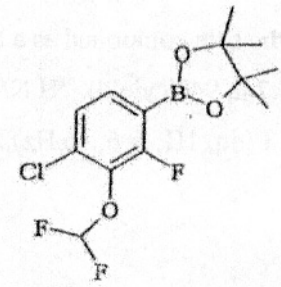
10 [6-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-dimetilamina:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 2,85 (d, 6H), 1,36 (s, 12H).

8. Preparación de 2-[4-cloro-2,3-difluorofenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



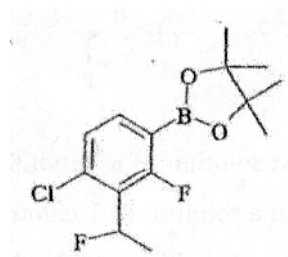
15 Una solución 2,5 M de *n*-butil-litio (2,69 ml, 6,73 mmol) en hexanos se añadió gota a gota a una solución de 1-cloro-2,3-difluorobenceno (1 g, 6,73 mmol) en THF (25 ml) enfriado a -78°C. Después de 45 min a -78°C, se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,253 g, 6,73 mmol) después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar 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, se acidificaron con HCl 12N hasta pH 3, y se extrajeron con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó y se concentró en vacío para producir el compuesto del título en forma de un producto oleoso (0,93 g, rendimiento del 50%):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 1,37 (s, 12H).

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 8 es:



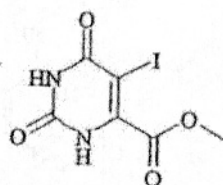
25 2-[4-cloro-3-difluorometoxi-2-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,1 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,8 (t, 1H), 1,23 (s, 12H).

9. Preparación de 2-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



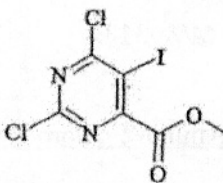
Una solución 2,5 M de *n*-butil-litio (13 ml, 33 mmol) se añadió a una solución agitada de diisopropilamina (5,0 ml, 35 mmol) en THF (50 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La solución incolora resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 min, se calentó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 20 min, y después se volvió a enfriar a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. Una solución de 1-cloro-3-fluoro-2-(1-fluoroetil)-benceno (4,8 g, 27 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se transfirió a la solución de base mediante una cánula. La solución de color marrón oscuro resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,3 ml, 41 mmol, 1,5 equiv.) y la solución marrón se calentó lentamente a  $23^{\circ}\text{C}$  a lo largo de 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con ácido hidrocórico 0,1M (300 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón que solidificaba en un semisólido después de dejar reposar (7,7 g, rendimiento del 94%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,13 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 1,75 (ddd, 3H,  $J=1,7, 23$  Hz), 1,36 (s, 12H).

10. Preparación de éster metílico del ácido 5-yodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico



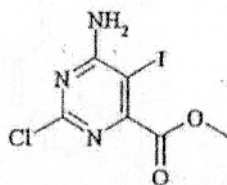
15 Orotato de metilo (20,0 g, 118 mmol) se combinó con yodo (12,8 g, 50 mmol) y ácido periódico (4,8 g, 21 mmol) en metanol (250 ml) y se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los compuestos volátiles se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo sólido se suspendió en agua, se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó en vacío a  $70^{\circ}\text{C}$  para proporcionar el compuesto del título (34 g, rendimiento del 97%) en forma de un sólido. Se usó sin purificación adicional. MS:  $m/z = 296$ .

20 11. Preparación de éster metílico del ácido 2,6-dicloro-5-yodopirimidin-4-carboxílico



25 El éster metílico del ácido 5-yodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico (5,0 g, 17 mmol) se añadió a  $\text{POCl}_3$  (30 ml), se trató con 0,5 ml de DMF y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de  $\text{POCl}_3$  se retiró en vacío y el residuo se agitó con hielo y se extrajo con diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se cromatógrafió sobre sílice (5-15% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,7 g, rendimiento del 48%). MS:  $m/z=332$ .

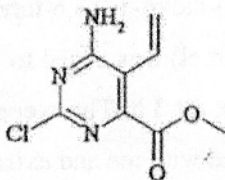
12. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-2-cloro-5-yodopirimidin-4-carboxílico



30 El éster metílico del ácido 2,6-dicloro-5-yodopirimidin-4-carboxílico (12 g, 36 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO, 100 ml) y se trató con una corriente de amoníaco en tal proporción cuando se combinó con un enfriamiento con baño de agua externo para mantener la temperatura en el intervalo de  $20\text{-}30^{\circ}\text{C}$ . Después de 90 min, la adición

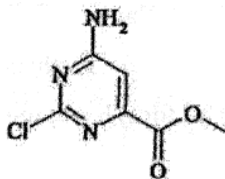
de amoníaco se había completado y el amoníaco en exceso se retiró de la mezcla por burbujeo con una corriente de nitrógeno durante 20 min. La mezcla se vertió en agua (200 ml) con agitación y el producto precipitado se extrajo dos veces con acetato de etilo (75 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron dos veces con agua (50 ml), una vez con solución saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (10 g, rendimiento del 89%) que se usó sin purificación adicional. MS: M/Z=313.

13. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidin-4-carboxílico



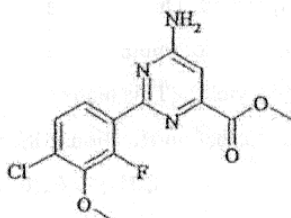
El éster metílico del ácido 6-amino-2-cloro-5-yodopirimidin-4-carboxílico (10 g, 32 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (100 ml), se trató con viniltributylestannano (11,6 ml, 12,6 g, 40 mmol) y se burbujeó con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (1,1 g, 1,6 mmol, 5% en moles) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfrió, se agitó con KHF<sub>2</sub> acuoso al 10%, durante 30 minutos, y se filtró a través de tierra de diatomeas para retirar los sólidos. La torta filtrante se lavó con más 1,2-dicloroetano y acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavaron con agua, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El material en crudo se cromatografió sobre sílice (5-20% de acetato de etilo/diclorometano que contenía un 2% de ácido acético) para dar el compuesto del título (4,5 g, rendimiento del 70%). Este material contenía aproximadamente 5% de PPh<sub>3</sub>, pero se usó sin purificación adicional. MS: m/z=213. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,77 (dd, 1H), 6,4 (br, 2H), 5,70 (d, 1H), 5,61 (d, 1H).

14. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-2-cloropirimidin-4-carboxílico



El amoníaco se burbujeó lentamente a través de una solución de éster metílico del ácido 2,6-dicloro-pirimidin-4-carboxílico (20,0 g, 97 mmol, véase H. Gershon, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3507-3510 para preparación) en DMSO (100 ml) enfriado con un baño de hielo para mantener la temperatura por debajo de 70°C. Cuando la temperatura de la solución de reacción comenzó a decrecer, no se añadió amoníaco adicional. Cuando la temperatura de la solución de reacción alcanzó 44°C, el baño de hielo se retiró. Cuando la temperatura de la solución de reacción alcanzó 32°C, la mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de agua y se filtró. El producto filtrado se lavó con agua, se lavó con acetato de etilo, y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (14,4 g, rendimiento del 79%) que se usó sin purificación adicional. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice produjo una muestra analíticamente pura del compuesto del título: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,7 (br s, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

15. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico



El éster metílico del ácido 6-amino-2-cloropirimidin-4-carboxílico (2,25 g, 12 mmol), el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilbórico (3,27, 16 mmol) y dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (842 mg, 1,2 mmol) se combinaron en 12 ml de 1,2-dimetoxietano y 12 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h y la mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 53,5%); Tf 188-190°C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,25 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

Otros compuestos preparados por el procedimiento del Ejemplo 15 incluyen:

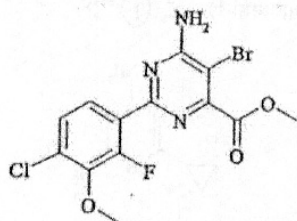
El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-pirimidin-4-carboxílico: Tf 192-194°C.

El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-pirimidin-4-carboxílico: Tf, se descompone por encima de 195°C.

El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico: Tf 210-213°C.

- 5 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico: Tf 218-220°C.

16. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico



- 10 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)pirimidin-4-carboxílico (778 mg, 2,5 mmol) y *N*-bromosuccinimida (489 mg, 2,75 mmol) se combinaron en cloroformo (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (752 mg, rendimiento del 77%); Tf 173-175°C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,73 (br s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

Otros compuestos preparados por el procedimiento del Ejemplo 16 incluyen:

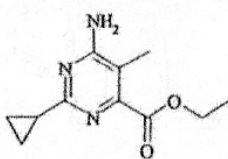
- 15 El éster metílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-pirimidin-4-carboxílico: Tf 186-188°C.

El éster metílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-clorofenil)-pirimidin-4-carboxílico: Tf, se descompone por encima de 154°C.

El éster metílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico: Tf 146-151°C.

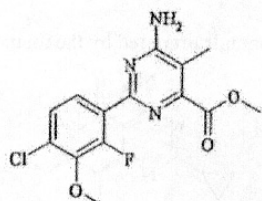
El éster metílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico: Tf 197-200°C..

- 20 17. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-2-ciclopropil-5metilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto comparativo)



- 25 El éster etílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-ciclopropilpirimidin-4-carboxílico (300 mg, 1,05 mmol; véase la WO 2005/063721 A1 para preparación), tetrametilestaño (937 mg, 5,24 mmol) y dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio(II) (74 mg, 0,105 mmol) se combinaron en 5 ml de 1,2-dicloroetano y se calentaron en un reactor con microondas CEM a 150°C durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) seguido de purificación mediante cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título (116 mg, rendimiento del 50%); Tf 130-132°C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,85 (br s, 2H), 4,27 (q, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (d, 4H).

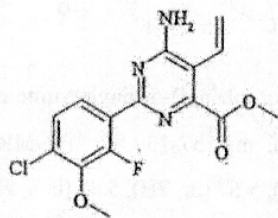
- 30 Otros compuestos preparados por el procedimiento del Ejemplo 17 incluyen:





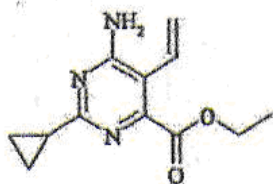
El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 2) (Compuesto comparativo): Tf 168-170°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,21 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

- 5 18. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 3) (Compuesto comparativo)

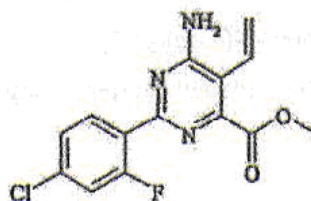


- 10 El éster metílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico (1,5 g, 3,84 mmol), tributil(vinil)estaño (2,436 g, 7,68 mmol), dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (0,270 g, 0,384 mmol) se combinaron en 1,2-dicloroetano (4 ml) y se calentaron a 130°C durante 15 min en un reactor con microondas CEM. La mezcla de reacción enfriada se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (1,06 mg, rendimiento del 82%); Tf 145-147°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,43 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

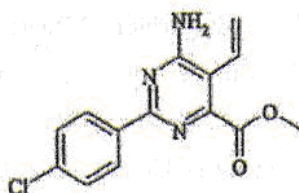
Otros compuestos preparados por el procedimiento del Ejemplo 18 incluyen:



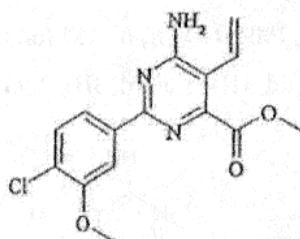
- 15 El éster etílico del ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 4) (Compuesto comparativo). Tf 155-157°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,69 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 5,52 (dd, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,39 (l, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,96 (m, 1H).



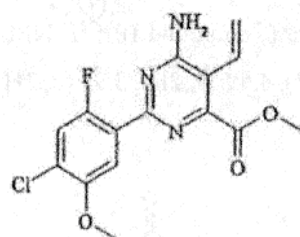
- 20 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 5) (Compuesto comparativo). Tf 137-139°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).



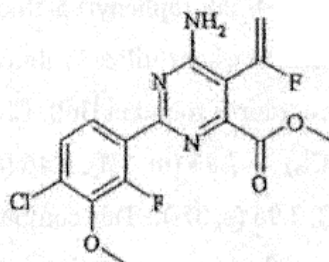
- 25 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 6) (Compuesto comparativo). Tf 164-167°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,3 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 5,37 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H).



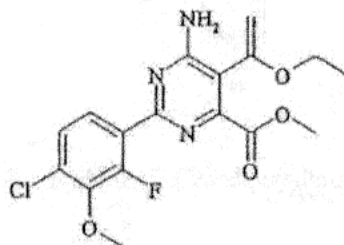
El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 7) (Compuesto comparativo). Tf 144-148°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 5,39 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).



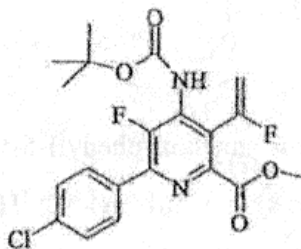
5 Éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 8) (Compuesto comparativo). Tf 161-164°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,52 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).



10 Éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-fluorovinil)pirimidin-4-carboxílico (utilizado el tributil-(1-fluorovinil)estannano preparado de acuerdo con los procedimientos encontrados en Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502) (Compuesto 9) (Compuesto comparativo).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,52 (br s, 2H), 5,23 (dd, 1H), 4,9 (dd, 1H), 3,99 (d, 3H), 3,95 (s, 3H).

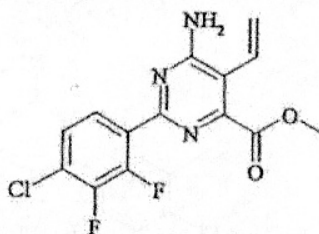


15 Éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-etoxivinil)pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 10)(Compuesto comparativo).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,92 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).



5 Éster metílico del ácido 4-*ter*-butoxicarbonylamino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-(1-fluorovinil)-piridin-2-carboxílico (utilizado el tributil-(1-fluorovinil)estannano preparado de acuerdo con los procedimientos encontrados en Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,35 (br s, 1H), 5,25 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H). Este compuesto es el material de partida del Compuesto 30 en el Ejemplo 29.

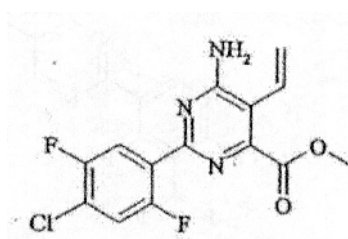
19. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 11) (Compuesto comparativo)



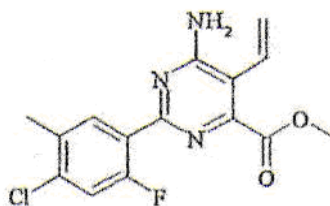
10 El éster metílico del ácido 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (0,6 g, 2,81 mmol), 2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxoborolano (1,0 g, 3,65 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio (II) (197 mg, 0,28 mmol) y fluoruro de cesio (0,85 g, 5,6 mmol) se combinaron en 10 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) y 10 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas CEM a 100°C durante 15 min (otras parejas de temperatura/tiempo usadas en ejemplos posteriores fueron a 110°C durante 15 min; 150°C durante 5 min). La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (0,336 g, rendimiento del 36,7%) en forma de un sólido de color amarillo (Tf 130-132°C);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H), 5,62-5,7 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H).

15

Otros compuestos preparados por el procedimiento del Ejemplo 19 incluyen:

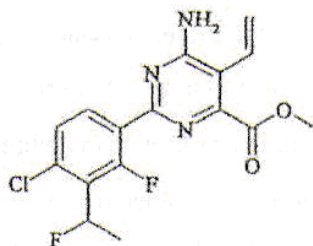


20 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 12) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H).

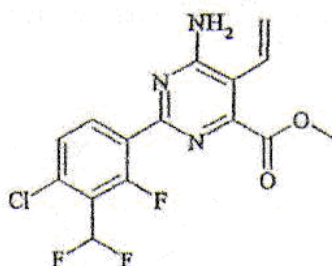


25 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 13) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,6-5,71 (m, 2H), 5,41 (br s,

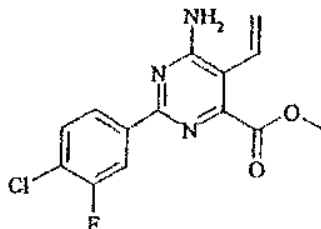
2H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).



5 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)-fenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 14) (Compuesto comparativo): Tf 144-147°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H,  $J=12, 18$  Hz), 6,17 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 5,62-5,72 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,79 (ddd, 3H,  $J=1, 7, 23$  Hz).

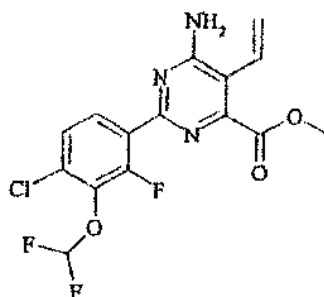


El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluorometil-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 15) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (m, 1H), 7,31 (br d, 1H,  $J=8$  Hz), 7,03 (dd, 1H,  $J=1, 53$  Hz), 6,83 (dq, 1H,  $J=12, 5, 18$  Hz), 5,63-5,73 (m, 2H), 5,44 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).

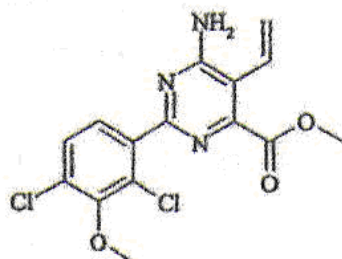


10

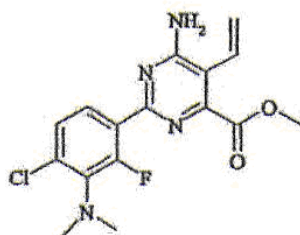
El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 16) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19-8,11 (m, 2H), 7,44 (t,  $J=7, 9$  Hz, s, 1H), 6,79 (dd,  $J=11, 6$  Hz, 1H), 5,68-5,60 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).



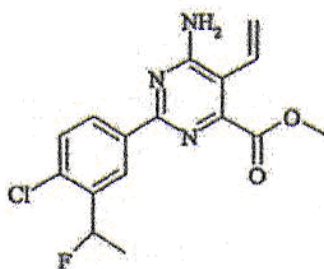
15 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluorometoxi-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 17) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (t,  $J=8, 6$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J=6, 92, 1, 65$  Hz, 1H), 6,82 (dd,  $J=11, 6$  Hz, 1H), 6,63 (t,  $J=73$  Hz, 1H), 5,8 (dd,  $J=7, 26, 1, 3$  Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).



El éster metílico del ácido 6-amino-2-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 18) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (s, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,63-5,7 (m, 2H), 5,53 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

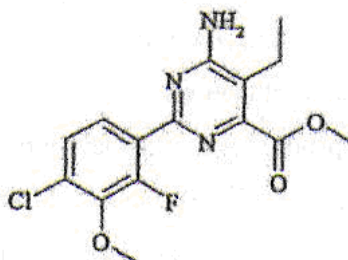


5 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 19) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,9 (d, 6H).



10 El éster metílico del ácido 6-amino-2-[4-cloro-3-(1-fluoroetil)fenil]-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 20) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,99 (dt, 1H), 5,6-5,66 (m, 2H), 5,35 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,69 (dd, 3H).

20. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-etil-pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 21) (Compuesto comparativo)

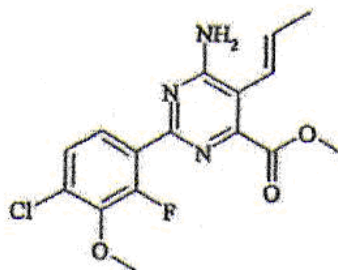


15 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (200 mg, 0,7 mmol), se disolvió en etanol (10 ml), se añadió hidróxido de paladio (20% sobre carbón, 50 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h. El catalizador se filtró después, el filtrado se concentró y el producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (148 mg, rendimiento del 62%): Tf144-146°C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,19 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

20

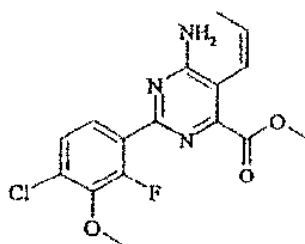
21. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((E)-propenil)pirimidin-

4-carboxílico (Compuesto 22) (Compuesto comparativo)



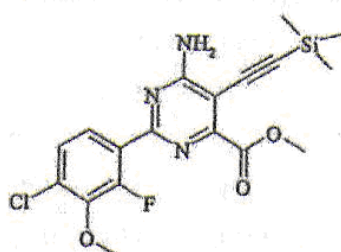
5 El éster metílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico (400 mg, 1,02 mmol), ácido *trans*-propenilbórico (2.132 mg, 1,54 mmol), dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (72 mg, 0,1 mmol) y fluoruro de cesio (311 mg, 20,5 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (2 ml) y se calentaron a 100°C durante 15 min en un reactor de microondas CEM. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo), después se purificó de nuevo mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título: Tf 133-135°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,35 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,94 (dd, 3H).

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 21 es:



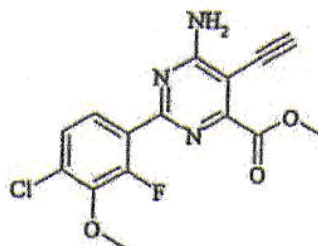
15 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((Z)-propenil)pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 23) (Compuesto comparativo); Tf 91-93°C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,32 (br s, 2H), 4,0 (d, 3H), 3,93 (s, 3H).

22. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(trimetilsilaniletinil)pirimidin-4-carboxílico



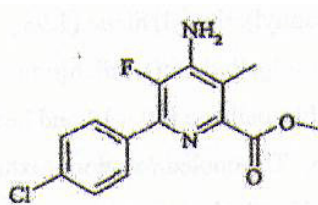
20 El éster metílico del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico (1,0 g, 2,56 mmol), trimetil((tributylestannil)etinil)silano (1,98 g, 5,12 mmol) y dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (0,18 g, 0,256 mmol) se combinaron en 1,2-dicloroetano (10 ml) y se calentaron en un reactor de microondas CEM a 110°C durante 15 min. La mezcla de reacción enfriada se concentró en vacío, después se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo). Una segunda purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice produjo el compuesto del título (0,829 g, rendimiento del 79%); Tf 126-128°C.

23. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-etinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 24) (Compuesto comparativo)



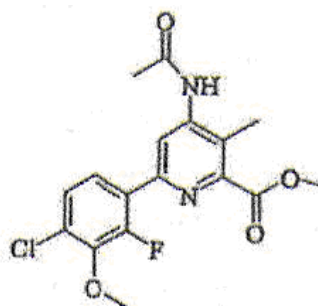
5 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-trimetilsilaniletinilpirimidin-4-carboxílico (1,2 g, 2,94 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió carbonato de potasio (0,203 g, 1,471 mmol). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, el precipitado que se formó se filtró, se lavó con metanol, se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró para producir el compuesto del título (0,410 g, rendimiento del 41,5%); Tf 174-176°C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,82 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (dd, 3H), 3,85 (s, 3H).

24. Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico (Compuesto 25) (Compuesto comparativo)



10 El éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico (0,400 g, 1,269 mmol), tetrametilestannano (3,41 g, 19,04 mmol) y dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (0,089 g, 0,127 mmol) se combinaron y se calentaron a 130°C durante 25 min en un reactor de microondas CEM. La mezcla de reacción enfriada se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (0,143 g, rendimiento del 38,2%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

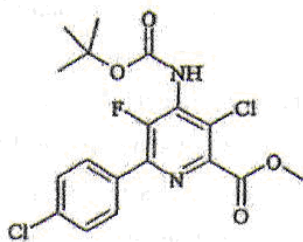
25. Preparación del éster metílico del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metilpiridin-2-carboxílico



20 El éster metílico del ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridin-2-carboxílico (500 mg, 1,29 mmol), tetrametilestano (924 mg, 5,17 mmol), dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (91 mg, 0,129 mmol) y trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (1,395 g, 2,58 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo y se calentaron en un reactor de microondas CEM a 110°C durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se filtró y se concentró. Este producto intermedio se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (419 mg, rendimiento del 88 %); Tf 182-184°C.

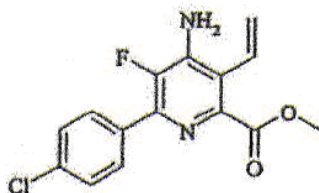
26. Preparación del éster metílico del ácido 4-ter-butoxicarbonilamino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico





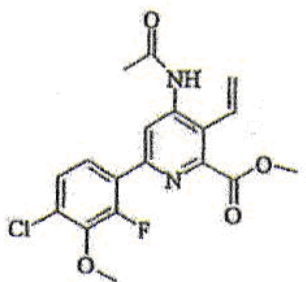
5 El éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico (3 g, 9,5 mmol), se disolvió en diclorometano (50 ml) y bicarbonato de di-ter-butilo (4,6 g, 21 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano). Este intermedio protegido 'bis' (3,2 g, 6,2 mmol) se disolvió después en diclorometano (25 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,42 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente después se concentró en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (2 g, 4,92 mmol, rendimiento del 50,7% para las dos etapas) en forma de un sólido de color blanco:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,48 (br s, 1H), 4,0 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

10 27. Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-vinilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 26) (Compuesto comparativo)



15 El éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico (0,5 g, 1,59 mmol), tributil(vinil)estaño (1,01 g, 3,17 mmol) dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (0,111 g, 0,159 mmol) y trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (1,71 g, 3,17 mmol) se combinaron en acetonitrilo (3 ml) y se calentaron en un reactor de microondas CEM a 110°C durante 15 min. La mezcla de reacción enfriada se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) dos veces para producir el compuesto del título (46 mg, rendimiento del 5%) en forma de un sólido de color blancuzco, Tf 81-83°C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,9 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,7 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,72 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H).

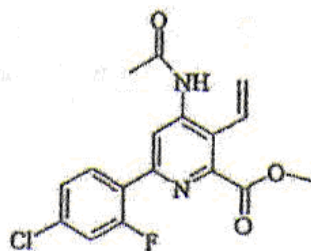
20 28. Preparación del éster metílico del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-vinilpiridin-2-carboxílico



25 El éster metílico del ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (0,5 g, 1,29 mmol), tributil(vinil)estaño (0,821 g, 2,58 mmol), dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio (II) (0,091 g, 0,129 mmol) y trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (1,4 g, 2,58 mmol) se combinaron en acetonitrilo (3 ml) y se calentaron a 110°C durante 15 min en un reactor de microondas CEM. La mezcla de reacción enfriada se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (0,293 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco, Tf 143-145°C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,61 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (d, 3H).

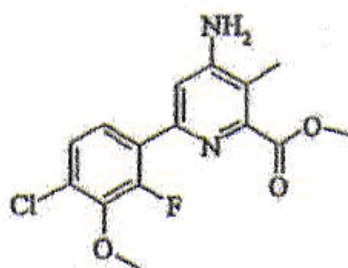
30 Otros compuestos preparados por el procedimiento del Ejemplo 28 incluyen:





El éster metílico del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-vinilpiridin-2-carboxílico.

29. Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 27) (Compuesto comparativo)

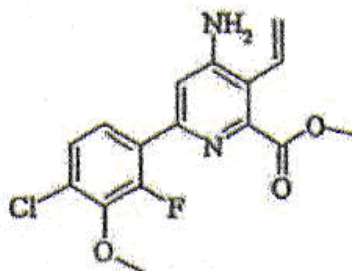


5

El éster metílico del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metilpiridin-2-carboxílico (369 mg, 1,0 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió cloruro de acetilo (1,07 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso; y la fase orgánica se secó y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo) seguido por una segunda purificación por cromatografía instantánea (gradiente de hexano/acetato de etilo) produjo el compuesto del título (292 mg, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color blanco, Tf 122-125°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (d, 3H), 2,31 (s, 3H).

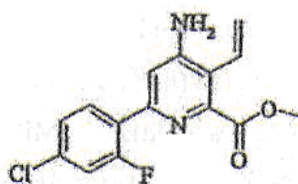
10

Otros compuestos preparados por el procedimiento del Ejemplo 29 incluyen:



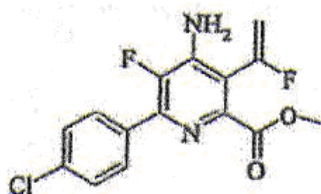
15

El éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-vinilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 28) (Compuesto comparativo): Tf 118-121°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 5,57-5,71 (m, 2H), 4,63 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).



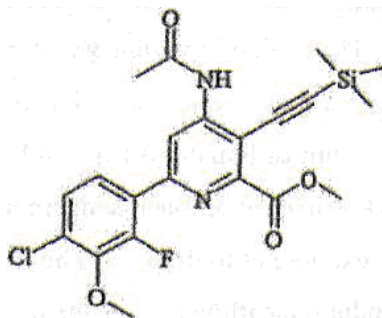
20

El éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-vinilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 29) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,0 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 3,9 (s, 3H).



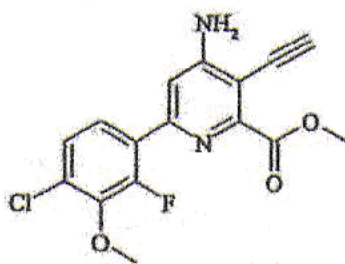
El éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-clorofenil-5-fluoro-3-(1-fluorovinil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 30) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,9 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,27 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,87 (br s, 2H).

5 30. Preparación del éster metílico del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-trimetilsilaniletinilpiridin-2-carboxílico



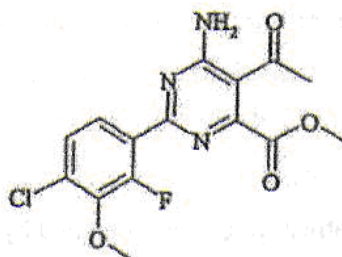
10 El éster metílico del ácido 4-acetilamino—3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridin-2-carboxílico (0,8 g, 2,061 mmol), trimetil(tributylestannil)etnilsilano (1,596 g, 4,12 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,145 g, 0,206 mmol) se combinaron en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se calentaron en un reactor de microondas CEM a 130°C durante 15 min. La mezcla de reacción enfriada se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (0,196 g, rendimiento del 21,1%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,03 (s, 1H), 8,4 (br s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,99 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 0,36 (s, 9H).

15 31. Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-etinilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 31) (Compuesto comparativo)



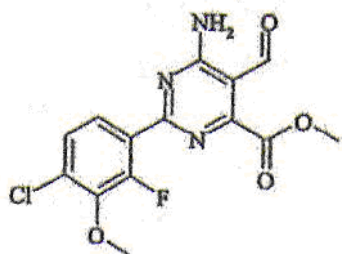
20 El éster metílico del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-trimetilsilaniletinilpiridin-2-carboxílico (0,196 mg, 0,437 mmol) se suspendió en metanol (4,36 ml) y se añadió cloruro de acetilo (0,310 ml, 4,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol (4,36 ml) y se añadió carbonato potásico (0,121 g, 0,873 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se acidificó con HCl 2N y se concentró pero no hasta sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico; y la fase orgánica se secó y se concentró. El producto resultante se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (0,109 g, rendimiento del 74,6 %) en forma de un sólido de color amarillo, Tf 167-169°C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,7 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,08 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (d, 3H), 3,84 (s, 1H).

25 32. Preparación del éster metílico del ácido 5-acetil-6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 32) (Compuesto comparativo)



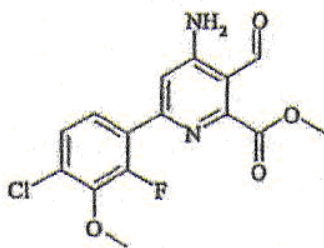
5 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-etoxi-vinil)-pirimidin-4-carboxílico (0,235 mg, 0,616 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y HCl 2N (0,616 ml, 1,231 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con agua y se filtró. El producto se lavó con metanol y se secó en vacío para producir el compuesto del título (0,205 g, rendimiento del 94%):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7 (br s, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

33. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-formil-pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 33) (Compuesto comparativo)



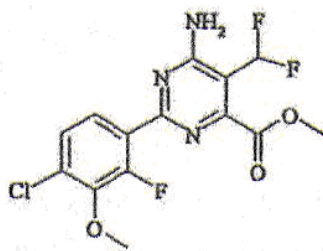
10 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidin-4-carboxílico (0,500 mg, 1,5 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y agua (3 ml). Se añadió tetróxido de osmio (4 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después se añadió peryodato sódico (0,63 g, 3 mmol) a lo largo de un período de 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se vertió en agua (150 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (490 mg, rendimiento del 98 %) de suficiente pureza para reacciones posteriores. Una muestra analítica se obtuvo por cromatografía de fase inversa:  $^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 33 es:



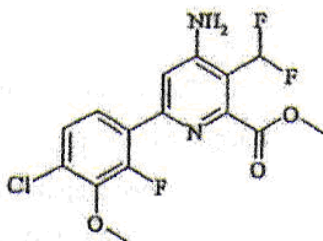
20 El éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-formilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 34) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 7,75 (t,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J=8,6$  1,9 Hz, 1H), 7,25 (d,  $J=1,7$  Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (d,  $J=1,0$  Hz, 3H).

34. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-5-difluorometilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 35) (Compuesto comparativo)



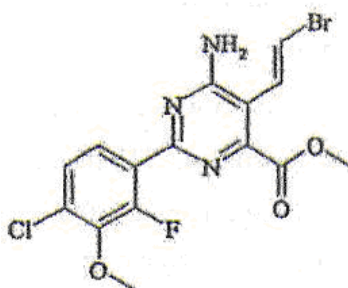
5 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-formilpirimidin-4-carboxílico (0,120 g, 0,35 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y éter dietílico (3 ml) con un calentamiento suave. Después de dejar enfriarse la disolución a temperatura ambiente, se añadió trifluoruro de diatilaminosulfur (0,5 g, 3,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó suavemente hasta obtener una solución transparente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se enfrió rápidamente con metanol y se concentró bajo vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 48 %):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,83 (br s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,0 (d, 3H).

10 Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 34 es:



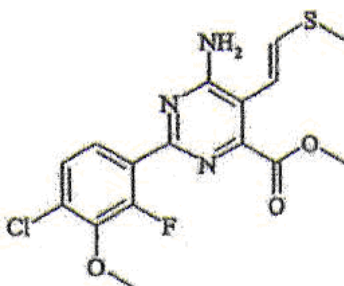
El éster metílico del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-difluorometilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 36):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (t,  $J=8,2$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J=53,4$  Hz, s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

15 35. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-5-((E)-2-bromovinil)-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 37) (compuesto comparativo)



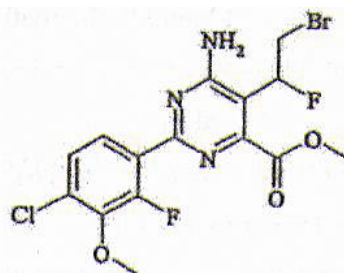
20 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (0,720 g, 2,13 mmol) se disolvió en cloroformo (20 ml) y se añadió bromo (0,511 ml, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró bajo vacío. El producto se disolvió en diclorometano (20 ml), se trató con trietilamina (0,480 g, 4,26 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se concentró bajo vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, rendimiento de 56% a lo largo de dos etapas) en forma de un sólido de color blanco, Tf 171-173°C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,37 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

25 36. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((E)-2-metilsulfanilvinil)-pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 38) (Compuesto comparativo)



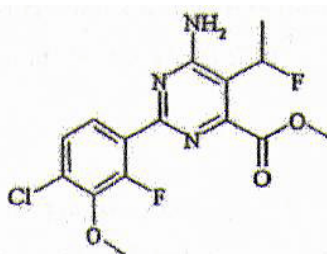
El éster metílico del ácido 6-amino-5-((E)-2-bromovinil)-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico (0,915 g, 2,196 mmol) se disolvió en DMSO (10 ml) y se añadió tiometóxido sódico (0,169 ml, 2,416 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se diluyó con éter de petróleo para disminuir la solubilidad del DMSO residual, se lavó tres veces con agua, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,510 g, rendimiento del 60,5 %) en forma de un sólido de color amarillo:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,34 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

37. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-5-(2-bromo-1-fluoroetil)-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidin-4-carboxílico



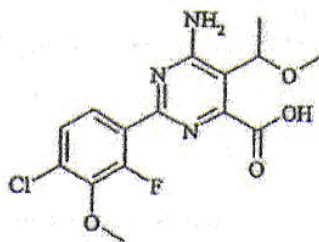
El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidin-4-carboxílico (0,611 g, 1,809 mmol) y N-bromosuccinimida (0,386 g, 2,171 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Después se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (0,884 ml, 5,43 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron agua y diclorometano adicional. Se añadió bicarbonato sódico (0,760 mg, 9,05 mmol) en varias porciones hasta que no se observaba ningún desprendimiento adicional de gases. La fase orgánica se secó y se concentró bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice dos veces (primero con gradiente de diclorometano/acetato de etilo seguido de gradiente de hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (352 mg, 0,806 mmol, rendimiento del 44,6%) en forma de un sólido blanco, Tf  $144-146^\circ\text{C}$ :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,32 (ddd, 1H), 5,77 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,0 (d, 3H), 3,77-3,94 (m, 2H).

38. Preparación del éster metílico del ácido 6-amino-5-(2-bromo-1-fluoroetil)pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 39) (Compuesto comparativo)



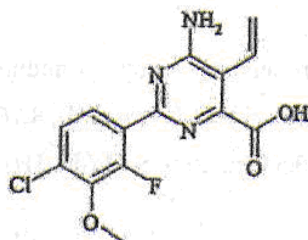
El éster metílico del ácido 6-amino-5-(2-bromo-1-fluoroetil)-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)pirimidin-4-carboxílico (324 mg, 0,742 mmol), hidruro de tri-n-butilestaño (0,396 ml, 1,484 mmol) y 2,2'-azoisobutironitrilo (3,05 mg, 0,019 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (2,5 ml) y se calentaron a  $100^\circ\text{C}$  durante 15 min en un reactor por microondas CEM. La mezcla de reacción enfriada se concentró bajo vacío y después se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo). Una segunda purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (162 mg, rendimiento del 61,0%) en forma de un sólido blanco, Tf  $150-152^\circ\text{C}$ :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,26 (dq, 1H), 5,73 (br s, 2H), 4,00 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,80 (dd, 3H).

39. Preparación del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-metoxietil)pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 40) (Compuesto comparativo)



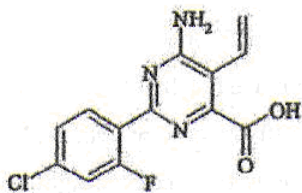
5 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-fluoroetil)pirimidin-4-carboxílico (0,100 g, 0,280 mmol) se disolvió/suspendió en metanol (10 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 N (0,561 ml, 1,121 mmol). La mezcla de de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 2N y se concentró. El precipitado que se formó se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,085 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco, Tf 165-167°C:  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,60 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 4,55 (q, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (dd, 3H).

10 40. Preparación del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 41) (Compuesto comparativo)

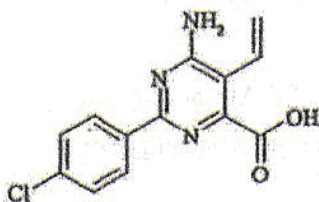


15 El éster metílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol) se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 N (1 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se acidificó con un ligero exceso de HCl 2N y se concentró. Los cristales que se formaron se filtraron, se lavaron con agua, se lavaron con éter dietílico, y se secaron bajo vacío para producir el compuesto del título (136 mg, rendimiento del 71%), Tf 167-168°C:  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).

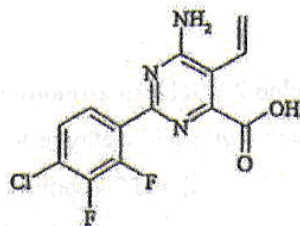
Otros compuestos preparados por el procedimiento del Ejemplo 40 incluyen:



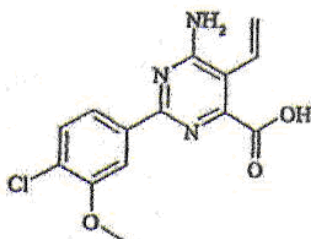
20 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 42) (Compuesto comparativo): Tf 167-169°C:  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,91 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,58 (m, 2H).



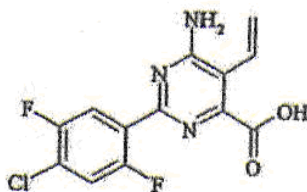
25 El ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 43) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,6 (bs, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,19 (bs, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,54 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H).



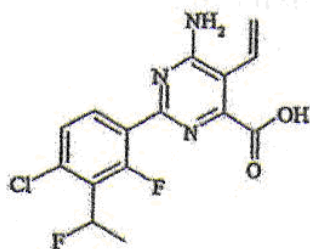
El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 44) (Compuesto comparativo): Tf 170-172°C,  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,76 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,52-5,61 (m, 2H).



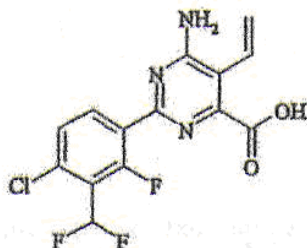
- 5 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 45) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H), 5,48-5,61 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).



- 10 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 46) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  mas DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,79 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,02 (br s, 2H), 5,55-5,57 (m, 2H).



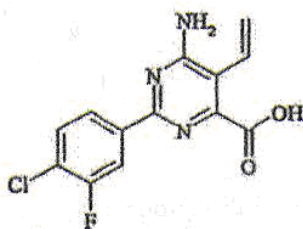
El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 47) (Compuesto comparativo): Tf 150-153°C:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,86 (br t, 1H,  $J=8$  Hz), 7,46 (br d, 1H,  $J=8$  Hz), 7,27 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H,  $J=12, 18$  Hz), 6,16 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 5,49-5,65 (m, 2H), 1,73 (dd, 3H,  $J=7,23, 5$  Hz).



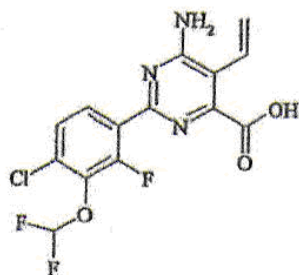
- 15 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluorometil-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 48) (Compuesto comparativo): Tf 150-153°C:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,86 (br t, 1H,  $J=8$  Hz), 7,46 (br d, 1H,  $J=8$  Hz), 7,27 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H,  $J=12, 18$  Hz), 6,16 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 5,49-5,65 (m, 2H), 1,73 (dd, 3H,  $J=7,23, 5$  Hz).



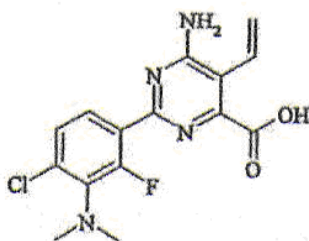
comparativo):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,06 (t, 1H,  $J=8$  Hz), 7,57 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 7,13-7,43 (m, 4H), 6,66 (dd, 1H,  $J=11$ , 17 Hz), 5,51-5,67 (m, 2H).



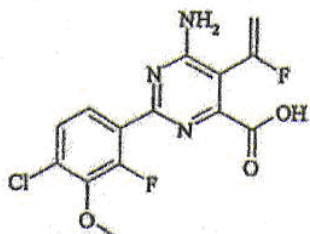
5 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 49) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 6,76 (dd,  $J=11$ , 6 Hz, 1H), 5,64-5,58 (m, 2H).



El ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluorometoxi-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 50) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,61 (s, 1H), 7,85 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=7$ , 17 Hz, 1H), 7,29 (bs, 2H), 7,23 (t,  $J=72$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J=11$ , 6 Hz, 1H), 5,61-5,49 (m, 2H).

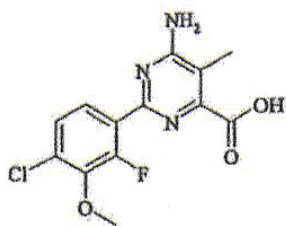


10 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 51) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  mas una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,55 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,51-5,62 (m, 2H), 2,81 (d, 6H).

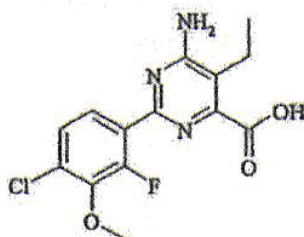


15 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-fluorovinil)pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 52) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,62 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,23 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).

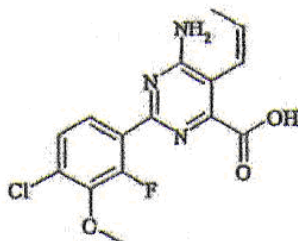




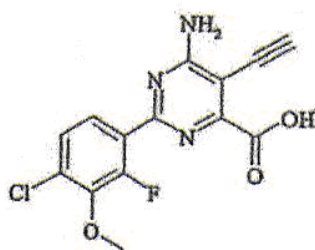
El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 53) (Compuesto comparativo): Tf 201-203°C,  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).



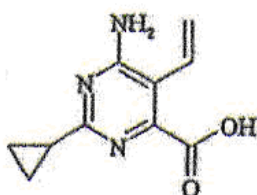
- 5 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-etilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 54) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,59 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,18 (br s, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 1,08 (t, 3H).



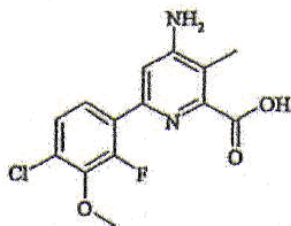
- 10 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((Z)-propenil)pirimidin-4-carboxílico (Compuesto 55) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,94 (m, 1H), 1,52 (dd, 3H).



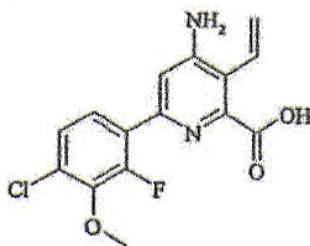
El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-etinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 56) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).



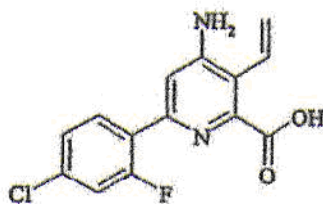
- 15 El ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 57) (Compuesto comparativo): Tf 187-189°C,  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7 (br s, 2H), 7,1 (dd, 1H), 5,92-6,07 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,47 (m, 4H).



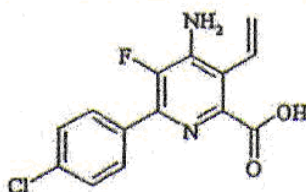
El ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 58) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$  y una gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).



- 5 El ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-vinilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 59) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,62 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (br s, 2H), 5,45-5,57 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).

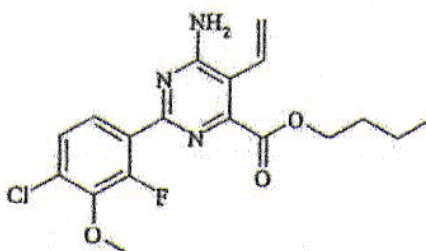


- 10 El ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-vinilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 60) (Compuesto comparativo): Tf 209-211°C,  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H).



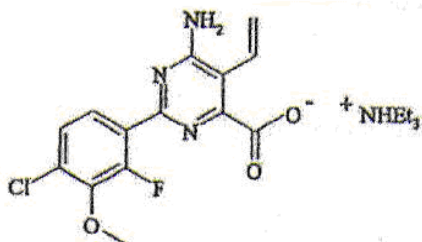
El ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-vinilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 61) (Compuesto comparativo):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,87 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 5,52-5,56 (m, 2H).

- 15 41. Preparación del éster butílico del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 62) (Compuesto comparativo)



5 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (0,150 g, 0,46 mmol), yodobutano (0,111 g, 0,60 mmol) y carbonato de litio (0,044 g, 0,6 mmol) se combinaron en DMF (1,5 ml) y se calentaron a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró y repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (0,092 g, rendimiento del 52,3%), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 5,62-5,67 (m, 2H), 5,35 (br s, 2H), 4,34 (t, 3H), 3,99 (dd, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

42. Preparación de la sal trietilamina del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (Compuesto 63) (Compuesto comparativo)



10 El ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidin-4-carboxílico (36 mg) se disolvió en 10 ml de diclorometano con la adición de 1 ml de trietilamina. El disolvente y el exceso de trietilamina se retiraron bajo vacío para producir el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

43. Preparación de Composiciones Herbicidas

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

Concentrados emulsionables

Formulación A

	% en peso
Compuesto 1 (Compuesto comparativo)	26,2
20 Poliglicol 26-3 Polímero de bloques (di-sec-butil)-fenil-poli (oxipropileno)-emulsificador no iónico con (oxietileno). El contenido de polioxietileno es de 12 moles.	5,2
Witconate P12-20 (dodecilsulfonato de calcio-emulsificador aniónico-60% activo en peso)	5,2
25 Aromatic 100 (disolvente aromático de la gama del Xileno)	63,4

Formulación B

	% en peso
Compuesto 3 (Compuesto comparativo)	3,5
Sunspray 11N (aceite de parafina)	40,0
30 Poliglicol 26-3	19,0
Ácido oleico	1,0
Disolvente aromático de la gama del Xileno	36,5

Formulación C

	% en peso
35 Compuesto 9 (Compuesto comparativo)	13,2
Stepon C-65	25,7

## ES 2 426 029 T3

	Ethomeen T/25	7,7
	Ethomeen T/15	18,0
	Disolvente aromático de la gama del Xileno	35,4
	Formulación D	
5		% en peso
	Compuesto 2 (Compuesto comparativo)	30,0
	Agrimer A1-10LC (emulsificador)	3,0
	N-metil-2-pirrolidona	67,0
	Formulación E	
10		% en peso
	Compuesto 18 (Compuesto comparativo)	10,0
	Agrimul 70-A (dispersante)	2,0
	Amsul DMAP 60 (espesante)	2,0
	Emulsogen M (emulsificador)	8,0
15	Attagel 50 (ayuda de suspensión)	2,0
	Aceite de cosecha	76,0
	Estos concentrados pueden ser diluidos con agua para dar emulsiones de concentraciones adecuadas para el control de la maleza.	
	Polvos humectables	
20	Formulación F	
		% en peso
	Compuesto 44 (Compuesto comparativo)	26,0
	Poliglicol 26-3	2,0
	Polyfon H	4,0
25	Zeosyl 100 (SiO <sub>2</sub> hidratado precipitado)	17,0
	Arcilla Barden + inertes	51,0
	Formulación G	
		% en peso
	Compuesto 58 (Compuesto comparativo)	62,4
30	Polyfon H (sal sódica de sulfonato de lignina)	6,0
	Sellogen HR (naftalensulfonato sódico)	4,0
	Zeosyl 100	27,6
	Formulación H	
		% en peso
35	Compuesto 59 (Compuesto comparativo)	1,4
	Kunigel V1 (soporte)	30,0
	Stepanol ME Dry (más húmedo)	2,0

## ES 2 426 029 T3

Tosnanon GR 31A (ligante)	2,0
Arcilla de Caolín NK-300 (carga)	64,6

5 El ingrediente activo se aplica a los soportes correspondientes y después estos se mezclan y se trituran para producir polvos humectables de excelente mojabilidad y polvo en suspensión. Diluyendo estos polvos humectables con agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar la maleza.

Gránulos dispersables en agua

Formulación I

		% en peso
	Compuesto 57 (Compuesto comparativo)	26,0
10	Sellogen HR	4,0
	Polyfon H	5,0
	Zeosyl 100	17,0
	Arcilla Caolinita	48,0

15 El ingrediente activo se añade a la sílice hidratada, que se mezcla después con los otros ingredientes y se trituran hasta polvo. El polvo es aglomerado con agua y tamizado para proporcionar gránulos en el intervalo de malla de -10 a +60 . Dispersando estos gránulos en agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar la maleza.

Gránulos

Formulación J

		% en peso
	Compuesto 50 (Compuesto comparativo)	5,0
20	Celetom MP-88	95,0

25 El ingrediente activo se aplica en un disolvente polar tal como *N*-metilpirrolidinona, ciclohexanona, *gamma*-butirolactona, etc. Al vehículo Celetom MP-88 o a otros vehículos adecuados. Los gránulos resultantes pueden aplicarse a mano, con aplicador de gránulos, con aviones, etc., para controlar la maleza.

Formulación K

		% en peso
	Compuesto 41 (Compuesto comparativo)	1,0
	Polyfon H	8,0
30	Nekal BA 77	2,0
	Estearato de cinc	2,0
	Arcilla Barden	87,0

35 Todos los materiales se mezclan y se trituran hasta polvo, después el agua se añade y la mezcla de arcilla se agita hasta que se forma una pasta. La mezcla se extruye a través de una boquilla para proporcionar gránulos del tamaño apropiado.

Líquidos solubles en agua

Formulación L

		% en peso
	Compuesto 62 (Compuesto comparativo)	3,67
40	Tampón de pH monoetanolamina	0,5
	Agua	95,83

El ingrediente activo se disuelve en una apropiada cantidad de agua y se añade monoetanolamina adicional como tampón. Puede añadirse un tensioactivo soluble en agua. Pueden incorporarse otros compuestos auxiliares para mejorar las propiedades físicas, químicas y/o de formulación.

44. Evaluación de la actividad herbicida pos-emergente general

5 Las semillas o núculas de las especies vegetales del ensayo deseadas se sembraron en mezcla de siembra Sun Gro MetroMix® 306, que típicamente tiene un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido en materia orgánica del 30 por ciento, en recipientes de plástico con una superficie específica de 103 centímetros cuadrados. Cuando era necesario asegurar una buena germinación y plantas saludables, se aplicaba un tratamiento fungicida y/u otros tratamientos químicos o físicos. Las plantas estuvieron creciendo durante 7-21 días en un invernadero con un período de luz de 10 15 horas que se mantenía a 23-29°C durante el día y a 22-28°C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua sobre una base regular y se proporcionó iluminación suplementaria con las necesarias lámparas de 1000 vatios de haluro metálico en el techo. Las plantas se emplearon para ensayar cuando alcanzaron la primera o segunda etapa de hoja verdadera.

15 Una cantidad pesada determinada por la mayor proporción que iba a ser ensayada de cada compuesto de ensayo se colocó en un vial de vidrio de 25 ml y se disolvió en 4 ml de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener soluciones patrón concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se trataba con ultrasonidos. Las soluciones patrón concentradas obtenidas se diluyeron con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de 20 aceite de cosecha Atplus 411F y tensioactivo Triton® X-155 en una relación v/v 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 para obtener 20 soluciones de pulverización que contengan las más elevadas proporciones de aplicación. Las proporciones de aplicación adicionales se obtuvieron por dilución en series de 12 ml de la solución de mayor proporción en una solución que contenía 2 ml de mezcla v/v (volumen/volumen) 97:3 de acetona y dimetilsulfóxido (DMSO) y 10 ml de 25 una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cosecha Atplus 411F y tensioactivo Triton X-155 en una relación v/v 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 para obtener relaciones 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la mayor proporción. Los requisitos de los compuestos se basan en un volumen de aplicación de 12 ml a una proporción de 187 l/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material de la planta con un desherbador Mandel aéreo equipado con toberas 8002E calibradas para distribuir 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 18 pulgadas (43 cm) por encima de la altura media del dosel de la planta. Las plantas de control se pulverizaron de la misma manera con el blanco disolvente.

30 Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero descrito anteriormente y regado por sub-irrigación para impedir el desteñido de los compuestos de ensayo. Después de 14 días, el estado de las plantas comparado con el de plantas no tratadas se determinó visualmente y se registró en una escala de 0 a 100 por ciento donde 0 corresponde a ningún daño y 100 corresponde a destrucción completa.

35 Algunos de los compuestos se ensayaron y los compuestos comparativos se emplearon proporciones de aplicación, se ensayaron especies de plantas, y los resultados se dan en la Tabla 1.

Tabla 1. Control de maleza pos-emergente

Compuesto	Proporción	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
1	280	80	15	100	0	0
2	280	100	95	100	95	0
3	70	100	100	100	95	15
4	140	100	100	100	0	0
5	140	100	100	100	80	5
6	280	90	100	70	80	0
7	280	95	60	70	0	0
8	280	100	100	50	100	0
9	140	95	90	100	90	0
10	280	40	50	75	0	0
11	70	100	100	100	90	0
12	140	100	100	50	50	0
13	280	100	90	60	0	0
14	70	100	100	100	100	10

ES 2 426 029 T3

Compuesto	Proporción	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
15	140	100	100	100	100	5
16	140	95	100	80	0	0
17	280	100	100	100	100	0
18	140	100	100	40	90	0
19	280	100	100	100	85	85
20	280	100	85	100	70	0
21	140	100	85	100	70	0
22	70	95	85	100	95	0
23	70	95	85	100	95	10
24	140	85	80	85	70	0
25	280	100	70	100	0	0
26	140	100	100	90	70	0
27	280	30	80	100	0	0
28	280	75	85	90	75	0
29	280	85	85	75	0	10
30	140	100	100	90	0	0
31	140	95	95	100	80	0
32	280	70	70	100	0	0
33	229	50	80	100	0	0
34	280	90	100	95	95	0
35	280	85	75	90	0	0
36	280	95	100	95	95	0
37	280	90	80	90	0	10
38	280	100	90	100	60	0
39	140	60	80	85	30	0
40	280	100	85	100	90	35
41	70	100	100	100	100	65
43	280	100	90	100	90	35
44	70	100	100	100	100	15
45	280	95	0	60	60	0
46	140	100	90	95	90	40
47	70	100	90	100	100	50
49	140	100	65	100	NT	0
50	280	100	95	100	100	45
51	140	100	100	90	95	60
52	140	95	95	100	90	65
53	140	100	90	100	90	0
54	280	100	90	100	90	0
55	70	100	100	100	100	15
56	140	95	80	90	75	0

Compuesto	Proporción	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
57	140	100	90	100	30	5
58	280	50	90	90	50	0
59	140	100	100	100	100	0
60	140	100	70	80	35	15
61	140	100	100	95	NT	50
62	140	100	100	100	NT	25
63	70	100	95	100	90	75

CHEAL = *lambsquarter* (pata de ganso) (*Chenopodium album*)

ABUTH = hoja de terciopelo (*Abutilon theophrasti*)

EPHHL = poinsetia silvestre (*Euphorbia heterophylla*)

ECHCG = *barnyardgrass* (*Echinochloa crus-galli*)

ORYSA = arroz (*Oryza sativa*)

NT = no ensayado

#### 45. Evaluación de la actividad herbicida pre-emergente general

Las semillas de las especies de plantas de ensayo deseadas se sembraron en una matriz de tierra preparada mezclando una tierra de barro (43 por ciento de fango, 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 tierra era contenida en recipientes de plástico con una superficie específica de 127 centímetros cuadrados. Cuando era necesario asegurar una buena germinación y plantas saludables, se aplicaba un tratamiento fungicida y/o un tratamiento químico o físico.

Una cantidad pesada, determinada por la mayor proporción que iba a ser ensayada, de cada compuesto de ensayo se colocó en un vial de vidrio de 25 ml y se disolvió en 6 ml de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y DMSO para obtener soluciones patrón concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se trataba con ultrasonidos. Las soluciones patrón obtenidas se diluyeron con 18 ml de una solución acuosa 0,1% v/v de tensioactivo Tween® 20 para obtener soluciones de pulverización que contenían las mayores proporciones de aplicación. Se obtuvieron proporciones de aplicación adicionales por dilución en series de 12 ml de la solución de mayor proporción en una solución que contenía 3 ml de mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO y 9 ml de una solución acuosa al 0,1% v/v de tensioactivo Tween® 20 para obtener proporciones 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la mayor proporción. Los requisitos de los compuestos se basan en un volumen de aplicación de 12 ml en una proporción de 187 l/Ha. Los compuestos formulados se aplicaron a la superficie de la tierra con un desherbador Mandel aéreo equipado con toberas 8002E calibradas para distribuir 187 l/Ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 18 pulgadas (43 cm) por encima de la superficie de la tierra. Los recipientes de control se pulverizaron de la misma manera con el blanco disolvente.

Los recipientes tratados y las plantas de control se colocaron en un invernadero mantenido con un período aproximado de luz de 15 horas y temperaturas de 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 suplementaria con las necesarias lámparas de 1.000 vatios de haluro metálico en el techo. El agua se añadió mediante irrigación desde arriba. Después de 20-22 días, el estado de las plantas de ensayo que germinaron y se desarrollaron comparado con el de las plantas no tratadas que emergieron y crecieron se determinó visualmente y se evaluó en una escala de 0 a 100 por ciento donde 0 corresponde a ningún daño y 100 corresponde a destrucción completa o no emergencia.

Algunos de los compuestos comparativos se ensayaron, se emplearon proporciones de aplicación, se ensayaron especies de plantas y los resultados se dan en la Tabla 2.

30 Tabla 2. Control de maleza pre-emergente

Compuesto	Proporción	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
1	140	100	80	100	80	30
2	140	80	40	95	0	15
3	140	100	80	100	80	30
4	280	100	90	100	50	0
5	140	95	100	90	0	10



ES 2 426 029 T3

Compuesto	Proporción	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
11	70	100	100	100	100	95
14	140	100	100	100	95	95
21	140	40	60	80	0	0
28	140	95	95	100	70	20
42	140	100	100	100	30	10
43	140	100	100	100	90	90
45	140	60	0	0	10	30
53	140	100	100	100	80	0
55	140	100	100	100	60	30
59	140	100	100	100	100	0

CHEAL = *lambsquarter (Chenopodium album)*

ABUTH = hoja de terciopelo (*Abutilon theophrasti*)

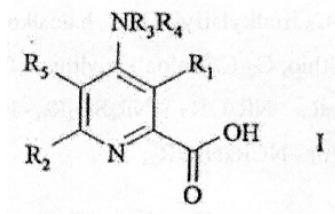
EPHHL = poinsetia silvestre (*Euphorbia heterophylla*)

ECHCG = *barnyardgrass (Echinochloa crus-galli)*

ORYSA = arroz (*Oryza sativa*)

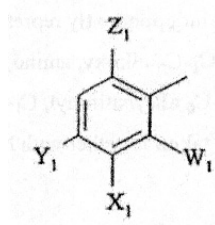
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I



en la que

- 5 R<sub>1</sub> representa haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
R<sub>2</sub> representa



en la que

- W<sub>1</sub> representa H o F;
- 10 X<sub>1</sub> representa H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;  
Y<sub>1</sub> representa Cl o halometilo; y  
Z<sub>1</sub> representa H o F;
- 15 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbamilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sililo o dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fosfonilo o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomados juntos con N representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros; y
- R<sub>5</sub> representa H o halógeno;
- R<sub>6</sub> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y
- R<sub>7</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- y derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico,
- 20 en donde dichos derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico son sales, ésteres y amidas agrícolamente aceptables, y
- en donde "alquilo", "alquenoilo", "alquinilo" y "alcoxi" en cada caso designan una cadena lineal, una cadena ramificada o un resto cíclico.
2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 25 3. Un compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sub>2</sub> es ciclopropilo.
5. Una composición herbicida que comprende una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en una mezcla con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable.
- 30 6. Un procedimiento para controlar la vegetación indeseable que comprende poner en contacto con la vegetación o el locus de la misma con, o aplicándola a la tierra o al agua de irrigación para impedir la emergencia de vegetación, una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.