

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 155**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/84** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2010 E 10727258 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2440526**

54 Título: **3-Halo-6-(aril)-4-iminotetrahidropicolinatos y su uso como herbicidas**

30 Prioridad:

**08.06.2009 US 184871 P**

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

**04.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RENGA, JAMES;  
SCHMITZER, PAUL;  
WHITEKER, GREGORY;  
ARNDT, KIM;  
NIYAZ, NOORMOHAMED y  
LOWE, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 524 155 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).

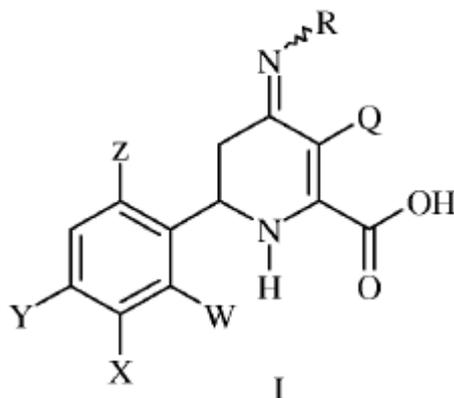
## DESCRIPCIÓN

3-Halo-6-(aril)-4-iminotetrahidropicolinatos y su uso como herbicidas

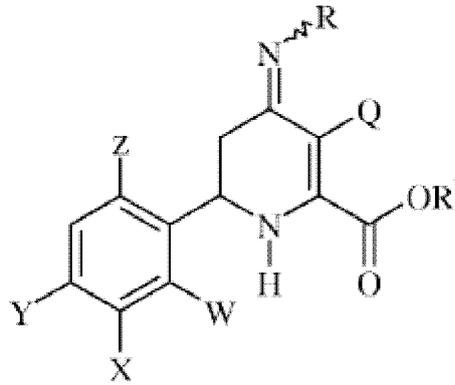
5 Una serie de ácidos picolínicos y sus propiedades pesticidas se han descrito en la técnica. Las Patentes de Estados Unidos 6.784.137 B2 y 7.314.849 B2 describen un género de ácidos 6-aril-4-aminopicolínicos y sus derivados y su uso como herbicidas. Ahora se ha descubierto que los 3-halógeno-6-(aril)-4-iminotetrahidropicolinatos exhiben actividad y selectividad herbicida similares.

Ciertos ácidos 3-halo-6-(aril)-4-iminotetrahidropicolínicos y sus derivados son herbicidas con un amplio espectro de control de malas hierbas contra una variedad de malas hierbas, que incluyen hierbas y malezas de hoja ancha.

La invención incluye compuestos de la Fórmula I:



- 10 en donde
- R representa  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$  o  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$ ;
- $\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o no sustituido o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o nitro;
- 15 Q representa Cl o Br;
- W representa H, F o Cl;
- X representa H, F, Cl o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;
- Y representa halógeno;
- Z representa H o F; y
- 20 derivados aceptables para uso agrícola del grupo ácido carboxílico seleccionado de cualquier sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, cianuro de acilo, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, ditioléster, o nitrito.
- Los compuestos de la Fórmula I en donde W representa H o F, X representa H, F o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , Y representa Cl y Z representa H se prefieren de forma independiente.
- 25 La invención incluye composiciones herbicidas que comprenden una cantidad efectiva para su uso como herbicida de un compuesto de la Fórmula I y derivados aceptables para uso agrícola del grupo ácido carboxílico en mezcla con un adyuvante o portador aceptable para uso agrícola. La invención también incluye un método de uso de los compuestos y composiciones de la presente invención para eliminar o controlar la vegetación no deseable por medio de la aplicación de una cantidad herbicida del compuesto a la vegetación o al lugar de la vegetación así como al
- 30 suelo antes de la emergencia de la vegetación.
- Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 3-halo-6-(aril)-4-iminotetrahidropicolínico de la Fórmula



en donde

R representa  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$  o  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$ ;

5  $\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o no sustituido o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o nitro;

$\text{R}^2$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

Q representa Cl o Br; y

W representa H, F o Cl;

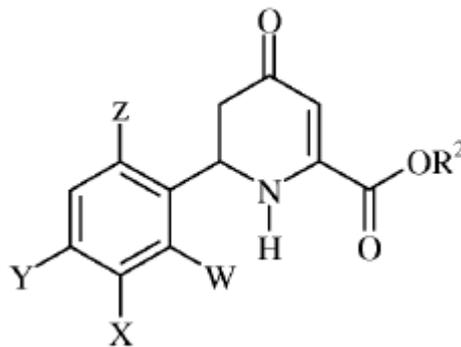
X representa H, F, Cl o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

10 Y representa halógeno; y

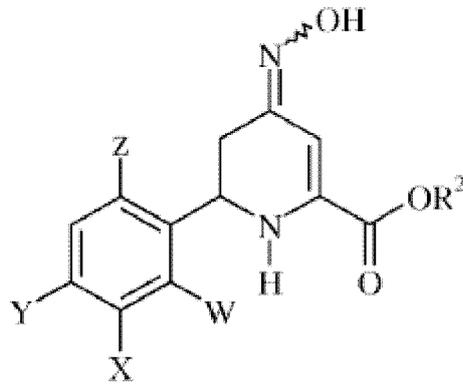
Z representa H o F;

que comprende los pasos de:

a) hacer reaccionar un 4-oxo-tetrahidropicolinato de la Fórmula

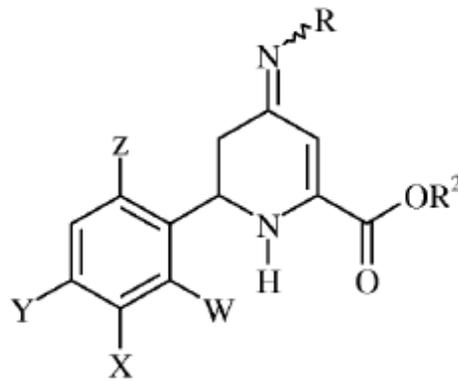


15 en donde W, X, Y, Z y  $\text{R}^2$  están de acuerdo con lo definido con anterioridad con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base para proporcionar una oxima de la Fórmula



en donde W, X, Y, Z y R<sup>2</sup> están de acuerdo con lo definido con anterioridad;

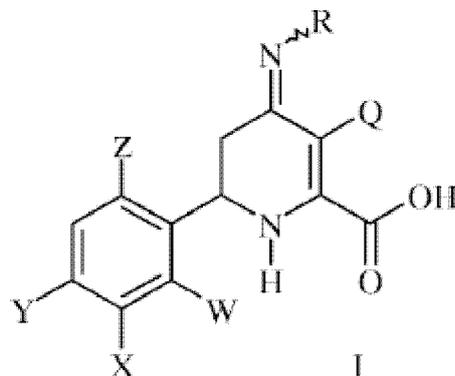
- 5 b) hacer reaccionar la oxima con un cloruro de sulfonilo, cloruro de acilo, cloroformiato de alquilo o cloroformiato de arilo en presencia de una base para proporcionar las correspondientes oximas sulfoniladas, aciladas o que contienen carbonato de la Fórmula



en donde W, X, Y, Z, R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están de acuerdo con lo definido con anterioridad; y

- c) clorar o bromar la oxima sulfonilada, acilada o que contiene carbonato con un agente de cloración o bromación.

- 10 Los compuestos herbicidas de la presente invención son derivados de ácidos 4-iminotetrahidropicolínicos de la Fórmula I:



en donde

R representa -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup> o -OC(O)OR<sup>1</sup>;

- 15 R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o no sustituido o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro;

Q representa Cl o Br;

W representa H, F o Cl;

X representa H, F o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Y representa halógeno;

Z representa H o F.

- 5 Estos compuestos se caracterizan por poseer un grupo ácido carboxílico o un derivado del mismo en la posición 2, Cl o Br en la posición 3, un grupo imino sustituido en la posición 4 y un grupo fenilo mono, di, tri o tetra sustituido en la posición 6 del anillo de tetrahidro-piridina. Los compuestos en los que Cl se encuentra en la posición 3 por lo general se prefieren. Los grupos fenilo sustituidos preferidos incluyen 2,3,4-trisustituidos, 3,4-disustituido y 4 grupos fenilo monosustituidos. Los grupos fenilo sustituidos preferidos en particular incluyen aquellos en los que Y representa Cl, W representa H o F, X representa H, F o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y Z representa H.

10 Se cree que los ácidos carboxílicos de la Fórmula I son los compuestos que realmente eliminan o controlan la vegetación no deseable y en forma típica se prefieren. Los análogos de estos compuestos en los que el grupo ácido del ácido tetrahidropicolínico se deriva para formar un sustituyente relacionado que se puede transformar dentro de las plantas o el medio ambiente a un grupo ácido poseen esencialmente el mismo efecto herbicida y están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, un "derivado aceptable para uso agrícola", cuando se utiliza para describir la funcionalidad de ácido carboxílico en la posición 2, se define como cualquier sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, cianuro de acilo, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, ditioléster, o nitrilo. Los derivados aceptables para uso agrícola preferidos del ácido carboxílico son sales, ésteres y amidas aceptables para uso agrícola.

- 20 Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y aquéllos derivados de amoníaco y aminas. Los cationes preferidos incluyen sodio, potasio, magnesio, y cationes de aminio de la Fórmula:



25 en donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno, independientemente, representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo o alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cada uno de los cuales está sustituido en forma opcional por uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo, con la condición de que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> sean estéricamente compatibles. En forma adicional, dos cualesquiera de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> juntos pueden representar un resto difuncional alifático que contiene uno a doce átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o de azufre. Las sales de los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar por tratamiento de compuestos de la Fórmula I con un hidróxido de metal, tales como hidróxido de sodio, o una amina, tal como amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina o bencilamina. Las sales de amina son a menudo las formas preferidas de los compuestos de la Fórmula I, ya que son solubles en agua y se prestan para la preparación de composiciones herbicidas deseables basadas en agua.

35 Los ésteres adecuados incluyen los derivados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o alcoholes de alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, tales como alcohol metílico, alcohol isopropílico, 1-butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alcohol alílico, alcohol propargílico o ciclohexanol. Los ésteres se pueden preparar por medio del acoplamiento del ácido tetrahidropicolínico con el alcohol por el uso de cualquier número de agentes activantes adecuados tales como los utilizados para acoplamientos de péptidos tales como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o carbonil diimidazol (CDI), por medio de la reacción del cloruro de ácido correspondiente de un ácido tetrahidropicolínico de la Fórmula I con un alcohol apropiado o por medio de la reacción del ácido picolínico de la Fórmula I correspondiente con un alcohol apropiado en presencia de un catalizador ácido. Las amidas adecuadas incluyen aquellas derivadas de amoníaco o de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, aminas mono o disustituidas, tales como, pero no limitado a dimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, ciclododecilamina, bencilamina o aminas cíclicas o aromáticas con o sin heteroátomos adicionales tales como, pero no limitado a aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, tetrazol o morfolina. Las amidas se pueden preparar por medio de la reacción del cloruro de ácido tetrahidropicolínico, anhídrido mixto, o éster carboxílico de la Fórmula I correspondiente con amoníaco o una amina apropiada.

El término "alquilo", así como términos derivados tales como "alcoxi", de acuerdo con lo utilizado en la presente memoria, incluyen dentro de su alcance los restos de cadena lineal, de cadena ramificada y los restos cíclicos.

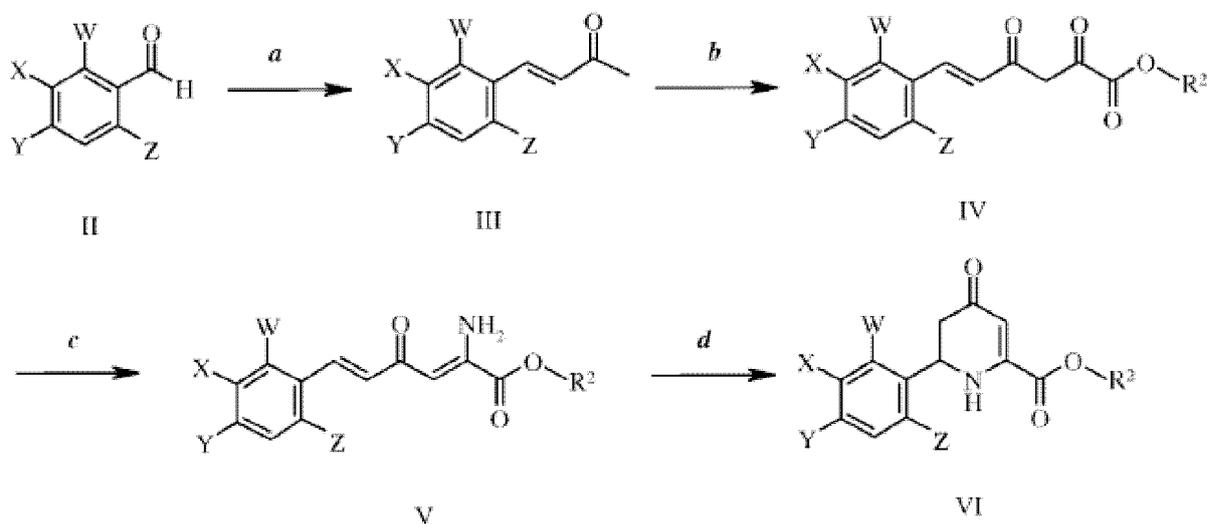
50 El término "fenilo no sustituido o sustituido" se refiere a un grupo fenilo que no está sustituido o puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro.

A menos que se limite en forma específica de otro modo, el término "halógeno", que incluye términos derivados tales como "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar por el uso de procedimientos químicos muy conocidos. Los materiales de partida requeridos están disponibles comercialmente o se sintetizan fácilmente por el uso de procedimientos estándar.

- 55 Los 3-halo-6-(aril)-4-iminotetrahidropicolinatos de la Fórmula I se pueden preparar en un número de maneras. En el

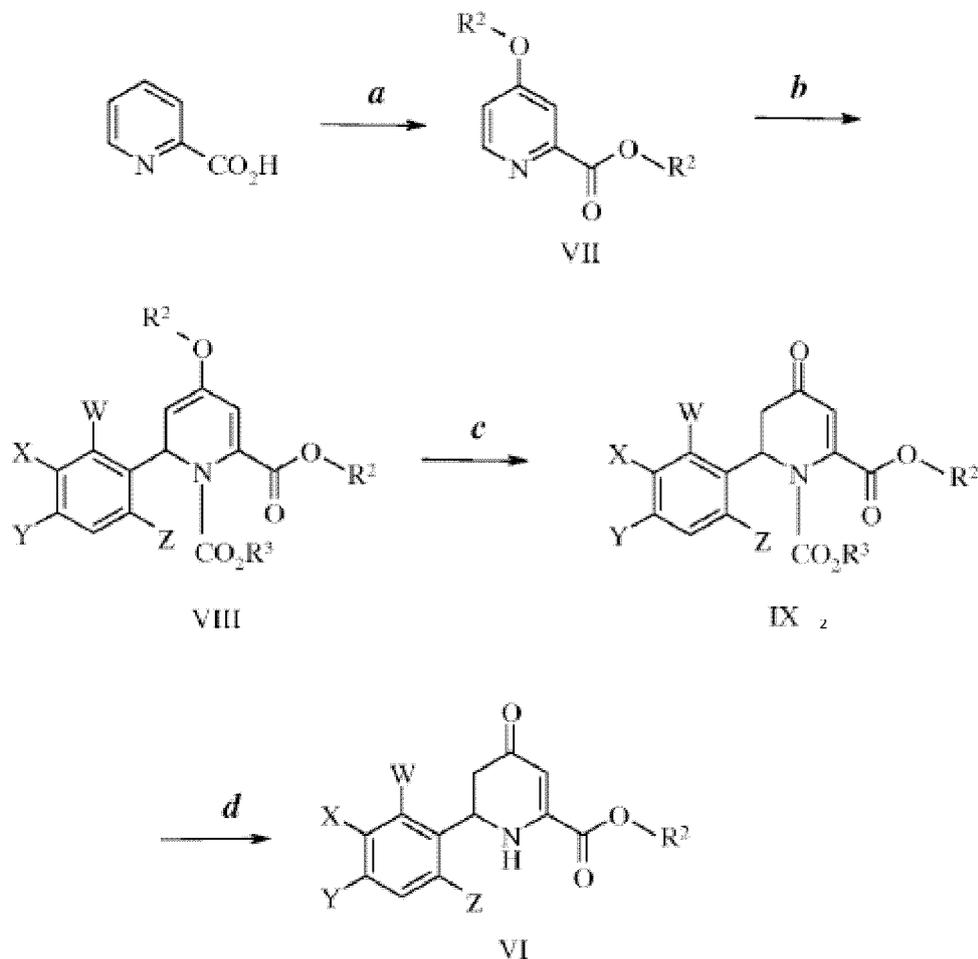
5 paso **a** del Esquema I, un aldehído aromático de la Fórmula II, en donde W, X, Y y Z están de acuerdo con lo definido con anterioridad, se puede condensar con una cetona, tal como acetona, en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, para proporcionar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada de la Fórmula III. Estos compuestos se pueden entonces dejar reaccionar con una base, tal como etóxido de sodio, en presencia de un oxalato de dialquilo para
 10 generar el  $\beta$ -dicetoéster de la Fórmula IV como en el paso **b**, en donde  $R^2$  representa alquilo  $C_1-C_4$ , tal como en la patente de los EE.UU. 4.304.728. En el paso **c** del Esquema I, la reacción de una fuente de amina, tal como acetato de amonio, con compuestos de la Fórmula IV en los resultados de la formación de una enamina de la Fórmula V. Aproximadamente una relación 1:2 del  $\beta$ -dicetoéster de la Fórmula IV a la fuente de amina está requerida en la reacción. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de 25 °C a 80 °C. Por lo general se prefieren temperaturas de
 15 60 °C a 80 °C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente prótico polar. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes. Cualquiera de alcohol metílico o alcohol etílico es el disolvente más preferido. Finalmente, en el paso **d** del Esquema I, los 4-oxo-tetrahidro-picolinatos de la Fórmula VI se forman a través de calentamiento de compuestos de la Fórmula V a altas temperaturas en un recipiente a presión. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de 125 °C a 200 °C. Por lo general se prefieren temperaturas de 150 °C a 200 °C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico polar. Los disolventes preferidos incluyen éteres, tales como 1,4-dioxano.

Esquema I



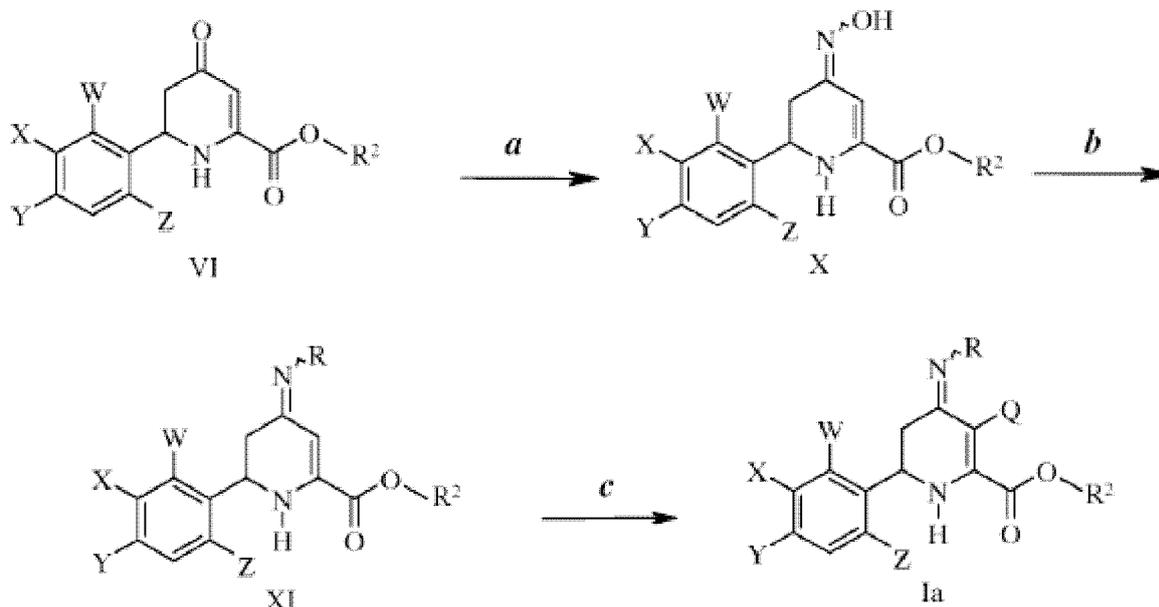
20 Otra manera de generar 4-oxo-tetrahidropicolinatos de la Fórmula VI se puede encontrar en el Esquema II. En el paso **a** del Esquema II, un ácido 2-picolínico se trata con cloruro de tionilo y un alcohol, tal como alcohol metílico, para proporcionar el éster de ácido 4-alcoxi-2-picolínico de la Fórmula VII en donde  $R^2$  se define al igual que con anterioridad. El tratamiento de los compuestos de la Fórmula VII con un cloroformiato, seguido por la adición *in situ* de un haluro de arilo de cinc en donde W, X, Y y Z son como se han definido con anterioridad, a la mezcla resultante proporciona el dihidropicolinato de la Fórmula VIII como se muestra en el paso **b**, en donde  $R^3$  representa fenilo. En
 25 la primera parte de este protocolo de dos pasos en una maceta, se requiere un ligero exceso de cloroformiato sobre el compuesto de la Fórmula VII. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de -5 °C a 20 °C. Por lo general se prefieren temperaturas de -5 °C a 10 °C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico polar. Los disolventes preferidos incluyen éteres. El disolvente más preferido es cualquiera de tetrahidrofurano (THF) o éter dietílico. En la segunda parte de este paso, se requiere un ligero exceso del haluro de arilo de zinc sobre el compuesto de la Fórmula VII y la reacción se lleva a cabo a temperaturas de 5 °C a 30 °C. Por lo general se prefieren temperaturas de 20 °C a 30 °C. En el paso **c** del Esquema II, la hidrólisis ácida de los compuestos de la Fórmula VIII en un disolvente aprótico polar, tal como THF, proporciona el 4-oxo-tetrahidropicolinato de la Fórmula IX protegido como el carbamato. Se requiere un exceso del ácido en el compuesto de la Fórmula VIII en la reacción. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de -5 °C a 30 °C. Por lo general se prefieren temperaturas de 20 °C a 30 °C.
 35 La reacción se realiza preferiblemente en mezclas de disolventes polares. Los disolventes preferidos incluyen mezclas de agua-éter, tales como THF-agua. Por último, en el paso **d** del Esquema II, el tratamiento de compuestos de la Fórmula IX con una base, tal como metóxido de sodio, seguido por un tratamiento acuoso proporciona el 4-oxo-tetrahidropicolinato de la Fórmula VI. Se requiere un ligero exceso de la base sobre el compuesto de la Fórmula IX en la reacción. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de -5 °C a 20 °C. Por lo general se prefieren
 40 temperaturas de -5 °C a 10 °C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente prótico polar. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes, tales como alcohol metílico.

Esquema II



Los compuestos de la Fórmula VI, en donde W, X, Y, Z y R<sup>2</sup> se definen al igual que con anterioridad, se pueden convertir a las correspondientes oximas de la Fórmula X por medio de la reacción con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, tal como piridina, y en un disolvente, tal como tolueno o metanol, como en el paso **a** del Esquema III. Se requiere un exceso de la hidroxilamina sobre el compuesto de la Fórmula VI en la reacción. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de 25 °C a 80 °C. Por lo general se prefieren temperaturas de 60 °C a 80 °C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente prótico polar. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes. El disolvente más preferido es cualquiera de alcohol metílico o alcohol etílico. En el paso **b** del Esquema III, las oximas de la Fórmula X se pueden tratar con un cloruro de sulfonilo, cloruro de acilo, cloroformiato de alquilo o cloroformiato de arilo en presencia de una base para proporcionar las oximas sulfonilada, aciladas o que contiene carbonato de la Fórmula XI correspondientes, en donde R representa OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup> y -OC(O)OR<sup>1</sup>, y R<sup>1</sup> se define al igual que con anterioridad. Se requiere una relación de casi 2:1 del reactivo de sulfonilación, acilación o carbonilación sobre el compuesto de la Fórmula X en la reacción. Se requiere por lo menos un equivalente de una base de amina terciaria, se prefiere entre 1 y 2 equivalentes. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de -5 °C a 30 °C. Por lo general se prefieren temperaturas de -5 °C a 20 °C. Los disolventes preferidos incluyen disolventes inertes, tales como hidrocarburos clorados. La reacción de las oximas sustituido de la Fórmula XIa con un agente de cloración, tal como cloruro de sulfurilo, o un agente de bromación, tal como bromo o N-bromosuccinimida, da los 3-halo-(6-aril)-4-iminotetrahidropicolinatos de la Fórmula I, en donde Q es como se define con anterioridad, como se muestra en el paso **c** del Esquema III. Se requieren cantidades aproximadamente equimolares del agente de cloración o de bromación y el compuesto de la Fórmula XIa en la reacción. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de -5 °C a 30 °C. Por lo general se prefieren temperaturas de -5 °C a 20 °C. Los disolventes preferidos incluyen disolventes inertes tales como diclorometano. En forma alternativa, la formación de compuestos de la Fórmula la se puede llevar a cabo por medio del tratamiento de los compuestos de la Fórmula VI en un orden diferente, es decir, pasos **c**, **a** y luego **b**.

Esquema III



Los compuestos de la Fórmula I, obtenidos por cualquiera de estos procesos, se pueden recuperar por medios convencionales. En forma típica, la mezcla de reacción se acidifica con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico, y se extrae con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo o diclorometano. El disolvente orgánico y otros compuestos volátiles se pueden eliminar por medio de destilación o evaporación para obtener el compuesto deseado de la Fórmula I, que se puede purificar por medio de procedimientos estándar, tales como por recristalización o cromatografía.

Se ha hallado que los compuestos de la Fórmula I son útiles como herbicidas pre-emergencia y post-emergencia. Se pueden emplear en (mayores) tasas no selectivas de aplicación para controlar un amplio espectro de la vegetación en un área o en una menor tasa de aplicación para el control selectivo de la vegetación no deseada. Las áreas de aplicación incluyen pasturas y pastizales, bordes de los caminos y de los derechos de vía, las líneas eléctricas y las áreas industriales en donde se desea el control de vegetación indeseable. Otro uso es el control de vegetación no deseada en cultivos tales como maíz, arroz y cereales. También se pueden utilizar para controlar la vegetación indeseable en cultivos de árboles tales como cítricos, manzana, caucho, aceite de palma, silvicultura y otros. Por lo general, se prefiere emplear los compuestos post-emergencia. Por lo general además se prefiere utilizar los compuestos para controlar un amplio espectro de malas hierbas de hoja ancha y gramíneas. El uso de los compuestos para controlar la vegetación indeseable en cultivos establecidos está indicado en especial. Si bien cada uno de los compuestos 3-halo-6-(aril)-4-iminotetrahydropicolinato 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 malas hierbas obtenido varía dependiendo de los sustituyentes presentes. Un compuesto apropiado para cualquier utilidad herbicida específica se puede identificar por el uso de la información presentada en la presente memoria y las pruebas de rutina.

El término herbicida se utiliza en la presente memoria para significar un componente activo que elimina, controla o de lo contrario modifica en forma adversa el crecimiento de las plantas. Una cantidad efectiva para su uso como herbicida o de control de la vegetación es una cantidad de componente activo que provoca un efecto modificador en forma adversa e incluye desviaciones del desarrollo natural, muerte, regulación, desecación, retraso, y similares. Los términos plantas y vegetación incluyen semillas germinantes, plántulas emergentes, por encima y por debajo de partes de las plantas, tales como brotes, raíces, tubérculos, rizomas y similares, y la vegetación establecida.

La actividad herbicida es exhibida por los compuestos de la presente invención cuando se aplican directamente a la planta o al locus de la planta en cualquier etapa de crecimiento o antes de la plantación o la emergencia. El efecto observado depende de las especies de plantas a controlar, la etapa de crecimiento de la planta, los parámetros de aplicación de dilución y el tamaño de gota de pulverización, el tamaño de partícula de los componentes sólidos, las condiciones ambientales en el momento de uso, el compuesto específico empleado, los adyuvantes y portadores específicos empleados, el tipo de suelo, y similares, así como la cantidad de producto químico aplicado. Estos y otros factores se pueden ajustar de acuerdo con lo conocido en la técnica para promover la acción herbicida no selectiva o selectiva. Por lo general, se prefiere aplicar los compuestos de la Fórmula I después del brote relativamente inmaduro de vegetación indeseable para lograr el máximo control de las malas hierbas.

Las tasas de aplicación de 1 a 4.000 gramos/hectárea (g/ha) se emplean por lo general en operaciones de post-emergencia; para aplicaciones de pre-emergencia, por lo general se emplean tasas de 1 a 4.000 g/ha. Las mayores

tasas designadas por lo general dan un control no selectivo de una amplia variedad de vegetación indeseable. Las tasas más bajas en forma típica dan un control selectivo y se pueden emplear en el locus de los cultivos.

Los compuestos herbicidas de la presente invención se aplican a menudo en combinación con uno o más de otros herbicidas para controlar una variedad más amplia de vegetación indeseable. Cuando se utiliza en combinación con otros herbicidas, los compuestos reivindicados en la presente se pueden formular con el otro herbicida o herbicidas, mezclar en tanque con el otro herbicida o herbicidas, o aplicar en forma secuencial con el otro herbicida o herbicidas. Algunos de los herbicidas que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: *herbicidas amida* tales como alidoclor, beflubutamida, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrole, CDEA, clortiamid, cyprazole, dimetenamida, dimetenamida-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamida, isoxaben, napropamida, naptalam, petoxamida, propizamida, quinonamid y tebutam; *herbicidas anilida* tales como chloranocryl, cisanilide, clomeprop, cypromid, diflufenican, etobenzanida, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanochlor, picolinafeno y propanil; *herbicidas arilalanina* tales como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicidas cloroacetanilidas* tales como acetoclor, alaclor, butachlor, butenacloro, delaclor, dietatilo, dimetaclor, metazacloro, metolaclor, S-metolacloro, pretilaclor, propachlor, propisocloro, prinaclor, terbuclor, tenilcloro y xilaclor; *herbicidas sulfonanilida* tales como benzofluor, perfluidona, pirimisulfan y profluazol; *herbicidas de sulfonamida* tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalina; *herbicidas antibióticos* tales como bilanafos; *herbicidas de ácido benzoico* tales como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoico* tales como bispiribac y piriminobac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico* tales como piritobac; *herbicidas de ácido ftálico* tales como clortal; *herbicidas de ácido picolínico* tales como aminopirialid, clopiralid y picloram; *herbicidas de ácido quinolincarboxílico* tales como quinclorac y quinmeraco; *herbicidas arsenicales* tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; *herbicidas benzoilciclohexanodiona* tales como mesotriona y sulcotriona; *herbicidas de alquilsulfonato benzofuranilo* tales como benfuresato y etofumesato; *herbicidas de carbamato* tales como asulam, chlorprocarb carboxazol, diclormate, fenasulam, karbutilato y terbucarb; *herbicidas de carbanilato* tales como barban, CMPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, profam y swep; *herbicidas de oxima de ciclohexeno* tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralkoxidim; *herbicidas de ciclopropilisoaxazol* tales como isoxaclortol y isoxaflutol; *herbicidas de dicarboximida* tales como benzfendizona, cinidón-etilo, flumezin, flumiclorac, flumioxazin y flumipropin; *herbicidas de dinitroanilina* tales como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfuralina, flucloralina, isopropalina, methalproalin, nitalina, orizalin, pendimetalina, prodiamina, profluralina y trifluralina; *herbicidas de dinitrofenol* tales como dinofenate, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen y medinoterb; *herbicidas de difenil éter* tales como etoxifeno; *herbicidas de nitrofenil éter* tales como acifluorfen, aclonifen, bifenox, chlometoxifen, clornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglicofen, fluoronitrofen, fomesafen, furiloxifen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen; *herbicidas de ditiocarbamato* tales como dazomet y metam; *herbicidas alifáticos halogenados* tales como alorac, cloropon, dalapon, flupropanate, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolinona* como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin e imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tales como sulfamato de amonio, bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrilo* tales como bromobonil, bromoxinil, cloroxinil, diclobenil, iodobonil, ioxinil y pyraclonil; *herbicidas organofosforados* tales como amiprofos-metilo, anilofos, bensulide, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofos; *herbicidas de fenoxi* tales como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disulfuro, erbon, etnipromid, fenteracol y trifopsime; *herbicidas fenoxiacéticos* tal como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutíricos* tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiónicos* tales como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicos* tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicidas de fenilendiamina* tales como dinitramina y prodiamina; *herbicidas cetónicos de pirazolil fenil* tales como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotol, pirazoxifeno y topramezona; *herbicidas pirazolilfenil* tales como fluazolato y piraflufeno; *herbicidas de piridazina* tales como credazine, piridafol y piridato; *herbicidas de piridazinona* tales como brompyrazon, cloridazon, dimidazon, flufenpyr, metflurazon, norflurazon, oxapyrazon y pydanon; *herbicidas de piridina* tales como aminopirialid, cliodinate, clopiralid, ditiopir, fluropir, haloxidina, picloram, picolinafen, pyriclor, tiazopir y triclopyr; *herbicidas de pirimidindiamina* tales como iprymidam y tioclorim; *herbicidas de amonio cuaternario* tales como ciperquat, diethamquat, difenzoquat, diquat, paraquat y morfamquat; *herbicidas de tiocarbamato* tales como butilato, cicloato, dialatos, EPTC, esprocarb, etiolate, isopolinate, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piritubuticarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbamil, trialato y vernolato; *herbicidas de tiocarbonato* tales como dimexano, EXD y proxan; *herbicidas de tiourea* tales como methiuron; *herbicidas de triazina* tales como dipropetryn, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* tales como la atrazina, clorzine, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, procirozina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; *herbicidas de fluoroalquiltriazina* tales como indaziflam; *herbicidas de metoxitriazina* tales como atraton, methometon, prometón, secbumeton, simeton y terbumeton; *herbicidas de metiltiotriazina* tales como ametrina, aziprotrina, cyanatryn, desmetrina, dimetametrina, methoprotryne, prometrina, simetrina y terbutrina; *herbicidas de triazinona* tales como ametrione, amibuzin, hexazinona, isometiozin, metamitron y metribuzina; *herbicidas de triazol* tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; *herbicidas de triazolona* tales como

amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona y sulfentrazona; *herbicidas de triazolopirimidina* tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; *herbicidas de uracilo* tales como butafenacilo, bromacilo, flupropacilo, isocil, lenacil y terbacilo; *3-feniluracilos*; *herbicidas de urea* tales como benzthiazuron, cumilouron, ciclurón, dichloralurea, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabenzthiazurón, monisouron y noruron; *herbicidas de fenilurea* tales como anisuron, buturon, clorbromuron, chloreturon, clorotoluron, cloroxurón, daimuron, difenoxurón, dimefuron, diurón, fenurón, fluometuron, fluothuron, isoproturón, linurón, methiuron, metildymron, metabenzuron, metabromuron, metoxurón, monolinurón, monurón, neburón, parafluron, phenobenzuron, sidurón, tetrafluron y tidiazuron; *herbicidas de pirimidinilsulfonilurea* tales como amidosulfurón, azimsulfurón, bensulfuron, clorimurón, cyclosulfamuron, etoxisulfurón, flzasulfuron, flucetosulfurón, flupirsulfurón, foramsulfurón, halosulfurón, imazosulfurón, mesosulfurón, nicosulfuron, orthosulfamuron, oxasulfurón, primisulfuron, pirazosulfurón, rimsulfurona, sulfometuron, sulfosulfuron y trifloxisulfurón; *herbicidas de triazinilsulfonilurea* tales como clorsulfurón, cinosulfuron, etametsulfurón, yodosulfurón, metsulfurón, prosulfurón, tifensulfuron, triasulfurón, tribenurón, triflusulfurón y tritosulfurón; *herbicidas de tiadiazolilurea* tales como buthiuron, ethidimuron, tebutiuron, thiazafuron y tidiazuron; y *herbicidas no clasificados* tales como acroleína, alcohol alílico, aminociclopirachlor, azafenidina, benazolín, bentazona, benzobiciclon, butidazol, cianamida cálcica, cambendichlor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazole, clorflurenol, cinmetilina, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridonc, fluorocloridonc, flurtamonc, flutiacet, indanofan, metazol, isotiocianato de metilo, nipiraclofen, OCH, oxadiargilo oxadiazón, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxaden, prosulfalin, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rhodethanil, sulglycapin, tidiazimin, tridifano, trimeturón, tripropindan y tytac.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en forma adicional para controlar la vegetación no deseable en muchos cultivos que se han hecho tolerantes a o resistentes a ellos o a otros herbicidas por manipulación genética o por mutación y selección. Los compuestos herbicidas de la presente invención se pueden utilizar además en conjunto con glifosato, glufosinato, dicamba, imidazolinonas o 2,4-D sobre los cultivos tolerantes al glifosato, tolerantes al glufosinato, tolerantes al dicamba, tolerantes a la imidazolinona o tolerantes a 2,4 -D. Por lo general, se prefiere utilizar los compuestos de la invención en combinación con herbicidas que son selectivos para el cultivo que está siendo tratado y que complementan el espectro de malas hierbas controladas por estos compuestos en la tasa de aplicación empleada. Por lo general, además se prefiere aplicar los compuestos de la invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, ya sea como una formulación de combinación o como una mezcla de tanque. Del mismo modo, los compuestos herbicidas de la presente invención se pueden utilizar en combinación con inhibidores de la sintasa de acetolactato en cultivos tolerantes a inhibidores de acetolactato sintasa.

Los compuestos de la presente invención por lo general se pueden emplear en combinación con protectores herbicidas conocidos, tales como benoxacor, bentiocarb, brasinolida, cloquintocet (mexilo), ciometrinil, daimuron, diclormid, dicyclonon, dimepiperato, disulfotón, fenclorazol-etilo, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen-etilo, mefenpir-dietilo, MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinil, R29148 y amidas de ácidos *N*-fenilsulfonilbenzoicos, para mejorar su selectividad.

Si bien es posible utilizar los compuestos de 3-halo-6-(aril)-4-iminotetrahidropicolinato de la Fórmula I directamente como herbicidas, es preferible utilizarlos en mezclas que contengan una cantidad efectiva para su uso como herbicida del compuesto junto con por lo menos un adyuvante o portador aceptable para uso agrícola. Los adyuvantes o portadores adecuados no deben ser fitotóxicos para los cultivos valiosos, en particular en las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones para el control selectivo de malas hierbas en presencia de cultivos, y no deben reaccionar químicamente con los compuestos de la Fórmula I u otros componentes de la composición. Tales mezclas se pueden diseñar para su aplicación directamente a las malas hierbas o su locus o pueden ser concentrados o formulaciones que normalmente se diluyen con portadores y adyuvantes adicionales antes de la aplicación. Pueden ser sólidos, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos dispersables en agua o polvos humectables, o líquidos, tales como, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones. También se pueden proporcionar como una premezcla o mezclado en el tanque.

Los adyuvantes y portadores agrícolas adecuados que son útiles en la preparación de las mezclas herbicidas de la invención son muy conocidos por aquéllos con experiencia en la técnica. Algunos de estos adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, concentrado de aceite de cultivo (aceite mineral (85%) + emulsionantes (15%)); etoxilato de nonilfenol; sal de amonio cuaternario bencilcocoalquildimetil; mezcla de hidrocarburos de petróleo, ésteres de alquilo, ácido orgánico, y el tensioactivo aniónico; alquilpoliglicósido C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>; etoxilato de alcohol fosfatado; alcohol primario natural (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) etoxilado; di-sec-butilfenol copolímero de bloque EO-PO; tapa de polisiloxano-metilo; nonilfenol etoxilato + nitrato de urea amonio; emulsionado de aceite de semillas metilado; alcohol tridecílico etoxilato (sintético) (8EO); etoxilato de amina de sebo (15 EO); PEG (400) dioleato-99.

Los portadores líquidos que se pueden emplear incluyen agua y disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos utilizados normalmente incluyen, pero no se limitan a, fracciones de petróleo o hidrocarburos tales como aceite mineral, disolventes aromáticos, aceites parafínicos, y similares; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; ésteres de los aceites vegetales anteriores; ésteres de monoalcoholes o polialcoholes

5 dihídricos, trivalentes, u otros inferiores (que contienen 4 a 6 hidroxilo), tales como el estearato de 2-etilhexilo, *n*-butil oleato, miristato de isopropilo, propilenglicol dioleato, succinato de di-octilo, adipato de di-butilo, di-ftalato de octilo y similares; ésteres de monoglicéridos, ácidos di- y poli-carboxílicos y similares. Los disolventes orgánicos específicos incluyen tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter de propileno glicol monometil y dietilenglicol monometil éter, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-alquilamidas de dimetilo, sulfóxido de dimetilo, fertilizantes líquidos y similares. El agua es por lo general el portador de elección para la dilución de concentrados.

10 Los portadores sólidos adecuados incluyen talco, arcilla pirofilita, sílice, arcilla de atapulgita, arcilla de caolín, tierra de diatomeas, tiza, tierra de diatomeas, cal, carbonato de calcio, arcilla bentonita, tierra de Fuller, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, nogal harina de cáscara, lignina, y similares.

15 Por lo general, es deseable incorporar uno o más agentes tensioactivos en las composiciones de la presente invención. Tales agentes tensioactivos se emplean en forma ventajosa tanto en composiciones sólidas y líquidas, en especial las diseñadas para ser diluidas con un portador antes de la aplicación. Los agentes de superficie activa pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos en carácter y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, o para otros fines. Los tensioactivos utilizados convencionalmente en la técnica de formulación y que también se pueden utilizar en las presentes formulaciones se describen, *inter alia*, en *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, 1998, y en *Encyclopedia of Surfactants*, Vol. I a III, Chemical Publishing Co., Nueva York, 1980-81. Los agentes de superficie típicos incluyen sales de sulfatos de alquilo, tales como lauril sulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecibencenosulfonato de calcio; productos de adición de óxido de alquifenolalquileo, tales como nonilfenol-etoxilato C<sub>18</sub>; productos de adición de alcohol-óxido de alquileo, tales como tridecil alcohol- C<sub>16</sub> etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftaleno-sulfonato, tales como dibutilnaftaleno-sulfonato de sodio; ésteres de dialquilo de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauril trimetilamonio; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; sales de ésteres de mono y dialquil fosfato; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; y ésteres de los aceites vegetales anteriores.

20  
25  
30  
35 Otros adyuvantes comúnmente utilizados en composiciones agrícolas incluyen agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y tampones, inhibidores de corrosión, colorantes, odorantes, agentes de extensión, adyuvantes de penetración, agentes adherentes, agentes dispersantes, agentes espesantes, depresores del punto de congelación, agentes antimicrobianos, y similares. Las composiciones también pueden contener otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores del crecimiento vegetal, fungicidas, insecticidas, y similares, y se pueden formular con fertilizantes líquidos o portadores de fertilizante, de partículas sólidas, tales como nitrato de amonio, urea y similares.

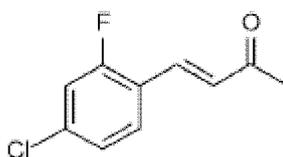
40 La concentración de los componentes activos en las composiciones herbicidas de esta invención es por lo general desde 0,001 hasta 98 por ciento en peso. A menudo se emplean concentraciones de 0,01 a 90 por ciento en peso. En composiciones diseñadas para ser empleadas como concentrados, el componente activo por lo general está presente en una concentración de 5 a 98 por ciento en peso, preferiblemente de 10 a 90 por ciento en peso. Tales composiciones se diluyen en forma típica con un portador inerte, tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas normalmente aplicadas a malas hierbas o el locus de malas hierbas por lo general contienen 0,0001 a 1 por ciento en peso de componente activo y preferiblemente contienen 0,001 a 0,05 por ciento en peso.

45 Las presentes composiciones se pueden aplicar a malas hierbas o su locus por el uso de rociadores, pulverizadores, y aplicadores de gránulos de suelo o aéreos convencionales, por medio de la adición al agua de riego, y por otros medios convencionales conocidos por aquéllos con experiencia en la técnica.

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

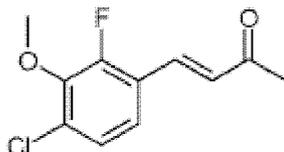
#### Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de (*E*)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-but-3-en-2-ona (1)



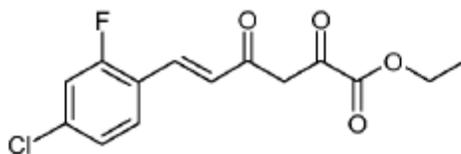
A una solución agitada mecánicamente de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (23,8 gramos (g), 0,15 moles (mol)) en acetona (100 mililitros (ml)) a temperatura ambiente se añadió durante 20 minutos (min) una solución de hidróxido de sodio (NaOH, 6,6 g, 0,165 mol) en agua (H<sub>2</sub>O, 400 ml). Después de agitar la mezcla de reacción hasta el día siguiente, se añadió diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente seguida por una destilación de Kugelrohr dio 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-buten-2-ona (**1**); 22,5 g, 76%) como un líquido incoloro, que se solidificó tras el reposo: bp 70 a 80 °C, 0,1 mmHg (13,33 pascales (Pa)); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 a 7,12 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClFO, 198,024; hallado 198,025.

10 (*E*)-4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-but-3-en-2-ona (**2**)



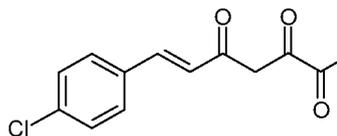
Por el uso del procedimiento del Ejemplo 1, 4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (200 g, 1,6 mol), NaOH (46,6 g, 1,6 mol) y acetona (1 L) se hicieron reaccionar para dar (*E*)-4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-buten-2-ona (**2**); 180 g, 74%, 93% puro por HPLC) como un líquido de color marrón pálido: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 a 7,7 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClFO<sub>2</sub>, 228,035; hallado, 228,036.

Ejemplo 2. Preparación de éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**3**)



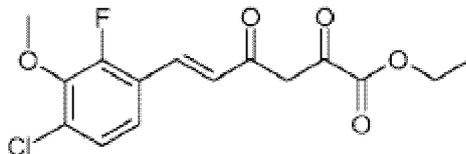
Gránulos de sodio (2,88 g, 0,125 mol) se añadieron lentamente a alcohol etílico absoluto (EtOH, 125 ml). Después de que el sodio había reaccionado, el disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió éter anhidro (200 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C, y una solución de (*E*)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-but-3-en-2-ona (**1**); 24,75 g, 0,125 mol) y oxalato de dietilo (21,9 g, 0,15 mol) en éter anhidro (25 ml) se añadió durante 30 min. Después de agitar durante 2 días (d) a temperatura ambiente, el sólido amarillo se filtró y se lavó con éter. Después de 1 hora (h) de secado a temperatura ambiente, el sólido se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y ácido sulfúrico 1 N (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), y el disolvente se eliminó para dar éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**3**); 32,3 g, 86%) como un sólido amarillo. Una pequeña muestra se recrystalizó en EtOH para dar cristales de color amarillo: mp 84 a 85 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,72 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 a 7,12 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClFO<sub>4</sub>, 298,041; hallado, 298,041.

30 Éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**4**)



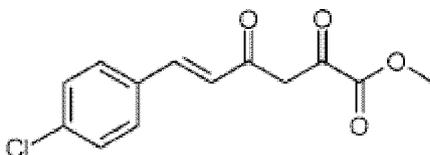
Por el uso del procedimiento del Ejemplo 2, los pélets de sodio (6,33 g, 0,275 mol), (*E*)-4-(4-clorofenil)-but-3-en-2-ona (45,16 g, 0,25 mol) y oxalato de dietilo (43,8 g, 0,30 mol) se hicieron reaccionar para dar éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**4**); 61,1 g, 87%) como cristales de color amarillo: mp 117 a 118 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,80 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,53 a 7,35 (m, 4H), 6,62 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>, 280,050; hallado, 280,050.

Éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-enoico-hex-5-2,4-dioxo (**5**)



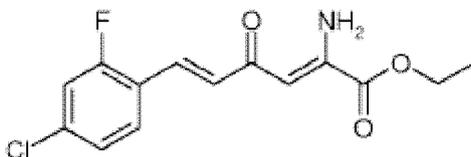
5 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 2, los pélets de sodio (5,52 g, 0,24 mol), (*E*)-4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-but-3-en-2-ona (**2**; 45,73 g, 0,20 mol) y oxalato de dietilo (36,54 g, 0,25 mol) se hicieron reaccionar para dar éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**5**; 61,1 g, 93%) como cristales de color amarillo: mp 67,5 a 69 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,71 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,27 a 7,18 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClFNO<sub>5</sub>, 328,051; hallado, 328,051.

Ejemplo 3. Preparación de éster metílico del ácido (*E*)-6-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**6**)



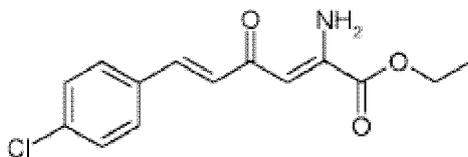
10 Una solución de éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**4**; 33,39 g, 0,12 mol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,5 ml) se agitó a reflujo durante 6 h en alcohol metílico (MeOH, 400 ml). Tras el enfriamiento y la concentración de disolvente, el éster metílico del ácido (*E*)-6-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**6**; 22,7 g, 71%) se recogió como cristales de color amarillo: mp 135 a 136 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,74 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,92 (s, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>4</sub>, 266,034; hallado, 266,034.

Ejemplo 4. Preparación de éster etílico del ácido (*2Z,5E*)-2-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**7**)



20 Una mezcla de éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**3**; 15,0 g, 0,05 mol) y acetato de amonio (7,7 g, 0,1 mol) en EtOH (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 100 ml). Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, se añadió gel de sílice (50 g) y se eliminó el disolvente. El residuo se lavó con 20% de acetato de etilo (EtOAc)/hexanos (300 ml) para dar después de la eliminación del disolvente éster etílico del ácido (*2Z,5E*)-2-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**7**; 6,1 g, 41%) como un sólido naranja claro: mp 102 a 103 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,4 (br s, 1H), 7,62 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 a 7,8 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,05 (br s, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClFNO<sub>3</sub>, 297,056; hallado, 297,056. El lavado adicional del gel de sílice con 40% de EtOAc/hexanos (400 ml) dio más éster etílico del ácido (*2Z,5E*)-2-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**7**; 8,8 g de 70% de pureza por espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H) para un total de 12,2 g (82%).

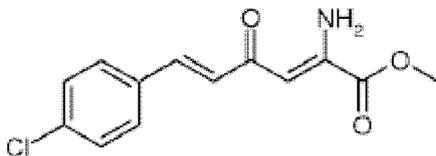
Éster etílico del ácido (*2Z,5E*)-2-amino-6-(4-clorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**8**)



35 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 4, éster etílico del ácido (*E*)-6-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**4**; 79,5 g, 0,284 mol) y acetato de amonio (43,78 g, 0,568 mol) se dejaron reaccionar en EtOH (795 ml) para proporcionar éster etílico del ácido (*2Z,5E*)-2-amino-6-(4-clorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**8**; 47 g, 86%) como un sólido

amarillo: mp 105 a 107 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,40 (br s, 1H), 7,52 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 7,50 a 7,47 (m, 2H), 7,38 a 7,32 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,37 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,39 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ , 279,067; hallado, 279,066.

Éster metílico del ácido (2Z,5E)-2-amino-6-(4-clorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**9**)

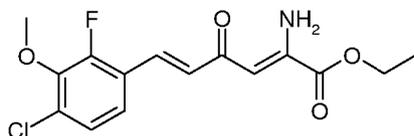


5

Por el uso del procedimiento del Ejemplo 4, éster metílico del ácido (E)-6-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**6**; 21,3 g, 0,008 mol) y acetato de amonio (12,33 g, 0,16 mol) se dejaron reaccionar en MeOH (150 ml) para proporcionar éster metílico del ácido (2Z,5E)-2-amino-6-(4-clorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**9**; 15,7 g, 74%) como un sólido amarillo: mp 112 a 113 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,37 (br s, 1H), 7,64 a 7,42 (m, 3H), 7,38 a 7,32 (m, 2H), 6,75 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,91 (s, 3H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ , 265,050; hallado, 265,050.

10

Éster etílico del ácido (2Z,5E)-2-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**10**)

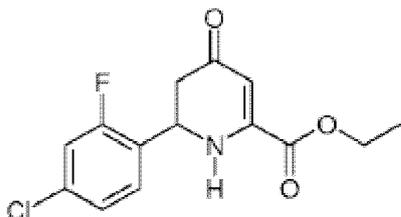


Por el uso del procedimiento del Ejemplo 4, éster etílico del ácido (E)-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-hex-5-enoico (**5**; 37,8 g, 0,115 mol) y acetato de amonio (15,4 g, 0,2 mol) se dejaron reaccionar en EtOH (200 ml) para dar éster etílico del ácido (2Z,5E)-2-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**10**; 38,5 g, 92%, 90% puro por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ ) como un sólido de color naranja oscuro. El tratamiento con gel de sílice (50 g) seguido por la elución con 40% EtOAc/hexanos (400 ml) dio un sólido amarillo (25,3 g, 67%): mp 103 a 104 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,44 (br s, 1H), 7,63 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,6, 7,0$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J = 8,6, 1,6$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,04 (br s, 1H), 4,37 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,98 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 1,40 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_4$ , 327,067; hallado, 327,068.

15

20

Ejemplo 5. Preparación de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico (**11**)



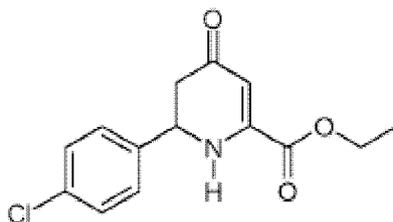
Una solución de éster etílico del ácido (2Z,5E)-2-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**7**; 5,26 g, 0,0177 mol) en 1,4-dioxano anhidro (100 ml) se calentó a 185 °C en un reactor Parr de 200 ml bajo una presión positiva de nitrógeno ( $\text{N}_2$ ). Después de 9 h, el reactor se enfrió, y el disolvente se eliminó a presión reducida dejando un aceite naranja oscuro (5,85 g). Por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  del material era 75% de la deseada éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico (**11**), junto con 25% no ciclado **7**. La purificación sobre alúmina básica por medio de la elución con EtOAc al 40%/hexanos dio un sólido blanquecino (1,4 g, 26%): mp 107 a 109 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,22 a 7,6 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,09 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,69 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_3$ , 297,057; hallado, 297,057.

30

35

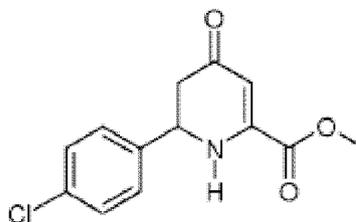
Por el uso del procedimiento del Ejemplo 5, éster etílico del ácido (2Z,5E)-2-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**7**; 88 g, 0,296 mol) en 1,4-dioxano (880 ml) en un reactor Parr de 2 litros dio, después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice por medio de la elución con EtOAc al 40%/hexanos, éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico (**11**; 43 g, 49%, 96% puro por HPLC) como un sólido de color tostado.

Éster etílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**12**)



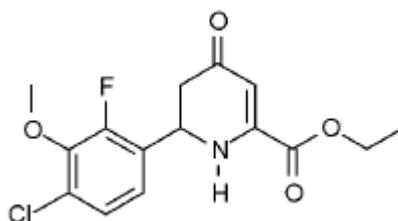
5 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 5, éster etílico del ácido (2*Z*,5*E*)-2-amino-6-(4-clorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**8**; 47 g, 0,168 mol) en 1,4 dioxano (470 ml) en un reactor Parr de 2 litros dio, después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice por medio de la elución con EtOAc al 40%/hexanos, éster etílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**12**; 25 g, 49%, 99% de pureza por HPLC) en forma de un sólido blanco: mp 93 a 94 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (q, *J* = 8,6 Hz, 4H), 5,82 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,74 (dd, *J* = 14,2, 5,0 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,68 (dd, *J* = 16,3, 14,2 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 16,4, 5,0 Hz, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>, 279,067; hallado, 279,066.

10 Éster metílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**13**)



15 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 5, éster metílico del ácido (2*Z*,5*E*)-2-amino-6-(4-clorofenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**9**; 6,64 g, 0,025 mol) en 1,4 dioxano (100 ml) en un reactor Parr de 200 ml dio, después de la trituración con éter/pentano, éster metílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**13**; 6,12 g, 91%, 98% puro por medio de GC) en forma de un sólido blanco: mp 113 a 114 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (q, *J* = 8,6 Hz, 4H), 5,82 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,74 (dd, *J* = 14,2, 5,0 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 14,2, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,68 (dd, *J* = 16,3, 14,2 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 16,4, 5,0 Hz, 1H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>, 265,050; hallado, 265,051.

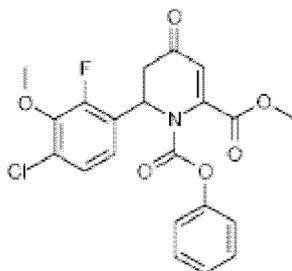
Éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**14**)



20 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 5, éster etílico del ácido (2*Z*,5*E*)-2-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-hexa-2,5-dienoico (**10**; 6,55 g, 0,02 mol) en 1,4-dioxano (100 ml) en un reactor Parr de 200 ml dio, después de la trituración con éter/pentano, éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico (**14**; 5,9 g, 90%, 98% puro por medio de GC) en forma de un sólido blanco: mp 116 a 118 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,21 a 5,8 (m, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,87-2,73 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClFNO<sub>4</sub>, 327,067; hallado, 327,067.

25

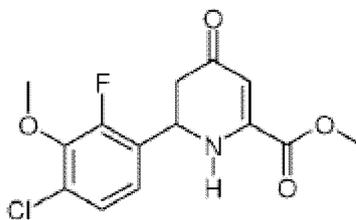
Ejemplo 6. Preparación de ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-5,6-dihidro-4*H*-piridina-1,2-dicarboxílico 2-metil éster de 1-fenil éster (**15**)



5 2-cloro-6-fluoroanisol (24,5 g, 0,153 mol) se disolvió en THF anhidro (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se añadió *n*-BuLi (67 ml de una solución 2,5 M en hexano, 0,168 mol) gota a gota durante 30 min. Durante la adición, la reacción se calentó hasta  $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se enfrió a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ZnCl<sub>2</sub> anhidro (25 g, 0,183 mol) se añadió a la mezcla de reacción por medio de la adición primero como un sólido y después por adición de una solución en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 h hasta que casi todo el sólido ZnCl<sub>2</sub> se había disuelto. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó por medio de una purga de nitrógeno. El residuo se volvió a disolver en THF para formar una solución madre.

15 Metil-4 metoxipicolinato (11,92 g, 0,0713 mol) se disolvió en THF anhidro (300 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió fenil-cloroformato limpio (10,5 ml, 0,0837 mol). Después de 45 min, la solución madre de cloruro de (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)zinc (II) (1,19 M en THF, 76,0 ml, 0,0904 mol) se añadió gota a gota durante 1 h. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días (d) y después se inactivó por medio de la adición de un cloruro de amonio acuoso (NH<sub>4</sub>Cl) solución saturada (200 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y después con salmuera. La solución se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta un líquido de color amarillo claro que se disolvió en THF (250 ml) y 1 M HCl (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 d y después se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se extrajo con éter. Los extractos de éter se lavaron con H<sub>2</sub>O seguido por salmuera, después se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron hasta un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano-EtOAc) para dar un aceite amarillo. El aceite se cristalizó a partir de MeOH para dar éster 2-metilico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-5,6-dihidro-4*H*-piridina-1,2-dicarboxílico 1-fenil éster (**15**; 17,67 g, 57%) como un sólido blanco: mp 112 a 114  $^{\circ}\text{C}$ ; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H6), 5,90 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, H3), 3,97 (d, *J*<sub>F-H</sub> = 0,9 Hz, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3,30 (dd, *J* = 6,6, 17,4 Hz, 1H, H5a), 3,05 (d, *J* = 18 Hz, 1H, H5b); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191,7 (C4), 163,8 (CO<sub>2</sub>Me), 153,9 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 250 Hz, C2'), 151,0, 150,3, 145,0, 144,8, 129,6 (meta Ph), 128,8 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 3 Hz, C4'), 126,5 (para Ph), 125,2 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 3 Hz, C5'), 124,5 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 12 Hz, C1'), 121,0 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 4 Hz, C6'), 120,9 (orto Ph), 114,5 (C3), 61,6 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 5 Hz, OMe), 53,8, 53,4, 41,6; Anal. calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFNO<sub>6</sub>: C, 58,14; H, 3,95; N, 3,23. Hallado: C, 57,82; H, 3,90; N, 3,18.

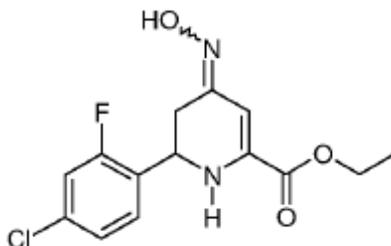
Ejemplo 7. Preparación de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**16**)



35 Éster 2-metilico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-5,6-dihidro-4*H*-piridina-1,2-dicarboxílico de 1-fenil éster (**15**; 7,213 g, 0,0166 mol) se suspendió en MeOH (80 ml). La suspensión se enfrió en un baño de hielo, y se añadió metóxido de sodio sólido (NaOMe; 1,08 g, 0,02 mol). Después de 1 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (80 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml) y después se enfrió en hielo. El precipitado se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O seguido por MeOH frío y se secó al aire para dar éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**16**; 4,93 g, 94%) como un polvo blanco: mp 164,9 a 166,2  $^{\circ}\text{C}$ ; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (dd, *J*<sub>F-H</sub> = 1,8 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 8,7 Hz, 1H, aromático), 7,10 (dd, *J*<sub>F-H</sub> = 6,9 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 8,7 Hz, 1H, aromático), 5,84 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H3), 5,68 (br s, 1H, NH), 5,10 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H, H6), 3,98 (d, *J*<sub>F-H</sub> = 1,5 Hz, 3H, OMe), 3,91 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 2,71 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H5); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193,0 (C4), 163,6 (CO<sub>2</sub>Me), 153,8 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 251 Hz, C2'), 147,9 (C2), 144,6 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 13 Hz, C3'), 128,6 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 3 Hz, C1'/C4'), 126,8

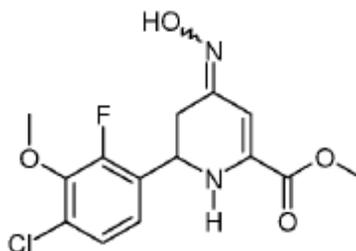
(d,  $J_{F-C} = 11$  Hz, C1'/C4'), 125,5 (d,  $J_{F-C} = 3$  Hz, C5'), 121,5 (d,  $J_{F-C} = 4$  Hz, C6'), 102,0 (C3), 61,6 (d,  $J_{F-C} = 5$  Hz, OMe), 53,4, 50,8, 42,0; HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $C_{14}H_{13}ClFNO_4$ , 313,0512; hallado, 313,0511; Anal. calculado para  $C_{14}H_{13}ClFNO_4$ : C, 53,60; H, 4,18; N, 4,46. Hallado: C, 53,30; H, 4,14; N, 4,35.

5 Ejemplo 8. Preparación de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**17**)



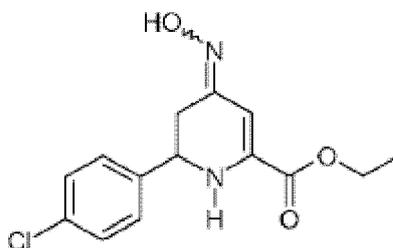
10 Una mezcla de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**11**, 41 g, 0,138 mol), clorhidrato de hidroxilamina (38,3 g, 0,552 mol) y piridina (82 ml) en EtOH (400 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. El residuo se trituró con  $H_2O$  enfriada con hielo para dar una mezcla 3: 2 de isómeros *syn* y *anti* de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**17**; 24 g, 56%, 98% puro por HPLC) como un sólido de color tostado: mp 124 a 126 °C; RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) isómero principal  $\delta$  9,3 (br s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,76 (br s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,42 a 4,13 (m, 2H), 2,69 (dd,  $J = 14,9, 4,9$  Hz, 1H), 2,62 a 2,45 (m, 1H), 1,30 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) isómero menor  $\delta$  9,3 (br s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,12 (br s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,64 (dd,  $J = 8,4, 5,1$  Hz, 1H), 4,42 a 4,13 (m, 2H), 2,91 (dd,  $J = 16,5, 4,9$  Hz, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,27 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $C_{14}H_{14}ClFN_2O_3$ , 312,068; hallado, 312,067.

Éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**18**)



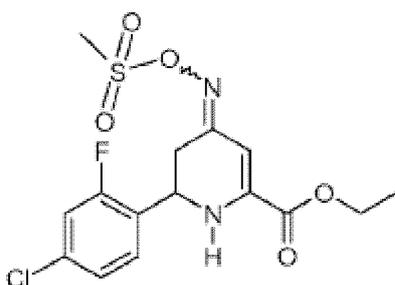
20 Éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**16**, 5,19 g, 16,5 mmol) se suspendió en metanol (160 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,35 g, 48,3 mmol), seguido por piridina (10,0 ml, 123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 120 min. El metanol se evaporó bajo vacío. Se añadió  $H_2O$  (200 ml) y el residuo se extrajo en éter (4 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron a vacío para dar éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**18**; 4,54 g, 80%) como un sólido blanco: mp 136 a 138 °C. Una mezcla 1: 1 de *syn* y *anti* isómeros se observó por espectroscopía de RMN y HPLC. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  8,34 (ancho, 1H, NOH), 8,25 (br, 1H, NOH), 7,00 (s, 1H, H3), 6,71 (dd,  $J_{F-H} = 1,5$  Hz,  $J_{H-H} = 9$  Hz, 1H, aromático), 6,69 (dd,  $J_{F-H} = 1,8$  Hz,  $J_{H-H} = 9$  Hz, 1H, aromático), 6,57 (dd,  $J_{F-H} = J_{H-H} = 7,5$  Hz, 1H, aromático), 6,53 (s, 1H, H3), 6,50 (dd,  $J_{F-H} = J_{H-H} = 7,5$  Hz, 1H, aromático), 4,72 (s, 1H, NH), 4,52 (s, 1H, NH), 4,38 (dd,  $J_{H-H} = 3,6, 10,2$  Hz, 1H, H6, isómero A), 4,23 (dd,  $J_{H-H} = 3,9, 11,4$  Hz, 1H, H6, isómero B), 3,53 (s, 6H,  $CO_2Me$ ), 3,24 (s, 3H, OMe), 3,23 (s, 3H, OMe), 3,30 (dd,  $J_{H-H} = 4,2, 16,8$  Hz, 1H, H5, isómero B), 2,63 (dd,  $J_{H-H} = 4,2, 15,3$  Hz, 1H, H5, isómero A), 2,44 (dd,  $J_{H-H} = 10,5, 15,3$  Hz, 1H, H5, isómero A), 2,33 (dd,  $J_{H-H} = 11,1, 16,8$  Hz, 1H, H5, isómero B);  $^{13}C\{^1H\}$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  164,2 ( $CO_2Me$ ), 163,9 ( $CO_2Me$ ), 153,7 (d,  $J_{F-C} = 250$  Hz, C2'), 153,6 (d,  $J_{F-C} = 251$  Hz, C2'), 152,6 (C4), 149,6 (C4), 144,3 (d,  $J_{F-C} = 3$  Hz, C3'), 144,1 (d,  $J_{F-C} = 3$  Hz, C3'), 139,2, 138,3, 128,6 (d,  $J_{F-C} = 12$  Hz), 127,9 (d,  $J_{F-C} = 11$  Hz), 127,8 (d,  $J_{F-C} = 3$  Hz), 127,7 (d,  $J_{F-C} = 3$  Hz), 125,3, 121,7, 101,7 (C3), 92,6 (C3), 61,42, 61,38, 52,7, 52,6, 49,3, 48,3, 33,6 (C5), 28,7 (C5). HRMS-ESI ( $m/z$ ) calculado para  $C_{14}H_{14}ClFN_2O_4$ , 328,0621; hallado, 328,0620. Anal. calculado para  $C_{14}H_{14}ClFN_2O_4$ : C, 51,15; H, 4,29; N, 8,52. Hallado: C, 51,31; H, 4,34; N, 8,40.

Ejemplo 9. Preparación de éster etílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**19**)



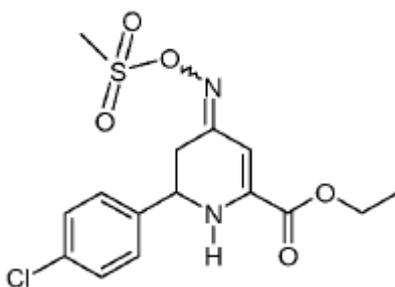
5 Una mezcla de éster etílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**12**; 5,6 g, 0,02 mol) e hidroxilamina acuosa al 50% (3 ml, 0,045 mol) en tolueno (100 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente el residuo se añadió a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y el disolvente se eliminó para dar un sólido naranja (5,8 g). La trituración con éter/pentano dio una mezcla 3: 2 de isómeros *syn* y *anti* de éster etílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**19**; 4,85 g, 85%) en forma de un sólido blanco: mp 159 a 160 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) isómero principal δ 9,3 (br, 1H), 7,35 a 7,25 (m, 4H), 6,19 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,36 a 4,25 (m, 3H), 3,35 a 3,23 (m, 1H), 2,35 (dd, *J* = 16,8, 12,8 Hz, 1H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) isómero menor δ 9,3 (br s, 1H), 7,35 a 7,25 (m, 4H), 6,57 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,57 a 4,38 (m, 1H), 4,36 a 4,25 (m, 2H), 2,72 a 2,54 (m, 2H), 1,34 a 1,31 (m, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 294,077; hallado, 294,077.

15 Ejemplo 10. Preparación de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**20**)



20 A una solución agitada magnéticamente de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**17**; 22,0 g, 0,0705 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (220 ml) se añadió trietilamina (19,6 ml, 0,141 mol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y cloruro de metanosulfonilo (8,8 ml, 0,113 mol) se añadió gota a gota durante 30 min. Después de calentar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se lavó con soluciones acuosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente seguida por trituración con éter/pentano dio una mezcla 8:1 de isómeros de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfonil-oximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**20**; 10,5 g, 39%, 95% puro por medio de RMN de <sup>1</sup>H) en forma de un sólido blanco: mp 114 a 116 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) isómero principal δ 7,36 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,93 (dd, *J* = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,92 a 2,68 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 390,0447; hallado, 390,0444.

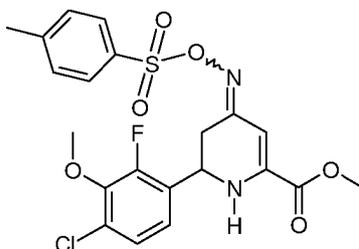
Éster metílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**21**)



30 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 10, éster etílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**19**; 13,0 g, 0,0442 mol), cloruro de metanosulfonilo (5,5 ml, 0,0707 mol) y trietilamina (12,3 ml,

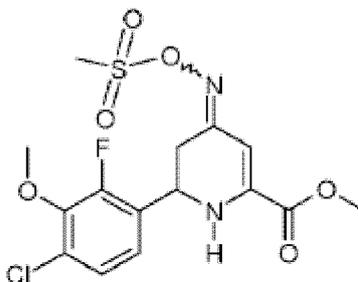
0,0884 mol) dio una mezcla 8:1 de isómeros de éster etílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**21**; 10,5 g, 86%, 97% de pureza por HPLC) en forma de un sólido blanco: mp 113 a 115 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) isómero principal δ 7,45 a 7,29 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,56 (dd, *J* = 11,7, 5,3 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,82 a 2,67 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 372,055; hallado, 372,055.

Ejemplo 11. Preparación de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-*p*-toluenosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**22**)



A una solución agitada magnéticamente de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**18**; 0,657 g, 0,002 mol) en piridina (5 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,572 g, 0,003 mol) durante 5 min. Después de dejar que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 2 d, se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), se lavó con soluciones acuosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente dio un aceite viscoso de color naranja (1,12 g). La trituración con éter/pentano dio una mezcla 4:1 de isómeros de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-*p*-toluenosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**22**; 0,818 g, 85%) en forma de un sólido blanco: mp 147 a 148 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,84 (dd, *J* = 10,6, 4,5 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,71 (ddd, *J* = 26,3, 15,5, 7,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFNO<sub>6</sub>S, 482,0709; hallado, 482,0701.

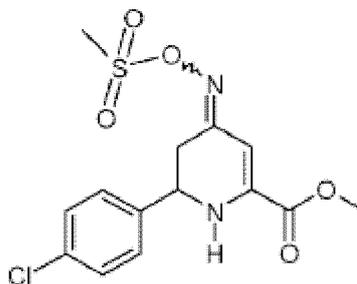
Ejemplo 12. Preparación de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**23**)



Paso A: A una solución agitada magnéticamente de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**16**; 4,70 g, 0,015 mol) en MeOH (100 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,08 g, 0,03 mol), seguido por piridina (8 ml). Tras someter a reflujo la mezcla durante 1 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con soluciones acuosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl. Después del secado (MgSO<sub>4</sub>), la eliminación del disolvente dio una mezcla 1:1 de isómeros de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metoxifenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**18**; 4,95 g, 100% de rendimiento bruto) como un sólido amarillo.

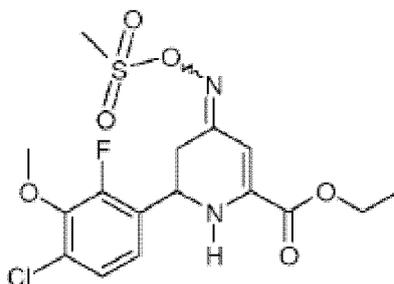
Paso B: A una solución agitada magnéticamente de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**18**; 4,95 g, 0,015 mol) en piridina (30 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,43 g, 0,03 mol) durante 5 min. Después de dejar que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 2 d, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se lavó con soluciones acuosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente dio un sólido pegajoso de color naranja claro (5,5 g). La trituración con éter/pentano dio una mezcla 8:1 de isómeros de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**23**; 4,14 g, 68%) como un sólido blanco: mp 134 a 135 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) isómero principal δ 7,20 (dd, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 6,4 (s, 1H), 5,59 (br s, 1H), 4,93 (dd, *J* = 10,8, 4,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,81 (m, 2H); HRMS-ESI (*m/z*): Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClFNO<sub>6</sub>S, 406,040; hallado, 406,040.

Éster metílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**24**)



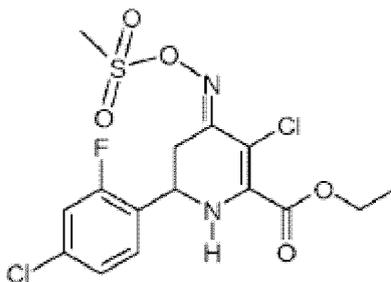
5 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 12, éster metílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**13**; 6,64 g, 0,025 mol), clorhidrato de hidroxilamina (3,47 g, 0,05 mol) y piridina (10 ml) dio un aceite naranja (9,1 g) después del tratamiento. Este material se volvió a disolver en piridina (40 ml) y se trató con cloruro de metanosulfonilo (5,72 g, 0,05 mol) para proporcionar una mezcla 4:1 de isómeros de éster metílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**24**; 3,5 g, 39%, 95% puro por medio de RMN de  $^1\text{H}$ ) en forma de un sólido blanco: mp 62 a 64 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) isómero principal  $\delta$  7,42 a 7,28 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,57 (dd,  $J = 11,6, 5,1$  Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,93 a 2,65 (m, 2H); isómero menor  $\delta$  7,45 a 7,28 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,41 (dd,  $J = 13,4, 4,3$  Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,30 (dd,  $J = 17,2, 4,3$  Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,56 (dd,  $J = 17,1, 13,5$  Hz, 1H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ , 358,0384; hallado, 358,0385.

Éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**25**)



15 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 12, éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**14**; 3,93 g, 0,012 mol), clorhidrato de hidroxilamina (2,08 g, 0,03 mol) y piridina (8 ml) dieron un sólido naranja pegajoso (5,1 g) después del tratamiento. Este material se volvió a disolver en piridina (30 ml) y se trató con cloruro de metanosulfonilo (2,75 g, 0,024 mol) para dar una mezcla 4:1 de isómeros de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**25**; 2,6 g, 52%, 95% puro por medio de RMN de  $^1\text{H}$ ) como un sólido blanco: mp 130 a 132 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20 (dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,10 a 7,5 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,93 (dd,  $J = 11,1, 4,4$  Hz, 1H), 4,45 a 4,34 (m, 2H), 3,98 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,95-2,74 (m, 2H), 1,40 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_6\text{S}$ , 420,056; hallado, 420,056.

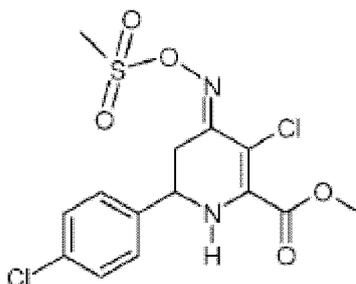
25 Ejemplo 13. Preparación de éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**26**)



A una solución agitada magnéticamente de éster etílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**20**; 2,74 g, 0,007 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) enfriado

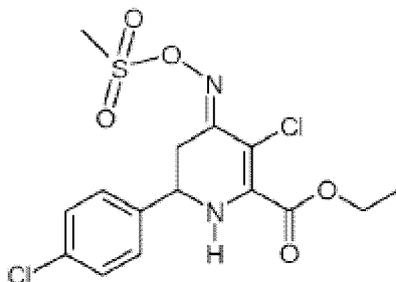
con un baño de hielo se añadió una solución de cloruro de sulfurilo ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , 0,94 g, 0,007 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 5 min. Después de dejar que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Después de lavar la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de NaCl y secarse ( $\text{MgSO}_4$ ), la eliminación del disolvente dio éster etílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**26**; 2,91 g, 98%, 95% puro por medio de RMN de  $^1\text{H}$ ) como un sólido esponjoso de color amarillo claro: mp 63-64 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 8,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J = 10,1, 2,0$  Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,78 (dd,  $J = 12,6, 4,5$  Hz, 1H), 4,41 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,39 (dd,  $J = 16,9, 4,4$  Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91 a 2,76 (m, 1H), 1,40 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ , 425,240; hallado, 425,240.

- 10 Éster etílico del ácido 3-cloro-6-(4-clorofenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**27**)



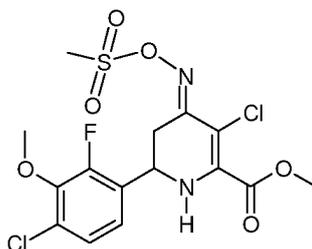
- 15 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 13, éster metílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**24**; 2,78 g, 0,008 mol) y  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (1,08 g, 0,005 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) dio éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-clorofenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-3-cloro-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**27**; 3,20 g, 99%, 95% puro por medio de RMN de  $^1\text{H}$ ) como un sólido esponjoso de color amarillo claro: mp 60 a 62 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 a 7,29 (m, 4H), 5,33 (s, 1H), 4,44 (dd,  $J = 13,8, 4,1$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,40 (ddd,  $J = 16,9, 4,2, 1,8$  Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,88 a 2,57 (m, 1H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ , 391,9995; hallado, 391,9997.

- 20 Éster etílico del ácido 3-cloro-6-(4-clorofenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**28**)



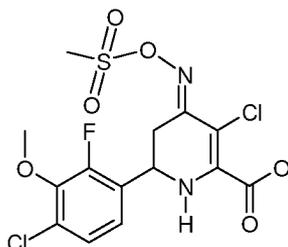
- 25 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 13, éster etílico del ácido 6-(4-clorofenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**21**; 5,97 g, 0,016 mol) y  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (2,16 g, 0,016 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) dieron éster etílico del ácido 3-cloro-6-(4-clorofenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**28**; 6,43 g, 99%, 92% puro por medio de RMN de  $^1\text{H}$ ) como un sólido esponjoso de color amarillo claro: 57 a 59 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 4,44 (dd,  $J = 13,0, 3,2$  Hz, 1H), 4,39 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,39 (ddd,  $J = 16,9, 4,2, 1,8$  Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,65 (dd,  $J = 16,9, 13,9$  Hz, 1H), 1,40 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); HRMS-ESI ( $m/z$ ): calculado para  $\text{C}_{125}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ , 406,015; hallado, 406,016.

- 30 Éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**29**)



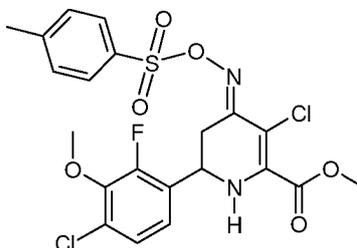
Por el uso del procedimiento del Ejemplo 13, éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**23**; 2,04 g, 0,005 mol) y SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,68 g, 0,005 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) dieron éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**29**; 2,18 g, 99%, 95% puro por medio de RMN de <sup>1</sup>H) como un sólido esponjoso de color amarillo claro: mp 64 a 66 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (dd, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,78 (dd, *J* = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,42 (dd, *J* = 16,7, 4,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,77 (dd, *J* = 16,9, 12,8 Hz, 1H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 441,001; hallado, 441,002.

10 Éster etílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**30**)



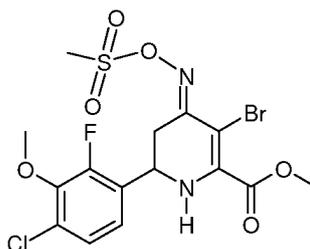
15 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 13, éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**25**; 2,11 g, 0,005 mol) y SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,68 g, 0,005 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) dio éster etílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**30**; 2,21 g, 97%, 95% puro por medio de RMN de <sup>1</sup>H) como un sólido esponjoso de color amarillo claro: mp 60 a 62 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 6,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,78 (dd, *J* = 12,8, 4,5 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 3,41 (dd, *J* = 16,9, 4,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,76 (dd, *J* = 11,7, 5,2 Hz, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>6</sub>S, 454,016; hallado, 454,017.

20 Éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-*p*-toluenosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**31**)



25 Por el uso del procedimiento del Ejemplo 13, éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-*p*-toluenosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**22**; 0,628 g, 0,0013 mol) y SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,175 g, 0,0013 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) dio éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-*p*-toluenosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**31**; 0,616 g, 98%, 95 % puro por medio de RMN de <sup>1</sup>H) como un sólido esponjoso de color amarillo claro: mp 62 a 64 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,70 (dd, *J* = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,33 (ddd, *J* = 16,8, 4,4, 1,6 Hz, 1H), 2,88 a 2,64 (m, 1H), 2,45 (s, 3H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 516,0322; hallado, 516,0319.

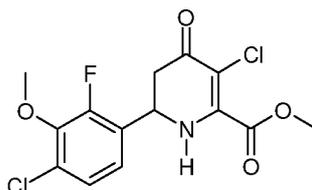
30 Ejemplo 14. Preparación de éster metílico del ácido 3-bromo-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**32**)



35 N-bromosuccinimida (0,512 g, 2,88 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido (6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E,Z*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**23**; 1,17 g, 2,88 mmol) en

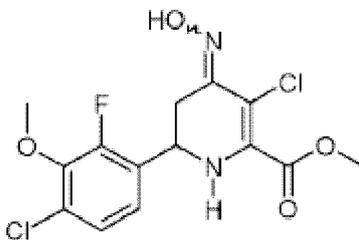
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó y se secó a través de un separador de fases SPE Biotage. El disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un aceite marrón (1,4 g). La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%/10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/50% de pentano) proporcionó éster metílico del ácido 3-bromo-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-metanosulfoniloximino]-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**32**; 1,17 g, 84%) como un cristal amarillo: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 4H), 3,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,43 (dd, *J* = 16,8, 2,8 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,79 (dd, *J* = 16,8, 12,7 Hz, 1H); HRMS-ESI (*m/z*): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S, 485,9663; hallado, 485,9663.

10 Ejemplo 15. Preparación de éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**33**)



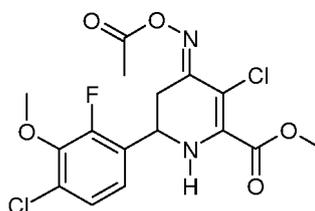
15 Éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**16**; 483 mg, 1,54 mmol) se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (209 mg, 1,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Después de 30 min, la solución de reacción se inactivó con solución al 10% de bisulfito de sodio acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>). La solución se evaporó hasta un aceite amarillo que se cristalizó a partir de metanol frío para dar éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**33**; 20 0,437 g, 81%) como un sólido amarillo claro: mp 127 a 129 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (dd, *J*<sub>F-H</sub> = 1,5 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 8,1 Hz, 1H, aromático), 7,10 (dd, *J*<sub>F-H</sub> = 6,9 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 8,1 Hz, 1H, aromático), 5,82 (br s, 1H, NH), 5,10 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H, H6), 3,98 (d, *J*<sub>F-H</sub> = 1,5 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,88 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H5); ESIMS *m/z* 347,9 ([M + H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 16. Preparación de éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**34**)



25 Éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-cloro-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**33**; 1,612 g, 4,63 mmol) se suspendió en MeOH (20 ml). Clorhidrato de hidroxilamina (966 mg, 13,9 mmol) seguido por piridina (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después durante 4 horas a 40 °C. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se añadió H<sub>2</sub>O (100 ml), y el sólido resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O seguido por MeOH para dar éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**34**; 1,353 g, 81%) como un polvo blanco: mp 174 a 176 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,23 (s, 1H, NOH), 7,35 (dd, *J*<sub>F-H</sub> = 1,5 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 8,7 Hz, 1H, aromático), 7,17 (dd, *J*<sub>F-H</sub> = *J*<sub>H-H</sub> = 8,7 Hz, 1H, aromático), 6,93 (s, 1H, NH), 4,69 (m, 1H, H6), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,03 (dd, *J* = 4,5, 16 Hz, 1H, H5a), 2,74 (dd, *J* = 9,0, 16 Hz, 1H, H5b); Anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 46,30; H, 3,61; N, 7,71. Hallado: C, 46,77; H, 3,64; N, 7,42.

30 Ejemplo 17. Preparación de éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(*E*)-acetoxioximino]-3-cloro-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**35**)



5 Éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-cloro-4-hidroxiimino-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**34**, 756 mg, 2,08 mmol) se suspendió en ácido acético glacial (10 ml). Se añadió anhídrido acético (241 mg, 2,36 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La solución se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar éster metílico de ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(E)-acetoxioximino]-3-cloro-1,4,5,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico (**35**; 842 mg, 99%) como un sólido naranja claro: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (dd, J<sub>F-H</sub> = 1,5 Hz, J<sub>H-H</sub> = 8,4 Hz, 1H, aromático), 7,11 (dd, J<sub>F-H</sub> = 6,9 Hz, J<sub>H-H</sub> = 8,4 Hz, 1H, aromático), 5,24 (s, 1H, NH), 4,76 (dd, J = 4,2, 12,3 Hz, 1H, H5a), 3,98 (d, J<sub>F-H</sub> = 1,5 Hz, 3H, OMe), 3,94 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3,40 (ddd, J<sub>F-H</sub> = 1,8 Hz, J<sub>H-H</sub> = 4,2, 16,5 Hz, 1H, H6), 2,72 (dd, J = 12,3, 16,5 Hz, 1H, H5b), 2,23 (s, 3H, Noac). HRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 404.034. Hallado: 404.034.

## Ejemplo 18. Preparación de Composiciones Herbicidas

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

## CONCENTRADOS EMULSIONABLES

Formulación A	% EN PESO
Compuesto <b>26</b>	26,2
Poliglicol 26-3	5,2
Emulsionante no iónico (di-sec-butil)-fenil-poli(oxipropileno) polímero de bloque con (oxietileno). El contenido de polioxietileno es de 12 moles.	
Witconate P12-20 (Emulsionante aniónico-dodecilbenceno de sulfonato de calcio-60% en peso activo)	5,2
Aromatic 100 (disolvente aromático de rango Xileno)	63,4
Formulación B	% EN PESO
Compuesto <b>28</b>	3,5
11N Sunspray (aceite de parafina)	40,0
Poliglicol 26-3	19,0
Ácido oleico	1,0
Disolvente aromático de rango xileno	36,5
Formulación C	% EN PESO
Compuesto <b>31</b>	13,2
Stepon C-65	25,7
Ethomeen T/25	7,7
Ethomeen T/15	18,0
Gama xileno disolvente aromático	35,4
Formulación D	% EN PESO
Compuesto <b>30</b>	30,0

## ES 2 524 155 T3

Agrimer A1-10LC (emulsionante)	3,0
N-metil-2-pirrolidona	67,0
Formulación E	% EN PESO
Compuesto <b>30</b>	10,0
Agrimul 70-A (dispersante)	2,0
Amsul DMAP 60 (espesante)	2,0
Emulsogen M (emulsionante)	8,0
Attigel 50 (auxiliar de suspensión)	2,0
Aceite de cultivo	76,0

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

### POLVOS HUMECTABLES

Formulación F	% EN PESO
Compuesto <b>27</b>	26,0
Poliglicol 26-3	2,0
Polyfon H	4,0
Zeosyl 100 (SiO <sub>2</sub> hidratado precipitado)	17,0
Arcilla Barden + inertes	51,0
Formulación G	% EN PESO
Compuesto <b>29</b>	62,4
Polyfon H (sal de sodio del sulfonato de lignina)	6,0
Sellogen HR (naftaleno sulfonato de sodio)	4,0
Zeosyl 100	27,6
Formulación H	% EN PESO
Compuesto <b>31</b>	1,4
Kunigel V1 (portadora)	30,0
Stepanol ME Dry (húmedo)	2,0
Tosnanon GR 31A (aglutinante)	2,0
Arcilla Caolín NK-300 (relleno)	64,6

5

El componente activo se aplica a los portadores correspondientes y después éstos se mezclan y se plantan para producir polvos humectables de excelente humectabilidad y poder de suspensión. Por medio de la dilución de estos polvos humectables con agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar las malas hierbas.

GRANULADOS DISPERSABLES EN AGUA

Formulación I	% EN PESO
Compuesto <b>26</b>	26,0
Sellogen HR	4,0
Polyfon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Arcilla de Caolinita	48,0

- 5 El componente activo se añade a la sílice hidratada, que luego se mezcla con los otros componentes y se muele hasta formar un polvo. El polvo se aglomera con agua y se tamiza para proporcionar gránulos en el intervalo de -10 hasta +60 mesh. Por medio de la dispersión de estos gránulos en agua es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar las malas hierbas.

GRÁNULOS

Formulación J	% EN PESO
Compuesto <b>29</b>	5,0
Celetom MP-88	95,0

- 10 El componente activo se aplica en un disolvente polar tal como *N*-metil pirrolidinona, ciclohexanona, *gamma*-butirolactona, etc., al portador Celetom MP 88 o a otros portadores adecuados. Los gránulos resultantes se pueden aplicar a mano, aplicador de gránulos, avión, etc. con el fin de controlar las malas hierbas.

Formulación K	% EN PESO
Compuesto <b>27</b>	1,0
Polyfon H	8,0
BA Nokal 77	2,0
Estearato de Zinc	2,0
Arcilla Barden	87,0

- 15 Todos los materiales se mezclan y se muelen hasta formar un polvo, luego se añade agua y la mezcla de arcilla se agita hasta que se forme una pasta. La mezcla se extrusa a través de una boquilla para proporcionar gránulos de tamaño apropiado.

El componente activo se disuelve en una cantidad apropiada de agua y la monoetanolamina adicional se añade como un tampón. Se puede añadir un tensioactivo soluble en agua. Se pueden incorporar otras ayudas para mejorar las propiedades de formulación físicas, químicas y/o.

Ejemplo 19 Evaluación de la Actividad Herbicida

- 20 Prueba Post-emergente I: Se obtuvieron semillas de malas hierbas de proveedores comerciales y se plantaron en macetas redondas de 5" que contenían una mezcla de medios sin suelo (Metro-Mix 360®, Sun Gro Horticulture Canada CM Ltd. de Vancouver, British Columbia) de 8 a 12 días antes de la aplicación y se cultivaron en un invernadero equipado con fuentes de luz adicionales para proporcionar un fotoperíodo de 16 horas de 24 a 29 °C. Todas las macetas fueron irrigadas en la superficie.

5 Los compuestos se disolvieron en una mezcla 97:3 v/v (volumen por volumen) de acetona y dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyeron a la concentración apropiada en una solución de aplicación final que contenía agua, acetona, alcohol isopropílico, DMSO y Agri-dex (concentrado de aceite de cultivo) en una relación 59:23:15:1,0:1,5 v/v y 0,02% p/v (peso por volumen) de Triton X155 para obtener la solución de pulverización que contiene la tasa de aplicación más alta. La tasa de aplicación alta se diluyó en serie con la solución de aplicación anterior para proporcionar el suministro del compuesto a tasas de 1/2X, 1/4X y 1/8X de la tasa más alta (equivalente a 4,0, 2,0, 1,0, y 0,5 kg/ha, respectivamente).

10 El compuesto formulado (2,7 ml) se aplicó por el uso de un pulverizador de aire comprimido DeVilbiss® a 2 a 4 libras por pulgada cuadrada (psi) (0,29 hasta 0,58 kilopascales (kPa)). Después del tratamiento, las macetas se dejaron secar antes de ser devueltas al invernadero por la duración del experimento y con subirrigación según fuera necesario. Todas las macetas se fertilizaron una vez por semana por subirrigación con abono Peters Peat-Lite Special (20-10-20).

15 Las calificaciones de fitotoxicidad se obtuvieron 10 días después del tratamiento. Todas las evaluaciones se hicieron en una escala de 0 a 100, en donde 0 representa ausencia de actividad y 100 representa muerte completa de la planta. Algunos de los compuestos ensayados, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas ensayadas, y los resultados se presentan en las Tablas 1.

Tabla 1. Prueba Post-emergente I - Control de Malezas

	Tasa g ja/ha	AMARE	HELAN	IPOHE	AVEFA	SETFA
<b>26</b>	3760	NT	100	100	95	100
<b>27</b>	3960	100	95	85	75	90
<b>29</b>	4000	100	90	95	30	90
<b>30</b>	3400	100	90	95	30	85
<b>31</b>	4000	NT	90	90	40	80

AMARE: amaranto (*Amaranthus retroflexus*)

HELAN: girasol (*Helianthus annuus*)

20 IPOHE: hierba gallinera dondiego (*Ipomoea hederacea*)

AVEFA: avena silvestre (*Avena fatua*)

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

25 Prueba Pre-emergente I: Se obtuvieron semillas de malas hierbas de proveedores comerciales y se plantaron en macetas de plástico redondas (5 pulgadas de diámetro) que contenían suelo franco limoso (23% de arena, 52% de limo, 29% de arcilla, 2,9% de materia orgánica, CEC de 16,6, pH de 7,2). Después de la plantación, todas las macetas se subirrigaron 16 horas previas a la aplicación del compuesto.

30 Los compuestos se disolvieron en una mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO y se diluyeron a la concentración apropiada en una solución de aplicación final que contenía agua, acetona, alcohol isopropílico, DMSO y Agri-dex (concentrado de aceite de cultivo) en una relación 59:23:15:1,0:1,5 v/v y 0,02% p/v de Triton X-155 para obtener la solución de pulverización que contiene la tasa de aplicación más alta. La tasa de aplicación alta era se diluyó en serie con la solución de aplicación anterior para proporcionar el suministro del compuesto a tasas de 1/2X, 1/4X y 1/8X de la tasa más alta (equivalente a 4,0, 2,0, 1,0, y 0,5 kg/ha, respectivamente).

35 El compuesto formulado (2,7 ml) se pipeteó de manera uniforme sobre la superficie del suelo seguido por incorporación con agua (15 ml). Después del tratamiento, las macetas se devolvieron al invernadero por la duración del experimento. El invernadero se programó para un fotoperíodo aproximado de 15 horas que se mantuvo de 23 a 29 °C durante el día y de 22 a 28 °C hasta el día siguiente. Los nutrientes y el agua se añadieron de forma regular a través de riego por gravedad y la iluminación complementaria se proporcionó con halogenuros metálicos con sobrecarga de lámparas de 1000 vatios según fuera necesario.

40 Las calificaciones del efecto herbicida se obtuvieron 14 días después del tratamiento. Todas las evaluaciones se realizaron en relación con los controles apropiados en una escala de 0 a 100, en donde 0 representaba la ausencia de efecto herbicida y 100 representaba la muerte de la planta o la falta de la emergencia del suelo. Algunos de los compuestos ensayados, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas ensayadas, y los resultados se presentan en las Tabla 2.

Tabla 2. Prueba Pre-emergente I - Control de Malezas

	Cambio g ia/ha	AMARE	HELAN	IPOHE	AVEFA	SETFA
<b>26</b>	3760	100	70	100	10	70
<b>27</b>	3960	100	100	100	20	100
<b>29</b>	4000	100	80	95	30	60
<b>30</b>	3400	100	100	100	95	100
<b>31</b>	4000	100	100	100	10	10

AMARE: amaranto (*Amaranthus retroflexus*)

HELAN: girasol (*Helianthus annuus*)

IPOHE: hierba gallinera dondiego (*Ipomoea hederacea*)

AVEFA: avena silvestre (*Avena fatua*)

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

Prueba Post-emergente II: Semillas o nuececillas de las especies de plantas de prueba deseadas se plantaron en una mezcla de siembra Sun Gro Metro-Mix® 360, que normalmente tiene un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica del 30 por ciento, en macetas de plástico con una superficie de 64 centímetros cuadrados . Cuando era necesario asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 7 a 21 días en un invernadero con un fotoperiodo aproximado de 15 horas que se mantuvo de 23 a 29 °C durante el día y de 22 a 28 °C hasta el día siguiente. Los nutrientes y el agua se añadieron en una base regular y se proporcionó una iluminación suplementaria con halogenuros metálicos con sobrecarga de lámparas de 1000 vatios según fuera necesario. Las plantas se emplearon para realizar las pruebas cuando llegaron a la primera o la segunda etapa de floración.

Una cantidad pesada, determinada por la mayor tasa a ensayar 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 de acetona y DMSO para obtener soluciones madre concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sonicaba. Las soluciones madre concentradas obtenidas se diluyeron con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Aplus 411F, y el agente tensioactivo Triton® X-155 en una proporción de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener soluciones de pulverización que contenían las dosis de aplicación más altas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales por medio de la dilución en serie de 12 ml de la solución de alta tasa en una solución que contenía 2 ml de una mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO y 10 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Aplus 411F, y el agente tensioactivo Triton X-155 en una proporción 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener tasas de 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la alta tasa. Los requerimientos del compuesto se basan en un volumen de aplicación 12 ml a una velocidad de 187 litros por hectárea (l/ha). Los compuestos formulados se aplicaron al material de la planta con un pulverizador de pista Mandel de sobrecarga equipado con 8002E boquillas calibradas para proporcionar 187 L/ha lo largo de 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 de la copa de la planta . Las plantas de control se pulverizaron de la misma manera con el blanco de disolvente.

Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero de acuerdo con lo descrito con anterioridad y se regaron por subirrigación para evitar el lavado de los compuestos de ensayo. Después de 14 días, la condición de las plantas de ensayo en comparación con la de las plantas no tratadas se determinó visualmente y se puntuaron en una escala de 0 a 100 por ciento, en donde 0 correspondía a ninguna lesión y 100 correspondía a la muerte completa. Algunos de los compuestos ensayados, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas ensayadas, y los resultados se presentan en las Tabla 3.

Tabla 3. Prueba Post-emergente II - Control de Malezas

	Cambio g ia/ha	ORYSA	CHEAL	POLCO	ABUTH	ECHCG
<b>29</b>	140	0	100	90	100	100
<b>32</b>	140	15	100	90	100	90
<b>35</b>	70	0	100	100	100	90

ORYSA: arroz (*Oryza sativa*)

CHEAL: cenizo (*Chenopodium album*)

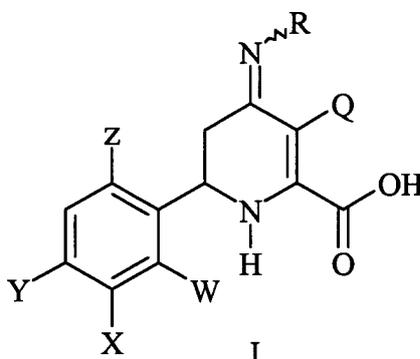
POLCO: enredadera (*Polygonum convolvulus*)

ABUTH: Malva (*Abutilon theophrasti*)

ECHCG: Cerreig (*Echinochloa crus-galli*)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



en donde

- 5 R representa  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$ ;

$\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o nitro;

Q representa Cl o Br; y

W representa H, F o Cl;

- 10 X representa H, F, Cl o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

Y representa halógeno; y

Z representa H o F; y

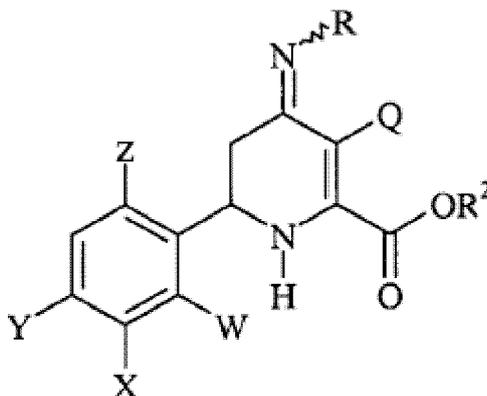
- 15 derivados aceptables para uso agrícola del grupo ácido carboxílico seleccionado de cualquier sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, cianuro de acilo, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, ditioléster, o nitrilo.

2. Un compuesto de la Fórmula I en donde W representa H o F, X representa H, o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , Y representa Cl y Z representa H.

3. Una composición herbicida que comprende una cantidad efectiva para su uso como herbicida de un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con lo reivindicado en la Reivindicación 1, en una mezcla con un adyuvante o portador aceptable para uso agrícola.

4. Un método para controlar la vegetación indeseable, que comprende poner en contacto la vegetación o el locus de la misma con o aplicar al suelo para evitar la emergencia de la vegetación una cantidad efectiva para su uso como herbicida de un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con lo reivindicado en la Reivindicación 1.

5. Un proceso para la preparación de ésteres de ácido 3-halo-6-(aril)-4 iminotetrahidropicolínico de la Fórmula I



25

en donde

R representa  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$  o  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$ ;

$\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o nitro;

$\text{R}^2$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

5 Q representa Cl o Br; y

W representa H, F o Cl;

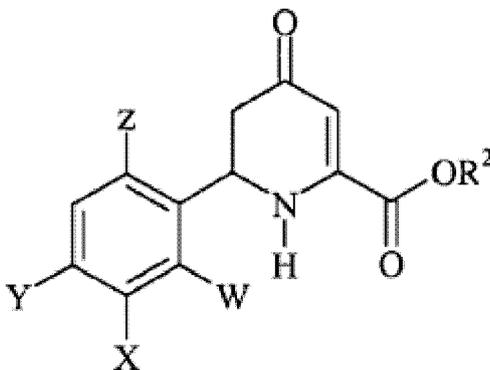
X representa H, F, Cl o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

Y representa halógeno; y

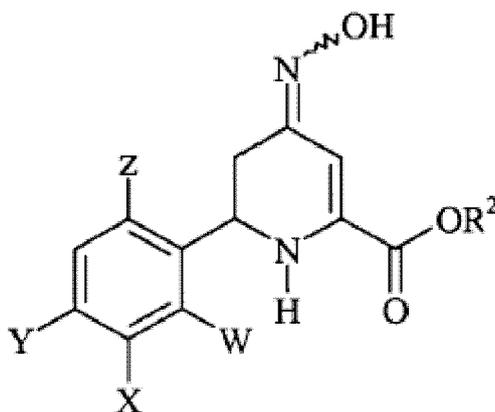
Z representa H o F;

10 que comprende los pasos de:

a) hacer reaccionar un 4-oxo-tetrahidropicolinato de la Fórmula



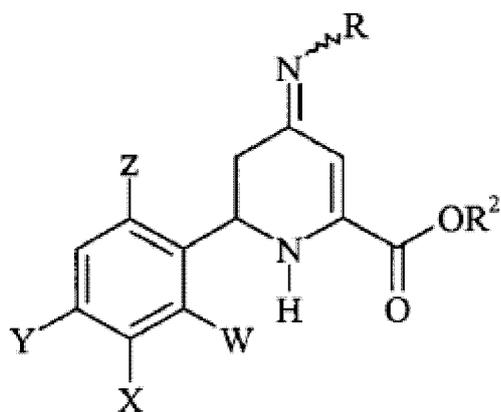
en donde W, X, Y, Z y  $\text{R}^2$  están de acuerdo con lo definido con anterioridad con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base para proporcionar una oxima de la Fórmula



15

en donde W, X, Y, Z y  $\text{R}^2$  están de acuerdo con lo definido con anterioridad;

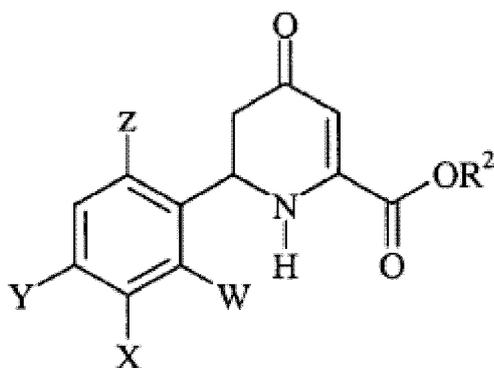
b) hacer reaccionar la oxima con un cloruro de sulfonilo, cloruro de acilo, cloroformiato de alquilo o cloroformiato de arilo en presencia de una base para proporcionar las oximas sulfoniladas, aciladas o que contienen carbonato correspondientes de la Fórmula



en donde W, X, Y, Z, R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están de acuerdo con lo definido con anterioridad; y

c) de cloración o bromación la oxima sulfonilada, acilada o que contiene carbonato de cloración o con un agente de bromación.

- 5 6. El proceso de la reivindicación 5 en donde el 4-oxo-tetrahidropicolinato de la Fórmula



en donde

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

W representa H, F o Cl;

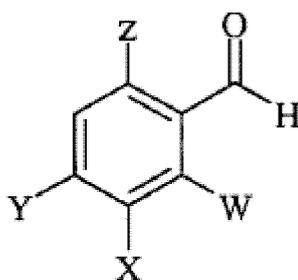
- 10 X representa H, F, Cl o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Y representa halógeno; y

Z representa H o F;

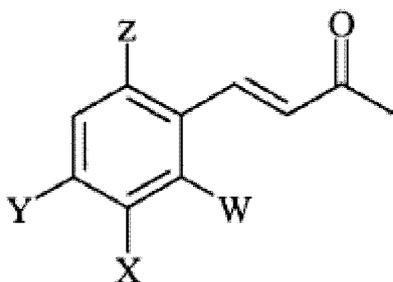
se prepara por medio de los pasos de:

- i) la reacción de un aldehído aromático de la Fórmula



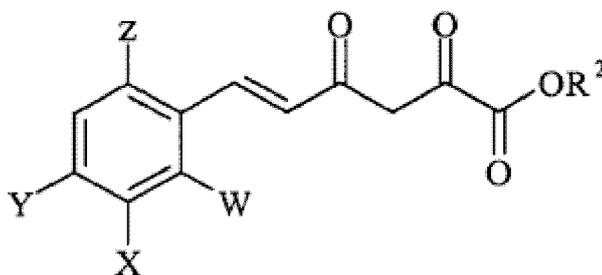
15

en donde W, X, Y y Z son como se definen con anterioridad con acetona en presencia de una base para proporcionar un  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado cetona de la Fórmula



en donde W, X, Y y Z se definen como con anterioridad;

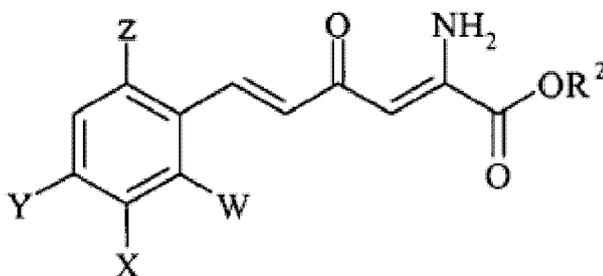
- ii) reaccionar el  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado cetona con una base en presencia de un oxalato de dialquilo para generar el  $\beta$ -dicetoéster de la Fórmula



5

en donde W, X, Y, Z y R<sup>2</sup> están de acuerdo con lo definido con anterioridad;

- iii) reaccionar el  $\beta$ -dicetoéster con amoníaco o una fuente de amoníaco para proporcionar una enamina de la Fórmula



10 en donde W, X, Y, Z y R<sup>2</sup> están de acuerdo con lo definido con anterioridad; y

- iv) calentar la enamina para formar el 4-oxo-tetrahidropicolinato.