

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 385**

51 Int. Cl.:

C07D 213/79 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2012 E 14197114 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2899182**

54 Título: **Ésteres arilalquílicos de 4-aminopicolinatos y su uso como herbicidas**

30 Prioridad:

25.01.2011 US 201161435925 P

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

05.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YERKES, CARLA N.;
LOWE, CHRISTIAN T.;
ECKELBARGER, JOSEPH D.;
EPP, JEFFREY B.;
GUENTHENSBERGER, KATHERINE A.;
SIDDALL, THOMAS L. y
SCHMITZER, PAUL R.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 657 385 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

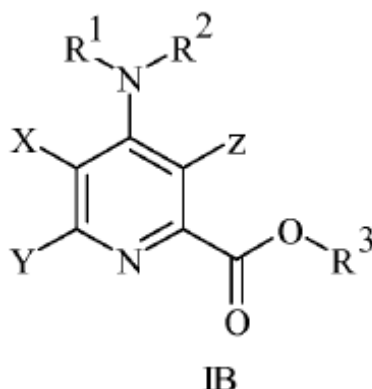
Ésteres arilalquílicos de 4-aminopicolinatos y su uso como herbicidas

Esta invención se refiere a ciertos nuevos ésteres de ácidos 4-amino-6-(fenilo sustituido)-picolínicos y al uso de estos compuestos como herbicidas para la represión de malezas, especialmente las especies comunes en los sistemas de cultivo de arroz y trigo y en programas de gestión de pastizales.

Se ha descrito un cierto número de ácidos picolínicos y sus propiedades plaguicidas en la técnica. La patente de EE.UU. 6.784.137 B2 y la patente de EE.UU. 7.314.849 B2 describen un género de ácidos 4-amino-6-arilpicolínicos y sus derivados y su uso como herbicidas selectivos, particularmente para el arroz y cereales como el trigo y la cebada. El documento WO 2011/144891 A1 describe derivados de ácido picolínico adicionales que son útiles como herbicidas. Los documentos WO 2005/063721 A1, WO 2007/082076 A1, patente de EE.UU. 7.863.220 B2, patente de EE.UU. 7.300.907 B2, patente de EE.UU. 7.642.220 B2 y patente de EE.UU. 7.786.044 B2 describen ciertos ácidos 6-amino-2-sustituido-4-pirimidinocarboxílicos y sus derivados y sus usos como herbicidas. El documento WO 2017/092184 A2 describe derivados adicionales de piridina y pirimidina que incluyen 4-aminopicolinatos que son útiles de herbicidas. Se ha descubierto ahora que ciertos ésteres de ácidos 4-amino-6-(fenilo sustituido)picolínicos pueden proporcionar una represión superior de malezas, especialmente en sistemas de cultivos de arroz y trigo y en programas de gestión de pastizales.

Ciertos ésteres arilalquílicos de ácidos 4-amino-6-(fenilo sustituido)picolínicos son herbicidas superiores con un amplio espectro de represión de malezas de hojas anchas, hierba y juncias, especialmente en sistemas de cultivo de arroz y trigo y en programas de gestión de pastizales. Los compuestos poseen además excelentes perfiles toxicológicos y medioambientales.

La invención incluye compuestos de fórmula IB:



en la cual

X = H o F;

Y representa alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo sustituido con 1-4 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, ciano, nitro, NR¹R² o en que dos sustituyentes contiguos se toman conjuntamente como -O(CH₂)_nO- o -O(CH₂)_n- en que n = 1 o 2;

Z representa halógeno o alqueno C₂-C₄;

R¹ y R² representan independientemente H, alquilo C₁-C₆ o acilo C₁-C₆;

R³ representa arilalquilo C₇-C₁₁ que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, alquilo C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆ o en que dos sustituyentes contiguos se toman conjuntamente como -O(CH₂)_nO- en que n = 1 o 2.

Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que X representa H o F, Y representa fenilo sustituido, Z representa Cl, R¹ y R² representan H, R³ representa bencilo sin sustituir u orto-, meta- o para-monosustituido.

La invención incluye composiciones herbicidas que comprenden una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de fórmula IB en una mezcla con un adyuvante o vehículo aceptable en agricultura. La invención incluye también un método de uso de los compuestos y composiciones de la presente invención para matar o reprimir una vegetación no deseable mediante la aplicación de una cantidad herbicida del compuesto a la vegetación o al lugar de la

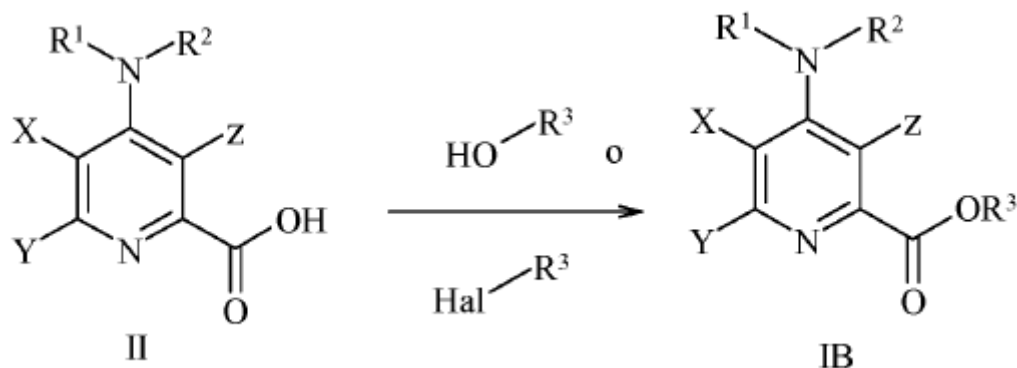
vegetación así como al terreno antes del brote de la vegetación o a la irrigación o agua de inundación antes o después del brote. La invención incluye adicionalmente un método para la represión selectiva posterior al brote de vegetación no deseable en la presencia de arroz, trigo o forraje, que comprende aplicar a dicha vegetación no deseable una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de la presente invención. La invención incluye también un método para preparar los compuestos de la presente invención.

Los compuestos herbicidas de la presente invención son ésteres arilalquílicos de ácidos 4-amino-6-(fenilo sustituido)picolínicos y sus derivados. Los ácidos picolínicos de los que derivan los ésteres de fórmula IB son una nueva clase de compuestos que tienen actividad herbicida. Un cierto número de compuestos de ácido picolínico se describe en la patente de EE.UU. 6.784.137 B2 y patente de EE.UU. 7.314.849 B2, incluidos entre otros, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)picolínico, ácido 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico y ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)picolínico. Estos ácidos picolínicos reprimen malezas de hierbas anuales, malezas de hojas anchas y juncos en arroz y trigo, pero los ésteres arilalquílicos de la presente invención demuestran una mayor eficacia que los ésteres conocidos, especialmente contra malezas predominantes en sistemas de cultivos de arroz y trigo y en programas de gestión de pastizales.

Los grupos de ésteres preferidos son los que producen niveles mayores de represión de malezas que una tasa equivalente ácida de los ésteres metílicos. Los grupos de ésteres preferidos incluyen el éster bencílico sin sustituir y los ésteres bencílicos orto-, meta- y para- monosustituídos.

Los ésteres arilalquílicos de los ácidos picolínicos pueden prepararse acoplando el ácido picolínico con un alcohol usando cualquier número de agentes de activación adecuados como los usados para acoplamientos de péptidos como diclorohexilcarbodiimida (DCC) o carbonil-diimidazol (CDI) o haciendo reaccionar el correspondiente ácido con un alcohol arilalquílico apropiado en presencia de un catalizador ácido. Alternativamente, los ésteres arilalquílicos pueden ser preparados haciendo reaccionar el ácido picolínico con un haluro de arilalquilo en presencia de una base.

Esquema 2



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

Los términos “alquilo”, “alqueno” y “alquino”, así como los términos derivados como “alcoxi”, “acilo” y “alquilo”, como se usan en la presente memoria descriptiva, incluyen en su alcance restos de cadenas lineales y cadenas ramificadas. Salvo que se establezca específicamente otra cosa, cada uno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados pero sin limitación, entre halógeno, alcoxi, alquilo o aminoalquilo, con la condición de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles con las reglas del enlace químico y se satisfaga la tensión angular. Los términos “alqueno” y “alquino” está previsto que incluyan uno o más enlaces insaturados.

El término “arilalquilo”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo sustituido con fenilo que tiene un total de 7 a 11 átomos de carbono, como bencilo ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2-metilnailo ($-\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$) y 1- o 2-fenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$). El grupo fenilo puede estar en sí mismo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ halogenado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ halogenado, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o en que dos sustituyentes contiguos se toman conjuntamente como $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ en que $n = 1$ o 2 , con la condición de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas del enlace químico y la tensión angular.

Salvo que esté específicamente limitado de algún otro modo, el término halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de IB se ha encontrado que son útiles como herbicidas antes del brote y después del brote para

sistemas de cultivos de arroz y cereales y para programas de gestión de pastizales. El término herbicida se usa en la presente memoria descriptiva para indicar un ingrediente activo que destruye, reprime o modifica adversamente de algún otro modo el crecimiento de plantas. Una cantidad eficaz como herbicida o de represión de la vegetación es una cantidad de ingrediente activo que provoque un efecto adversamente modificador e incluye desviaciones del desarrollo natural, destrucción, regulación, desecación, retraso y similares. Los términos plantas y vegetación incluyen semillas en germinación, plantones en brote, partes de las plantas por encima y por debajo de la tierra como tallos, raíces, tubérculos, rizomas y similares y vegetación establecida.

La actividad herbicida es exhibida por los compuestos de la presente invención cuando son aplicados directamente a la planta o al lugar de la planta en cualquier etapa del crecimiento o antes de la plantación o brote. El efecto observado depende de la especie de planta que va a ser reprimida, la etapa de crecimiento de la planta, los parámetros de aplicación de dilución y tamaño de gotas de pulverización, el tamaño de partículas de los componentes sólidos, las condiciones medioambientales en el momento de uso, el compuesto específico empleado, los adyuvantes y vehículos específicos empleados, el tipo de terreno, calidad del agua y similares, así como la cantidad de producto químico aplicado. Estos y otros factores pueden ser ajustados como es conocido en la técnica para favorecer la acción herbicida selectiva. Generalmente, se prefiere aplicar los compuestos de fórmula IB después del brote a través de pulverización o aplicación con agua a una vegetación no deseable relativamente inmadura para conseguir la represión máxima de malezas.

Se emplean general tasas de aplicación de 1 a 500 gramos por hectárea (g/ha) en operaciones posteriores al brote de aplicación foliar y aplicadas con agua. Las tasas de aplicación preferidas son de 10 a 300 g/ha. Para aplicaciones antes del brote, se emplean generalmente tasas de 5 a 500 g/ha. Las tasas de aplicación preferidas son de 30 a 300 g/ha. Las tasas superiores diseñadas proporcionan generalmente una represión no selectiva de una amplia diversidad de vegetación no deseable. Las tasas inferiores proporcionan normalmente una represión selectiva y pueden ser empleadas en el lugar de los cultivos.

Los compuestos herbicidas de la presente invención son aplicados a menudo conjuntamente con uno o más de otros herbicidas para reprimir una variedad más amplia de vegetación no deseable. Cuando se usan conjuntamente con otros herbicidas, los compuestos actualmente reivindicados pueden ser formulados con el otro herbicida o herbicidas, mezclados en un depósito con el otro herbicida o herbicidas o aplicados secuencialmente con el otro herbicida o herbicidas. Algunos de los herbicidas que pueden ser empleados conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen: sales 2,4-D, ésteres y aminas, acetoclor, acifluorfen, alaclor, amidosulfuron, aminopiridil, aminotriazol, ammonium tiocyanato, anilifos, atrazina, azimsulfuron, benfuresato, bensulfuron-metilo, bentazon, bentiocarb, benzobiciclon, benzofenap, bifenox, bispiribac-sodio, bromobutide, butaclor, cafenstrol, carfentrazona-etilo, clodinafop-propirgilo, clorimuron, clorprofam, cinosulfuron, cletodim, clomazona, clomeprop, clopiralid, cloransulam-metilo, ciclosulfamuron, cicloxidim, cyhalofop-butilo, cumiluron, daimuron, diclosulam, diflufenican, diflufenzopir, dimepiperato, dimetametryn, diquat, ditiopir, EK2612, EPTC, esprocarb, ET-751, etoxisulfuron, etbenzanid, fenoxaprop, fenoxaprop-etilo, fenoxaprop-etil+isoxadifen-etilo, fentrazamida, flazasulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P-butilo, flucetosulfuron, flufenacet, flufenpir-etilo, flumetsulam, flumioxazin, flupirsulfuron, fluroxipir, fomesafeno, foramsulfuron, glufosinato, glufosinato-P, glyphosato, halosulfuron-metilo, haloxifop-metilo, haloxifop-R, haloxifop-R-metilo, imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin, imazetapir, imazosulfuron, indanofan, ioxinilo, ipfencarbazona, isoxaben, MCPA, MCPB, mefenacet, mesosulfuron, mesotriona, metamifop, metazosulfuron, metolaclo, metosulam, metsulfuron, molinato, monosulfuron, MSMA, ortosulfamuron, oryzalin, oxadiargilo, oxadiazon, oxaziclonmefona, oxifluorfen, paraquat, pendimetalin, penoxsulam, pentoxazona, petoxamid, picloram, piperofos, pretilaclor, profloridim, prohexadiona-calcium, propaclor, propanilo, propisoclor, propyzamida, propirissulfuron, prosulfuron, pirabuticarb, piraclonilo, pirazogilo, pirazolynato, pirazosulfuron-etilo, pirazoxifeno, piribenzoxim, piridato, pirifalid, piriminobac-metilo, pirimisulfan, pirimisulfuron, piroxosulam, quinclorac, quizalofop-P-etilo, S-3252, setoxidim, simazina, simetryne, s-metolaclo, sulcotriona, sulfentrazona, sulfosato, tefuriltriona, tenilclor, tiazopir, tiobencarb, triclopir, ésteres y aminas de triclopir, trifluralin, trinexapac-etilo, tritosulfuron y otros 4-amino-6-(fenilo sustituido)picolinatos y 6-amino-2-(fenilo sustituido)-4-pirimidinocarboxilatos y sus sales y ésteres.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados adicionalmente para reprimir vegetación no deseable en muchos cultivos que se han hecho tolerantes o resistentes a los mismos o a otros herbicidas mediante manipulación genética o mediante mutación y selección. Los compuestos herbicidas de la presente invención pueden ser usados adicionalmente de forma conjunta con glifosato, glufosinato, dicamba, imidazolinonas, ariloxifenoxipropionatos o 2,4-D en cultivos tolerantes a glifosato, tolerantes a glufosinato, tolerantes a dicamba, tolerantes a imidazolinonas, tolerantes a ariloxifenoxipropionatos o tolerantes a 2,4-D. Generalmente es preferido usar 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 malezas reprimidas por estos compuestos a la tasa de aplicación empleada. Generalmente es adicionalmente preferido aplicar los compuestos de la invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, ya sea como una formulación de combinación o como una mezcla en depósito. Análogamente, los compuestos herbicidas de la presente invención pueden ser usados conjuntamente con inhibidores de acetolactatosintasa (ALS) sobre cultivos tolerantes a inhibidores de acetolactatosintasa o con inhibidores de piruvato de 4-hidroxifenilodioxigenasa (HPPD) sobre cultivos tolerantes a inhibidores de piruvato de 4-hidroxifenilodioxigenasa.

Los compuestos de la presente invención pueden ser generalmente empleados en combinación con protectores de herbicidas conocidos como benoxacor, bentiocarb, brassinolide, cloquintocet (mexil), cyometrinilo, cyprosulfamida,

daimuron, diclormid, diciclonon, dietolato, dimepiperato, disulfoton, fenclorazole-etilo, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, harpin proteins, isoxadifen-etilo, mefenpir-dietilo, mefenato, MG 191, MON 4660, anídrido naftálico (NA), oxabetrinilo, R29148 y amidas de ácido N-fenil-sulfonilbenzoico para mejorar su selectividad. Pueden ser adicionalmente empleados para reprimir vegetación no deseable en muchos cultivos que se han hecho tolerantes o resistentes a ellos y a otros herbicidas mediante manipulación genética o mediante mutación y selección. Por ejemplo, pueden ser tratados maíz, trigo, arroz, soja, remolacha azucarera, algodón, canola y otros cultivos que se han hecho tolerantes o resistentes a compuestos que son inhibidores de acetolactatosintasa en plantas sensibles. Muchos cultivos tolerantes a glifosato y glufosinato pueden ser tratados también, solos o en combinación con estos herbicidas. Algunos cultivos se han hecho tolerantes a herbicidas auxínicos y herbicidas de ACCasa como ácido 2,4-(diclorofenoxi)acético (2,4-D) y dicamba y ariloxifenoxipropionatos. Estos herbicidas pueden ser usados para tratar estos cultivos resistentes y otros cultivos tolerantes a auxina. Algunos cultivos se han hecho tolerantes a herbicidas inhibidores de piruvato de 4-hidroxifenilodioxigenasa y estos herbicidas pueden ser usados para tratar estos cultivos resistentes.

Aunque es posible utilizar los compuestos de fórmula IB directamente como herbicidas, es preferible usarlos en mezclas que contienen una cantidad eficaz como herbicida del compuesto junto con al menos un adyuvante o vehículo aceptable en agricultura. Los adyuvantes o vehículos adecuados no deben ser fitotóxicos para cultivos valiosos, particularmente a las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones para la represión de malezas selectivas en presencia de cultivos y no deben reaccionar químicamente con los compuestos de fórmula IB u otros ingredientes de la composición. Estas mezclas pueden estar diseñadas para una aplicación directamente a las malezas o sus lugares o pueden ser concentrados o formulaciones que normalmente se diluyen con vehículos y adyuvantes adicionales antes de la aplicación. Pueden ser sólidos como, por ejemplo, polvos finos, gránulos, gránulos dispersables en agua o polvos humectables o líquidos como, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones. Pueden ser proporcionados también como una mezcla previa o mezclados en depósitos.

Los adyuvantes y vehículos agrícolas adecuados que son útiles en la preparación de las mezclas herbicidas de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de estos adyuvantes incluyen, pero sin limitación, concentrados en aceites de cultivos (aceite mineral (85%) + emulsionantes (15%)); etoxilato de nonilfenol, sales de bencilcocoalquildimetilamonio cuaternario; combinaciones de hidrocarburos de petróleo, ésteres alquílicos, ácidos orgánicos y tensioactivos aniónicos; alquilpoliglicósido C9-C11; etoxilato de alcohol fosfatado; etoxilato de alcohol primario natural (C12-C16); copolímero de bloques de di-sec-butilfenol EO-PO; polisiloxano rematado con metilo; etoxilato de nonilfenol + nitrato de urea-amonio; aceite de semillas metilado emulsionado; alcohol tridecílico (sintético); etoxilato (8EO) de alcohol tridecílico (sintético); etoxilato de amina de sebo (15EO); dioleato-99 de PEG(400).

Los vehículos líquidos que pueden ser empleados incluyen agua y disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos incluyen normalmente, pero sin limitación, fracciones del petróleo de hidrocarburos como aceite mineral, disolventes aromáticos, aceites parafínicos y similares; aceites vegetales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite 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 madera y similares; ésteres de los aceites vegetales anteriores, ésteres de monoalcoholes o polialcoholes dihidroxilados, trihidroxilados y otros inferiores (que contienen 4-6 grupos hidroxilo), como estearato de 2-etil-hexilo, oleato de n-butilo, miristato de isopropilo, dioleato de propilenglicol, succinato de di-octilo, adipato de di-butilo, ftalato de di-octilo y similares, ésteres de ácidos mono-, di- y policarboxílicos y similares. Disolventes orgánicos específicos incluyen tolueno, xileno tolueno, xileno, nafta petróleo, aceite de cultivos, acetona, metil-etil-cetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, propilenglicol-monometil-éter y dietilenglicol-monometil-éter, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilalquilamidas, dimetilsulfóxido, fertilizantes líquidos y similares. El agua es generalmente el vehículo de elección para la dilución de concentrados.

Vehículos sólidos adecuados incluyen talco, arcilla de pirofilita, sílice, arcilla de atapulgita, arcilla de caolín, tierra infusoria, tiza, tierra de diatomeas, caliza, carbonato de calcio, arcilla de bentonita, tierra de batán, cáscaras de semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscaras de nueces, lignina y similares.

Habitualmente es deseable incorporar uno o más agentes tensioactivos en las composiciones de la presente invención. Los agentes tensioactivos se emplean ventajosamente en composiciones tanto sólidas como líquidas, especialmente en las diseños para ser diluidas con un vehículo antes de la aplicación. Los agentes tensioactivos pueden ser de carácter aniónico, catiónico o no iónico y pueden ser empleados como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes suspensores o para otros fines. Los tensioactivos convencionalmente usados en la técnica de la formulación y que pueden ser usados también en las presentes formulaciones se describen, entre otras, en la publicación "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1998 y en la publicación "Encyclopedia of Surfactants", Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81. Los agentes tensioactivos típicos incluyen sales de alquil-sulfatos como lauril-sulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonatos como dodecylbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol-óxido de alquilenos, como etoxilato C₁₈ de nonilfenol; productos de adición de alcohol-óxido de alquilenos, como etoxilato C₁₆-alcohol tridecílico; jabones,

como estearato de sodio; sales de alquilnaftaleno-sulfonatos, como dibutil-naftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinatos, como di(2-etilhexil)-sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, como cloruro de lauril-trimetilamonio; ésteres de polietilenglicol y ácidos grasos, como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno; sales de ésteres de mono- y dialquil-fosfatos; aceites vegetales o de semillas como aceite de soja, aceite de colza/canola, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite 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 madera y similares; y ésteres de los anteriores aceites vegetales, particularmente ésteres metílicos.

A menudo, algunos de estos materiales, como los aceites vegetales o de semillas y sus ésteres, pueden ser usados de forma intercambiable en un adyuvante agrícola, como un vehículo líquido o como un agente tensioactivo.

Otros adyuvantes comúnmente usados en composiciones agrícolas incluyen agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y tampones, inhibidores de la corrosión, colorantes, odorantes, agentes diluyentes, adyuvantes de penetración, agentes espesantes, agentes dispersantes, agentes espesantes, depresores del punto de congelación, agentes antimicrobianos y similares. Las composiciones pueden contener también otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores del crecimiento de plantas, fungicidas, insecticidas y similares y pueden ser formulados con fertilizantes líquidos o sólidos, vehículos para fertilizantes en forma de partículas como nitrato de amonio, urea y similares.

La concentración de los ingredientes activos en las composiciones herbicidas de esta invención es generalmente de 0,001 a 98 por ciento en peso. A menudo se emplean concentraciones de 0,01 a 90 por ciento en peso. En las composiciones concebidas para ser empleadas como concentrados, el ingrediente activo está presente generalmente en una concentración de 5 a 98 por ciento en peso, preferentemente de 10 a 90 por ciento en peso. Estas composiciones normalmente son diluidas con un vehículo inerte, como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas habitualmente aplicadas a malezas o al lugar de las malezas contienen generalmente de 0,0001 a 1 por ciento en peso de ingrediente activo y, preferentemente, contienen de 0,001 a 0,05 por ciento en peso.

Las presentes composiciones pueden ser aplicadas a malezas o a su lugar mediante el uso de materiales triturados convencionales o polvos finos aéreos, pulverizadores y aplicadores de gránulos, mediante la adición al agua de irrigación o agua de arrozales y mediante cualquier otro medio convencional conocido por los expertos en la técnica.

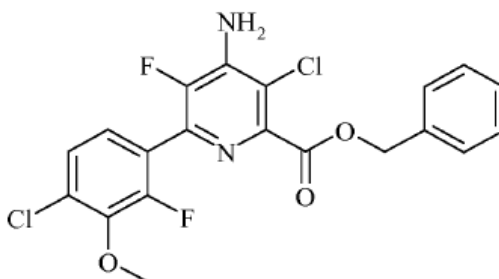
Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los diversos aspectos de esta invención y no deben ser concebidos como limitaciones de las reivindicaciones.

Ejemplos

General: el calentamiento con microondas se llevó a cabo usando un reactor de microondas Biotage Initiator®. Las reacciones con microondas se realizaron en recipientes de reacción cerrados con agitación magnética y con la temperatura controlada a través de detección por infrarrojos (IR).

Ejemplo 1

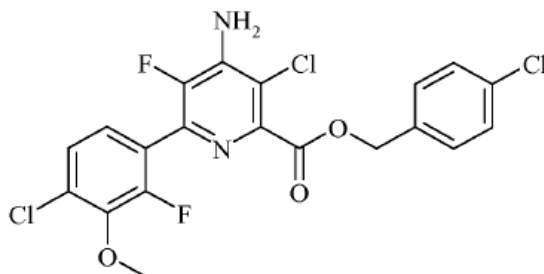
Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo (Compuesto 1)



A una solución de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolínico (preparado mediante los métodos descritos en la patente de EE.UU. 7.314.849 B2; 100 miligramos (mg), 0,29 milimoles (mmol)) en tetrahidrofurano (THF; 1 mililitro (ml)) se añadió diimidazol (51 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos (min) cuando cesó el desprendimiento de dióxido de carbono (CO₂). Se añadió alcohol bencílico (62 mg, 0,58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas de sobremesa a 90 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (aplicada directamente a una columna RediSep® Isco de 40 gramos (g) eluyendo con 0-100% dietil-éter (Et₂O) en hexanos) para producir un sólido blanco (147 mg, 78%); p.f. 132-133° C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50-7,33 (m, 6H), 7,29 (dd, J=8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); ESIMS m/z 439 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolinato de 4-clorobencilo (Compuesto 2)

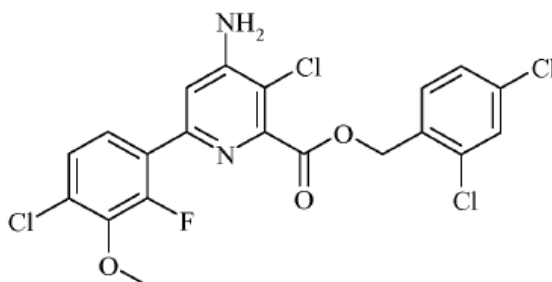


- 5 A una suspensión de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolínico (159 mg, 0,43 mmol), 1-(bromometil)-4-metilbenceno (159 mg, 0,86 mmol), carbonato de potasio (K_2CO_3 ; 118 mg, 0,86 mmol) y yoduro de sodio (NaI; 6 mg, 0,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF; 1 ml) se calentó en un microondas de sobremesa a 100 °C durante 5 min. Seguidamente la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O , se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0-70% de acetato de etilo (EtAc)/hexanos) para producir un sólido blanco (148 mg, 73%); p.f. 143° C; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,50-7,42 (m, 5H), 7,28 (dd, $J=8,5$, 7,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,93 (d, $J=0,8$ Hz, 3H); ESIMS m/z 475 ($[M+H]^+$).
- 10

Los compuestos 3-16 en la tabla 1 se sintetizaron como en el ejemplo 2.

Ejemplo 3

- 15 Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolinato de 2,4-diclorobencilo (Compuesto 17)

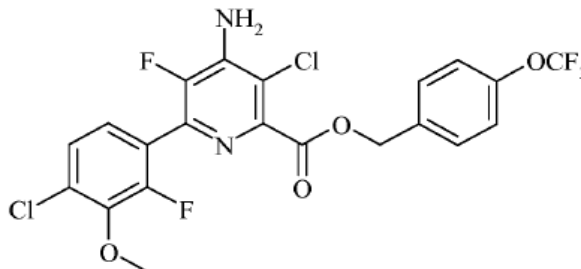


- Se disolvió ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolínico (preparado mediante los métodos descritos en la patente de EE.UU. 7.314.849 B2; 828 mg, 2,5 mmol) en DMF (4 ml). Se añadió por partes hidruro de sodio (NaH, dispersión al 60% en aceite mineral; 154 mg, 3,85 mmol). A la mezcla se añadió 2,4-dicloro-1-(clorometil)benceno (586 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 24 horas (h). Se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante cromatografía de fase normal proporcionó un sólido blanco (440 mg, 35%); p.f. 165-168° C; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (dd, $J=8,6$, 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,97 (d, $J=0,8$ Hz, 3H); ESIMS m/z 489 ($[M-H]$).
- 20
- 25

Los compuestos 18 y 19 en tabla 1 se sintetizaron como en ejemplo 3.

Ejemplo 4

Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolinato de 4-trifluorometoxibencilo (Compuesto 20)

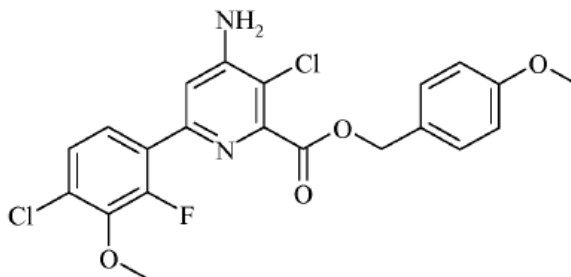


- 5 Una suspensión de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolínico (200 mg, 0,573 mmol), 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (161 mg, 0,630 mmol) y K_2CO_3 (119 mg, 0,859 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. Seguidamente la reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0-80% de EtOAc/hexano) para producir un sólido blanco (154 mg, 51,4%): p.f. 155-156° C; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,60 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,29 (dd, J=8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 3H); ESIMS m/z 523 ($[M+H]^+$), 521 ($[M-H]^-$).

Los compuestos 21-32 en la tabla 1 se sintetizaron como en el ejemplo 4.

Ejemplo 6

Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolinato de 4-metoxibencilo (Compuesto 36)

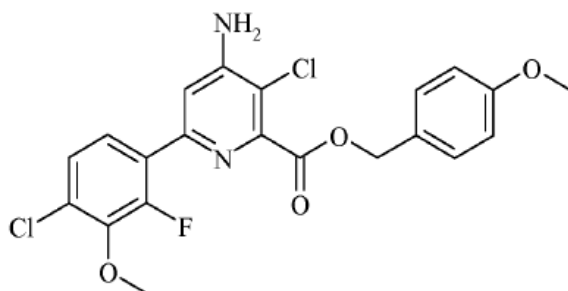


- 15 A una solución de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolínico (600 mg, 1,81 mmol) en THF (10 ml) se añadió trifenilfosfina (475 mg, 1,81 mmol), azodicarboxilato de dietilo (0,29 ml, 1,81 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (0,34 ml, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h. Se añadió trifenilfosfina adicional (475 mg, 1,81 mmol) a la reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar un sólido blanco apagado (170 mg, 2,6%): p.f. 73-83° C; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (dd, J=8,6, 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, J=8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J=1,7 Hz, 1H), 61,94-61,87 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,96 (d, J=0,8 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H); ESIMS m/z 451 ($[M+H]^+$), 449 ($[M-H]^-$).

El compuesto 37 en la Tabla 1 se sintetizó como en el Ejemplo 61.

Ejemplo 7

Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenilo)-picolinato de bencilo (Compuesto 38)

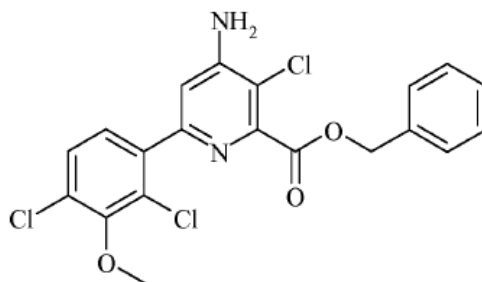


Se disolvió 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenilo)picolinato de metilo (compuesto C, preparado mediante los métodos descritos en la patente de EE.UU. 7.314.849 B2; 500 mg, 1,4 mmol) en alcohol bencílico (10 ml), se trató con isopropóxido de titanio (IV) (aproximadamente 100 µl) y se calentó a 85-90 °C. Después de 2 h, se añadió otra parte de isopropóxido de titanio (IV) (100 µl) y se continuó calentando durante otras 18 h. Los componentes volátiles se separaron bajo alto vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 5% de Et₂O-30% de diclorometano (CH₂Cl₂)-65% de hexano). El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC, eluyendo con acetonitrilo al 70%) para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 61%): p.f. 107-108 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,26 (m, 8H), 6,1,97 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); ESIMS m/z 437 ([M+H]⁺).

El compuesto 39 en la Tabla 1 se sintetizó como en el Ejemplo 7,

Ejemplo 8

Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo (Compuesto 40)



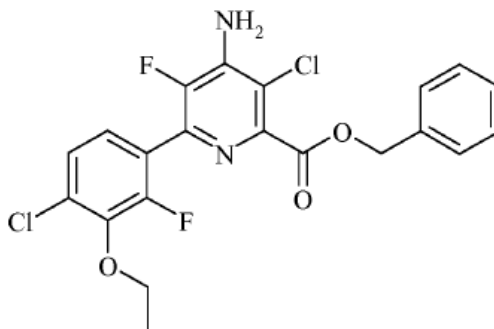
Etapa A. 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinato de metilo (compuesto H). Se añadieron secuencialmente 2-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (510 mg, 1,7 mmol, 1,0 equivalente (equiv)) y 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropicolinato de metilo (preparado como se describe en la patente de EE.UU. 6.784.137 B2, 400 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv) a un recipiente de microondas Biotage de 5 ml, seguido de fluoruro de cesio (CsF, 510 mg, 3,3 mmol, 2,0 equiv), acetato de paladio (II) (19 mg, 0,084 mmol, 0,05 equiv) y 3,3',3"-fosfotrietilbencenosulfonato de sodio (95 mg, 0,17 mmol, 0,10 equiv). Se añadió una mezcla 3:1 de agua-acetonitrilo (3,2 ml) y la mezcla marrón resultante se calentó en un microondas de sobremesa a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa (eluyendo con un gradiente desde acetonitrilo al 5% hasta acetonitrilo al 100%) para suministrar el producto deseado, 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinato de metilo, en forma de un semisólido (220 mg, 35%): IR (película fina) 3475 (w), 3353 (m), 3204 (w), 3001 (w), 2955 (w), 1738 (s), 1711 (s), 1624 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, J=2 Hz, 1H), 6,16 (dq, J=46, 7 Hz, 1H), 4,96 (s ancho, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,75 (dd, J=23,7 Hz, 3H); ESIMS m/z 379 ([M+H]⁺).

Etapa B. Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinico. Se añadió una solución 2 molar (M) de hidróxido de sodio acuoso (NaOH; 580 µl, 1,2 mmol, 4,0 equiv) a una suspensión agitada de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinato de metilo (110 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv) en alcohol metílico (1,9 ml) a 23 °C. La solución amarilla pálida homogénea resultante se agitó a 23 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH = 4 a través de la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado (HCl) y se concentró a través de evaporación rotatoria. El residuo se puso en suspensión en agua y se filtró a vacío para proporcionar el producto deseado, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinico en forma de un polvo blanco (55 mg, 50%): IR (película fina) 3319 (m), 3193 (w), 2983 (w), 1719 (m), 1629 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (t, J=9 Hz, 1H), 7,49 (d, J=9 Hz, 1H), 6,99 (s ancho, 2H), 6,15 (dq, J=44, 7 Hz, 1H), 11,71 (dd, J=23,7 Hz, 3H); ESIMS m/z 365 ([M+H]⁺).

Etapa C. 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo. Se añadieron secuencialmente trietilamina (190 µl, 1,4 mmol, 2,0 equiv) y bromuro de bencilo (120 µl, 1,0 mmol, 1,5 equiv) a una solución agitada de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinico (0,25 g, 0,69 mmol, 1,0 equiv) en THF (3,4 ml) a 23 °C. La solución amarilla pálida turbia resultante se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa (eluyendo con un gradiente desde acetonitrilo al 5% hasta acetonitrilo al 100%) para proporcionar el producto deseado, 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo, en forma de un semisólido amarillo (160 mg, 52%). IR (película fina) 3485 (m), 3393 (m), 3196 (w), 3035 (w), 2983 (w), 1737 (s), 1622 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,57 (m, 7H), 6,18 (dq, J=45,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,94 (s ancho, 2H), 1,78 (ddd, J=23, 7,1 Hz, 3H); ESIMS m/z 453 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9

Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo (Compuesto 41)



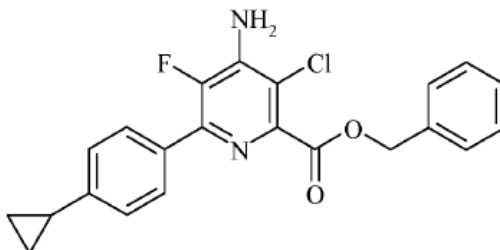
Etapa A. 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolinato de metilo (compuesto A). Se añadieron secuencialmente 2-(4-Cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv) y 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropicolinato de metilo (400 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv) a un recipiente de microondas Biotage de 5 ml, seguido de CsF (510 mg, 3,3 mmol, 2,0 equiv), acetato de paladio (II) (19 mg, 0,084 mmol, 0,05 equiv) y 3,3',3"-fosfinetriiltribenceno-sulfonato de sodio (95 mg, 0,17 mmol, 0,10 equiv). Se añadió una mezcla 3:1 de agua-acetonitrilo (3,2 ml) y la mezcla marrón resultante se calentó en un microondas de sobremesa a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con 33% de EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado, 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolinato de metilo en forma de un polvo color castaño (450 mg, 63%): p.f. 170-172 °C; IR (película fina) 3485 (m), 3380 (s), 2951 (w), 1739 (s), 1610 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,30 (m, 2H), 4,95 (s ancho, 2H), 4,19 (q, J=7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,43 (t, J=7 Hz, 3H); ESIMS m/z 377 ([M+H]⁺).

Etapa B. Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolínico. Se añadió una solución 2 M de NaOH acuoso (900 µl, 1,8 mmol, 4,0 equiv) a una suspensión agitada de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolinato de metilo (170 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv) en alcohol metílico (3,0 ml) a 23 °C. La mezcla blanca heterogénea resultante se agitó a 23 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH = 4 mediante la adición gota a gota de HCl concentrado y seguidamente se concentró a través de evaporación rotatoria. El residuo se puso en suspensión en agua y se filtró a vacío para proporcionar el producto deseado, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolínico en forma de un polvo blanco (140 mg, 88%): p.f. 163-165 °C; IR (película fina) 3486 (m), 3377 (s), 3155 (w), 2981 (w), 2935 (w), 1718 (s), 1614 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=9, 7 Hz, 1H), 7,01 (s ancho, 2H), 4,15 (q, J=7 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7 Hz, 3H); ESIMS m/z 363 ([M+H]⁺).

Etapa C. 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo. Se añadieron secuencialmente trietilamina (290 µl, 2,1 mmol, 2,0 equiv) y bromuro de bencilo (190 µl, 1,6 mmol, 1,0 equiv) a una solución agitada de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolínico (0,38 g, 1,1 mmol, 1,0 equiv) en un THF (70 ml) a 23 °C. La solución marrón turbia resultante se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (eluyendo con un gradiente desde acetonitrilo al 5% hasta acetonitrilo al 100%) para proporcionar el producto deseado, 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo, en forma de un polvo blanco (230 mg, 49%): p.f. 122-124 °C; IR (película fina) 3477 (s), 3372 (s), 3194 (w), 3036 (w), 2992 (m), 2943 (w), 2900 (w), 1729 (s), 1616 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,32 (m, 5H), 7,29-7,21 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,91 (s ancho, 2H), 4,19 (q, J=7 Hz, 2H), 1,43 (t, J=7 Hz, 3H); ESIMS m/z 453 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10

Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo (Compuesto 42)



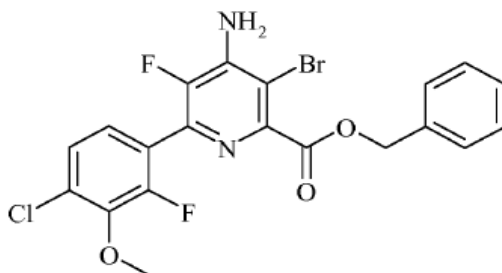
5 Etapa A. 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de etilo. Se añadieron secuencialmente ácido 4-ciclopropilfenilborónico (250 mg, 1,5 mmol, 1,2 equiv) y 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropicolinato de metilo (300 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv) a un recipiente de microondas Biotage de 5 ml, seguido de CsF (380 mg, 2,5 mmol, 2,0 equiv), acetato de paladio (II) (14 mg, 0,063 mmol, 0,05 equiv) y 3,3',3''-fosfinetriil-tribencenosulfonato de sodio (71 mg, 0,13 mmol, 0,10 equiv). Se añadió una mezcla 3:1 de agua-acetonitrilo (2,5 ml) y la mezcla marrón resultante se calentó en un microondas de sobremesa a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (eluyendo con un gradiente desde acetonitrilo al 5% hasta acetonitrilo al 100%) para proporcionar el producto deseado, 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de metilo, en forma de un polvo blanco (310 mg, 78%): p.f. 116-119° C; IR (película fina) 3475 (s), 3357 (s), 3089 (w), 3013 (w), 2954 (w), 1724 (m), 1607 (m) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,85 (s ancho, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,74 (m, 2H); ESIMS m/z 321 ([M+H]⁺).

20 Etapa B. Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolínico. Se añadió una solución 2 M de NaOH acuoso (600 ml, 1,2 mmol, 2,0 equiv) a una suspensión agitada de 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de metilo (190 mg, 0,59 mmol, 1,0 equiv) en alcohol metílico (3,0 ml) a 23 °C. La mezcla blanca heterogénea resultante se agitó a 23 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH = 4 mediante la adición gota a gota de HCl concentrado y seguidamente se concentró a través de evaporación rotatoria. El residuo se puso en suspensión en agua y se filtró a vacío para proporcionar el producto deseado, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolínico en forma de un polvo blanco (170 mg, rendimiento de 94%): p.f. 147-149° C; IR (película fina) 3463 (s), 3339 (s), 3202 (m), 3084 (w), 3007 (w), 1721 (m), 1630 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,18 (s ancho, 2H), 1,96 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,71 (m, 2H); ESIMS m/z 307 ([M+H]⁺).

30 Etapa C. 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo. Se añadieron secuencialmente trietilamina (220 µl, 1,6 mmol, 2,0 equiv) y bromuro de bencilo (140 µl, 1,2 mmol, 1,5 equiv) a una solución agitada de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolínico (0,24 g, 0,78 mmol, 1,0 equiv) en THF (5,2 ml) a 23 °C. La solución amarilla pálida turbia resultante se agitó a 23 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (eluyendo con un gradiente desde acetonitrilo al 5% hasta acetonitrilo al 100%) para proporcionar el producto deseado, 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo, en forma de un polvo blanco (180 mg, 58%): IR (película fina) 3389 (s), 3229 (w), 3194 (w), 3083 (w), 3068 (w), 3033 (w), 3008 (w), 1737 (s), 1616 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,82 (s ancho, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,75 (m, 2H); ESIMS m/z 497 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11

Preparación de 4-amino-3-bromo-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo (Compuesto 43)



Etapa A. Una mezcla de 4,5,6-tricloropicolinato de metilo (preparado mediante los métodos descritos en la patente de EE.UU. 6.784.137 B2; 25 g, 0,10 moles (mol)) y alcohol bencílico (100 g, 0,2 mol) en un matraz de fondo redondeado de tres bocas se calentó bajo nitrógeno a 100 °C. Se añadió isopropóxido de titanio (0,6 g, 0,02 mol). Después de 4 h a 100 °C, la solución casi incolora se enfrió y se transfirió a un matraz de boca única de fondo redondeado de 250 ml. Se separó el alcohol bencílico en exceso bajo vacío para proporcionar un sólido casi blanco (31 g, 94%); p.f. 125-126,1,5° C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H, piridina H), 7,42 (m, 2H, fenilo), 7,31 (m, 3H, fenilo), 5,40 (s, 2H, CH_2F); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 162,0 (CO_2R), 150,4, 145,0, 144,9, 134,7, 133,1, 128,3 (fenilo CH), 125,4 (piridina CH), 67,88 (CH_2 -fenilo).

Etapa B. En un matraz de tres bocas de 250 ml con condensador a reflujo y entrada de nitrógeno (N_2) se introdujeron 4,5,6-tricloropicolinato de bencilo (17,77 g, 56,10 mmol), 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-1,3,2-dioxaborinano (19,20 g, 79,0 mmol) y CsF (17,0 g, 112,0 mmol). Se añadieron acetonitrilo (100 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se sometió a vacío/volvió a rellenar con N_2 (5x). Se añadió diclorobis(trifenilfosfine)paladio(II) sólido ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$; 1,724 g, 2,456 mmol). La solución se sometió a vacío/volvió a rellenar con N_2 (5x) y seguidamente se agitó a reflujo durante 90 min. Precipitó un sólido blanco tras enfriar a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en aire (18,66 g, 75%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H, piridina H), 7,52-7,32 (m, 5H, fenilo), 7,27 (dd, $J_{\text{H-H}}=8,4$ Hz, $J_{\text{F-H}}=11,7$ Hz, 1H, aromático), 7,10 (dd, $J_{\text{H-H}}=8,4$ Hz, $J_{\text{F-H}}=61,8$ Hz, 1H, aromático), 5,44 (s, 2H, CH_2F), 3,98 (d, $J_{\text{F-H}}=11,3$ Hz, 3H, OMe); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 163,0, 153,7, 153,5 (d, $J_{\text{F-C}}=253$ Hz, $\text{C}2'$), 146,0, 144,5 (d, $J_{\text{F-C}}=13$ Hz), 144,1, 135,0, 134,2, 129,9 (d, $J_{\text{F-C}}=3$ Hz), 128,5, 126,1, 125,8 (d, $J_{\text{F-C}}=14$ Hz), 125,3 (d, $J_{\text{F-C}}=3$ Hz), 124,9 (d, $J_{\text{F-C}}=2$ Hz), 67,9 (CH_2), 61,5 (d, $J_{\text{F-C}}=4$ Hz, OMe). Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{FNO}_3$: C, 54,51; H, 2,97; N, 3,18. Encontrado: C, 54,60; H, 3,08; N, 3,16.

Etapa C. Un matraz de tres bocas de 250 ml se equipó con un cabezal de destilación, una entrada de N_2 , un agitador mecánico y un termopar. En el matraz se introdujo CsF (21,07 g, 139,0 mmol). Se añadió DMSO anhidro (100 ml) y la suspensión se sometió a vacío/volvió a rellenar (5x) con N_2 . La suspensión se calentó a 80 °C durante 30 min. Se separó por destilación DMSO (30 ml) bajo vacío para separar cualquier agua residual. Se añadió 4,5-dicloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolinato de bencilo (15,34 g, 34,8 mmol) y seguidamente la solución se sometió a vacío/volvió a rellenar con N_2 (5x). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C bajo N_2 . Después de 6 h a 105 °C, un análisis de una parte alícuota mediante GC no mostró ningún pico para el intermedio de monofluor. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (400 g) y se extrajo con EtOAc (3x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada (sat) de NaHCO_3 , agua (5x 100 ml) y salmuera. Los extractos se secaron (MgSO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido color castaño (12,97 g). El sólido se purificó mediante cromatografía rápida (columna de sílice de 330 g; gradiente de 0-20% de EtOAc) para proporcionar un sólido blanco (9,95 g; 70%); p.f. 114-116° C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (dd, $J_{\text{F-H}}=91,4$, 5,5 Hz, 1H, Piridina H), 7,53-7,20 (m, 7H, fenilo), 5,44 (s, 2H, CH_2F), 3,99 (d, $J_{\text{F-H}}=11,2$ Hz, 3H, OMe); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 162,8 (d, $J_{\text{F-C}}=3$ Hz, CO_2Bn), 156,2 (dd, $J_{\text{F-C}}=267$, 12 Hz), 153,9 (d, $J_{\text{F-C}}=255$ Hz), 148,0 (dd, $J_{\text{F-C}}=269$, 11 Hz), 145,4 (t, $J_{\text{F-C}}=7$ Hz), 144,7 (d, $J_{\text{F-C}}=13$ Hz), 144,6 (dd, $J_{\text{F-C}}=13$, 2 Hz), 135,2 (s), 130,6 (d, $J_{\text{F-C}}=3$ Hz), 125,6 (d, $J_{\text{F-C}}=4$ Hz), 125,4 (d, $J_{\text{F-C}}=2$ Hz), 122,0 (d, $J_{\text{F-C}}=14$ Hz), 115,0 (d, $J_{\text{F-C}}=16$ Hz), 67,9 (s, CH_2F), 61,6 (d, $J_{\text{F-C}}=5$ Hz, OMe); $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -123,90 (d, $J_{\text{F-F}}=191,7$ Hz, F4), -128,37 (d, $J_{\text{F-F}}=33,5$ Hz, F2'), -139,64 (dd, $J_{\text{F-F}}=33,5$, 19,7 Hz, F5). Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 58,91; H, 3,21; N, 3,43. Encontrado: C, 59,03; H, 3,20; N, 3,39.

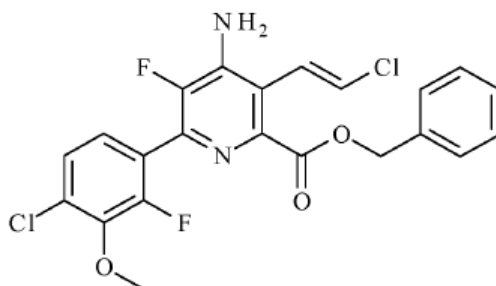
Etapa D. Se puso en suspensión 4,5-difluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolinato de bencilo (4,99 g, 12,2 mmol) en DMSO (110 ml). Se hizo burbujear amoníaco a través de la solución durante 30 min. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (500 ml). El producto se extrajo en EtOAc (3x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5x 100 ml) y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco (4,99 g, 101%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J_{\text{F-H}}=61,5$ Hz, 1H, piridina H3), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,17 (m, 5H), 5,38 (s, 2H, CH_2F), 4,67 (s ancho, 2H, NH2), 3,94 (d, $J_{\text{F-H}}=11,1$ Hz, 3H, OMe); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 164,4 (CO_2R), 153,9 (d, $J_{\text{F-C}}=254$ Hz), 147,6 (d, $J_{\text{F-C}}=256$ Hz), 144,4 (d, $J_{\text{F-C}}=14$ Hz), 144,0 (d, $J_{\text{F-C}}=5$ Hz), 142,2 (d, $J_{\text{F-C}}=12$ Hz), 140,4 (d, $J_{\text{F-C}}=15$ Hz), 135,6 (s), 129,5 (d, $J_{\text{F-C}}=3$ Hz), 128,5 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 125,6 (d, $J_{\text{F-C}}=3$ Hz, CH), 125,2 (d, $J_{\text{F-C}}=4$ Hz, CH), 123,3 (dd, $J_{\text{F-C}}=14$, 4 Hz), 113,1 (d, $J_{\text{F-C}}=4$ Hz, C3), 67,3 (s, CH_2F), 61,5 (d, $J_{\text{F-C}}=4$ Hz, OMe); $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (376

MHz, CDCl_3) δ -128,54 (dd, $J=30,7$, $5,2$ Hz, $\text{F}2'$), -141,84 (dd, $J=30,8$, $61,5$ Hz, $\text{F}5$). HRMS-ESI (m/z) [M] $^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$, 404,0739; encontrado, 404,0757.

Etapa E. Se añadió N-bromosuccinimida (NBS; 580 mg, 3,3 mmol, 1,1 equiv) a una suspensión agitada de 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoro-picolinato de bencilo (1,2 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv) en una 1,2-dicloroetano (15 ml) a 23 °C. La mezcla amarilla brillante resultante se agitó a 23 °C durante 72 h. La mezcla de reacción marrón se concentró por medio de una corriente de N_2 y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con 29% EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado, 4-amino-3-bromo-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo en forma de un polvo color castaño (1,3 g, 93%); IR (película fina) 3370 (s), 3225 (w), 3190 (w), 3093 (w), 3066 (w), 3037 (w), 2948 (w), 1731 (s), 1616 (s) cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,98 (s ancho, 2H), 3,96 (d, $J=1$ Hz, 3H); ESIMS m/z 485 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 12

Preparación de (E)-4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenilo)-3-(2-clorovinil)-5-fluoropicolinato de bencilo (Compuesto 44)

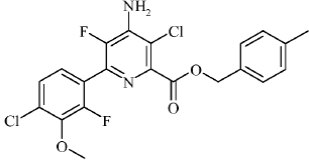
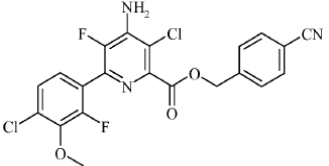
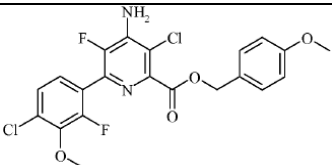
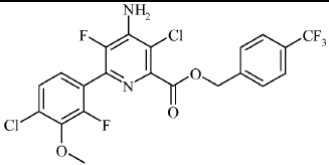
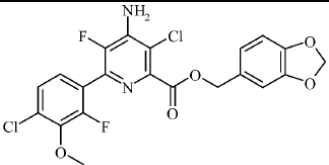
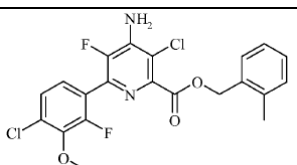
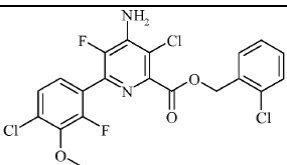
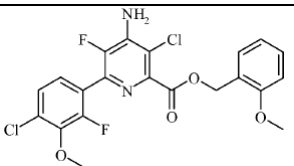


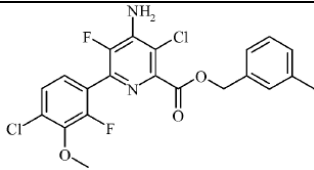
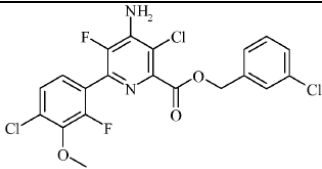
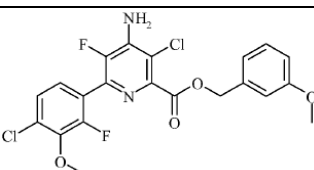
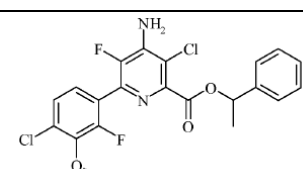
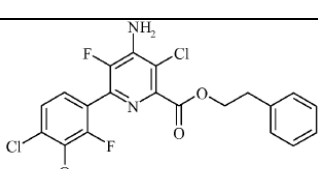
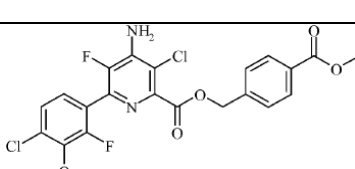
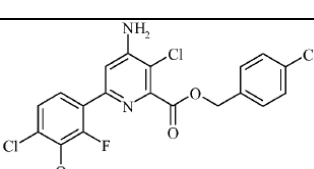
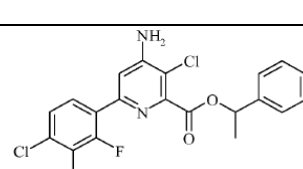
Etapa A. Se combinaron hidruro de tributil-estaño (2,0 ml, 7,3 mmol, 1,0 equiv) y etiltrimetilsilano (2,1 ml, 15 mmol, 2,0 equiv), se añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN; 60 mg, 0,36 mmol, 0,05 equiv) y la solución pura incolora resultante se calentó a 80 °C. Tras calentar, se observó una exotermia a ~110 °C la mezcla de reacción se volvió a enfriar a 80 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C para proporcionar el producto deseado en bruto, (E)-trimetil(2-(tributylestannil)vinil)silano en forma de un aceite amarillo pálido (2,8 g, rendimiento en bruto de 99%); IR (película fina): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 61,96 (d, $J=22,5$ Hz, 1H), 61,60 (d, $J=22,5$ Hz, 1H), 11,54-11,44 (m, 6H), 11,35-11,23 (m, 6H), 0,91-0,82 (m, 15H), 0,03 (s, 9H).

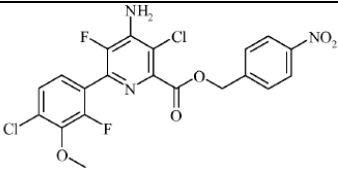
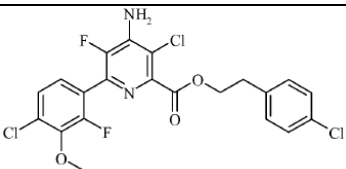
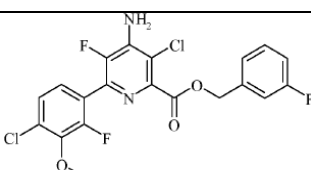
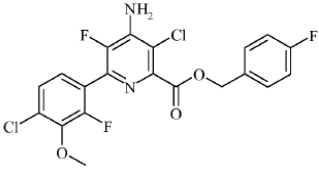
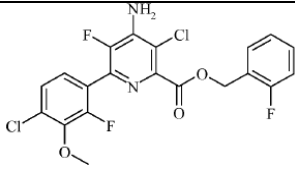
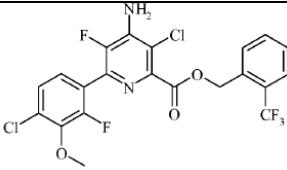
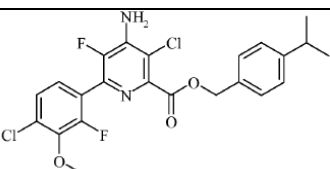
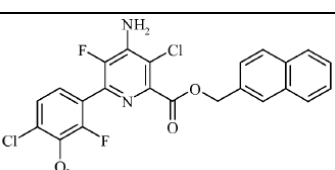
Etapa B. Se añadió (E)-Trimetil(2-(tributylstannil)vinil)silano (1,1 g, 2,7 mmol, 1,1, equiv) a una mezcla agitada de 4-amino-3-bromo-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolinato de bencilo (compuesto 43, 1,2 g, 2,5 mmol, 1,0 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (290 g, 0,25 mmol, 0,10 equiv) en DMF (8,3 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C, dando lugar a una solución amarilla oscura homogénea y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con Et_2O (4x 100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró por gravedad y se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa (gradiente desde acetonitrilo al 5% hasta acetonitrilo al 100%) para proporcionar el producto deseado, (E)- 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoro-3-(2-(trimetilsilil)vinil)picolinato de bencilo, en forma de un aceite marrón claro (460 mg, 38%); 3483 (w), 3376 (m), 3206 (w), 3069 (w), 2955 (s), 2897 (w), 1732 (s), 1619 (s) cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,27 (m, 7H), 61,94 (d, $J=20$ Hz, 1H), 61,28 (d, $J=20$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,62 (s ancho, 2H), 3,95 (d, $J=1$ Hz, 3H), 0,09 (s, 9H); ESIMS m/z 503 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa C. Se añadió N-clorosuccinimida (NCS; 190 mg, 1,4 mmol, 2,0 equiv) a una solución agitada de (E)- 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoro-3-(2-(trimetilsilil)vinil)picolinato de bencilo (350 mg, 0,70 mmol, 1,0 equiv) en DMF (7,0 ml) a 23 °C. La solución verde pálida homogénea se calentó a 50 °C y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con Et_2O (4x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa (gradiente desde acetonitrilo al 5% hasta acetonitrilo al 100%) para proporcionar el producto deseado, (E)- 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-3-(2-clorovinil)-5-fluoropicolinato de bencilo en forma de un polvo de color castaño (70 mg, rendimiento de 22%); IR (película fina) 3486 (s), 3345 (s), 3215 (w), 3069 (w), 3037 (w), 2953 (w), 1719 (s), 1616 (s) cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 6,89 (d, $J=14$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J=14$ Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,62 (s ancho, 2H), 3,97 (d, $J=1$ Hz, 3H); ESIMS m/z 465 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Tabla 1. Estructuras de compuestos en los ejemplos

Compuesto número	Estructura
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

Compuesto número	Estructura
11	
12	
13	
14	
15	
16	
18	
19	

Compuesto número	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

Compuesto número	Estructura
29	
30	
31	
32	
37	
39	

Tabla 2. Datos analíticos para compuestos en la Tabla 1

Compuesto número	Apariencia	p.f. (°C)	ESIMS <i>m/z</i>	¹ H RMN (resistencia de campo, disolvente)	Otros datos RMN
3	Sólido blanco	139	453 ([M+H] ⁺)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 (dd, J = 8,5, 11,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,07 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H)	
4	Sólido blanco	151	464 ([M+H] ⁺)	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7,92-7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,5, 11,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 5,48 (s,	

Compuesto número	Apariencia	p.f. (°C)	ESIMS <i>m/z</i>	¹ H RMN (resistencia de campo, disolvente)	Otros datos RMN
				2H), 3,93 (d, J = 0,9 Hz, 3H)	
5	Sólido blanco	183-184	469 ([M+H] ⁺), 467 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,12 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H)	
6	Sólido blanco	118-119	507 ([M+H] ⁺), 505 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 3,93 (d, J = 0,7 Hz, 3H)	
7	Sólido blanco	170-175	449 ([M+H] ⁺), 447 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,03-7,94 (m, 2H), 7,70- 7,59 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,96 (d, J = 0,8 Hz, 3H)	
8	Sólido blanco	135	453 ([M+H] ⁺), 451 ([M-H] ⁻)	453 (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,38 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 4H), 7,13 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H)	
9	Sólido blanco	183-184	474 ([M+H] ⁺), 472 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,62 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,57-7,37 (m, 4H), 7,30 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	
10	Sólido blanco	135-136	469 ([M+H] ⁺)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,46 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H)	
11	Sólido blanco	150	453 ([M+H] ⁺), 451 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,46 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H)	
12	Sólido blanco	147-148	474 ([M+H] ⁺), 472 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 4H), 7,30 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,93 (d, J = 0,7 Hz, 3H)	

Compuesto número	Apariencia	p.f. (°C)	ESIMS <i>m/z</i>	¹ H RMN (resistencia de campo, disolvente)	Otros datos RMN
13	Sólido blanco	164-165	469 ([M+H] ⁺), 467 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,47 (dd, J = 8,5, 11,5 Hz, 1H), 7,36- 7,25 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,93 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 3,74 (s, 3H)	
14	Aceite incoloro		453 ([M+H] ⁺), 451 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7,50- 7,43 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,35- 7,26 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,08 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 6,6 Hz, 3H)	¹⁹ F NRM δ (376 MHz, DMSO d ₆) δ -129,03 (d, J=82,1 Hz), -137,77 (d, J = 28,1 Hz)
15	Sólido blanco	84-85	453 ([M+H] ⁺), 451 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,47 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 451 1H), 7,36-7,18 (m, 6H), 7,05 (s, 2H), 4,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H)	
16	Sólido blanco	182	498 ([M+H] ⁺), 455 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02- 7,95 (m, 2H), 7,59 m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,93 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,86 (s, 3H)	
18	Sólido blanco	100-108	457 ([M+H] ⁺), 455 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 (dd, J = 8,6, 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,96 (d, J = 0,9 Hz, 3H)	
19	Sólido blanco	110-113	435 ([M+H] ⁺), 433 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (dd, J = 8,6, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,4, 3,4 Hz, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,21 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,97 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H)	
21	Sólido blanco	207-208	484 ([M+H] ⁺), 482 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, acetona-d ₆) δ 8,33- 8,25 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 15,3, 8,5, 4,1 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,99 (d, J = 1,1 Hz, 3H)	
22	Sólido blanco	107-108	485 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,48 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,27 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H)	

Compuesto número	Apariencia	p.f. (°C)	ESIMS <i>m/z</i>	¹ H RMN (resistencia de campo, disolvente)	Otros datos RMN
23	Sólido blanco	160-161	457 ([M+H] ⁺), 455 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,41 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,6 Hz, 3H)	
24	Sólido blanco	143-144	457 ([M+H] ⁺)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55-7,50 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,13 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	
25	Sólido blanco	169	457 ([M+H] ⁺), 455 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,57 (dt, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 9,4, 4,6, 1,7 Hz, 2H), 7,26 (ddd, J = 15,6, 7,3, 2,8 Hz, 3H), 7,13 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,5 Hz, 3H)	
26	Sólido blanco	133-134	507 ([M+H] ⁺), 505 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84-7,69 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,6 Hz, 3H)	
27	Sólido blanco	75-76	481 ([M+H] ⁺), 479 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,46 (dd, J = 8,5, 11,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,12 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,88 (dt, J = 13,7, 61,8 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H)	
28	Sólido blanco	142-143	489 ([M+H] ⁺), 487 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, acetona-d ₆) δ 8,06 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 15,3, 8,5, 4,1 Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,00 (d, J = 1,1 Hz, 3H)	
29	Sólido blanco	144-145	497 ([M+H] ⁺), 495 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, acetona-d ₆) δ 8,19 (dd, J = 1,7, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,4) Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,00 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,90 (s, 3H)	
30	Sólido blanco	167-168	485 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, acetona-d ₆) δ 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,00 (d, J = 1,1 Hz, 3H)	
31	Sólido blanco	145	485	(400 MHz, acetona-d ₆) δ 7,50-7,39 (m, 3H), 7,33 (ddd, J =	

Compuesto número	Apariencia	p.f. (°C)	ESIMS <i>m/z</i>	¹ H RMN (resistencia de campo, disolvente)	Otros datos RMN
			([M+H] ⁺), 483 ([M-H] ⁻)	8,4, 7,9, 4,4 Hz,) 3H), 6,48 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,00 (d, J = 1,1 Hz, 3H)	
32	Sólido incoloro	161	497 ([M+H] ⁺), 495 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, acetona-d ₆) δ 8,02 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,54- 7,35 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,01 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H)	
37	Aceite amarillo		435 ([M+H] ⁺), 433 ([M-H] ⁻)	435 (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,67 (dd, J = 8,6, 7,9 Hz, 433 1H), 7,29 (dd, J = 15,8,) 3,6 Hz, 4H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 3,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H)	
39	Cristales blancos	90-91,5	421 ([M+H] ⁺)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,73-7,11 (m, 9H), 5,45 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,97 (d, J = 0,6 Hz, 3H)	

Ejemplo 13. Evaluación de la actividad herbicida general posterior al brote

Se plantaron semillas o nuececillas de las especies de plantas de ensayo deseadas en una mezcla de plantación Sun Gro Metro-Mix® 360, que tiene normalmente un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de 30 por ciento, en tiestos de plástico con un área superficial de 84,6 centímetros cuadrados (cm²). Cuando se necesitó asegurar una buena germinación y unas plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se hicieron crecer durante 7-31 días (d) en un invernadero con un fotoperíodo aproximado de 15 horas (h) que se mantuvo a 23-29 °C durante el día y a 22-28 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua sobre una base regular y se proporcionó una iluminación complementaria con lámparas de 100 vatios de haluro metálico elevadas en la medida necesaria. Las plantas se emplearon para el ensayo cuando alcanzaron la primera o segunda fase de hojas verdaderas.

Los tratamientos consistieron en ésteres de compuestos 39 y G. El compuesto G es 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-metoxipirimidino-4-carboxilato de metilo. Se colocó una cantidad pesada, determinada por medio de la máxima tasa que iba a ser ensayada, de cada compuesto del ensayo en un vial de vidrio de 25 ml y se disolvió en 4 ml de una mezcla 97:3 v/v (volumen/ volumen) de acetona y dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener soluciones madres concentradas. Si el compuesto del ensayo no se disolvió fácilmente, la mezcla se calentó y/o se sonicó. Las soluciones madres concentradas obtenidas se diluyen con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton® X-155 en una relación de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener soluciones pulverizadoras que contenían las mayores tasas de aplicación. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales mediante una dilución en serie de 12 ml de la solución de tasa elevada en una solución que contenía 2 ml de una mezcla 97:3 v/v (volumen/ volumen) de acetona y DMSO y 10 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton X-155 en una relación de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa elevada. Los requisitos del compuesto están basados en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 litros por hectárea (l/ha). Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador de rastreo Mandel elevado equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados (m²) a una altura de pulverización de 43 cm por encima de la altura media de la copa de la planta. Se pulverizaron plantas testigos de la misma manera con el disolvente en blanco.

Las plantas tratadas y las plantas testigos se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se regaron mediante subirrigación para evitar el escurrimiento de los compuestos del ensayo. Después de 14 d, se determinó visualmente el estado de las plantas del ensayo y se compararon con las plantas sin tratar y se valoraron sobre una escala de 0 a 100 por ciento en la que 0 corresponde ningún deterioro y 100 corresponde a una destruc-

ción completa.

Algunos de los compuestos ensayados, tasas de aplicación empleadas, especies de plantas tratadas y resultados se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 3: Actividad de compuestos herbicidas en aplicaciones posteriores al brote a diversas tasas (14 días después de la aplicación (DAA))

Número de compuesto	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Deterioro visual (%)
		IPOHE
G	35	65
G	17,5	50
G	8,75	40
39	35	80
39	17,5	75
39	8,75	70

IPOHE = *Ipomoea hederacea* (campanilla, hoja de yedra)

g ai/ha = gramos de ingrediente activo por hectárea

DAA = días después de aplicación

Ejemplo 14. Evaluación de la actividad herbicida posterior al brote en cultivos de cereales

- 10 Se plantaron semillas de la planta de ensayo deseada en una mezcla de plantación Sun Gro Metro-Mix® 360, que tiene normalmente un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de 30 por ciento, en tiestos de plástico con un área superficial de 84,6 cm². Cuando fue necesario asegurar una buena germinación y unas plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se hicieron crecer durante 7-36 d en un invernadero con un fotoperiodo aproximado de 14 h que se mantuvo a 18 °C durante el día y 17 °C durante la
- 15 noche. Se añadieron nutrientes y agua sobre una base regular y se proporcionó una iluminación complementaria con lámparas de 1.000 vatios de haluros metálicos elevadas en la medida necesaria. Las plantas fueron empleadas para los ensayos cuando alcanzaron la segunda o tercera fase de hojas verdaderas.

- Los tratamientos consistieron en ésteres de compuestos 39, 40 y 42 y B, G y H. El compuesto B es 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de metilo; el compuesto G es 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolinato de metilo y el compuesto H es 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenilo)-5-fluoropicolinato de metilo. Una cantidad pesada, determinada por medio de la tasa más elevada que iba a ser ensayada de cada compuesto del ensayo, se colocó en un vial de vidrio de 25 ml y se disolvió en 8 ml de una mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO para obtener soluciones madres concentradas. Si el compuesto del ensayo no se disolvió fácilmente, la mezcla se calentó y/o se sonicó. Las soluciones madres concentradas obtenidas se diluyeron con 16 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Agri-dex y tensioactivo Triton® X-77 en una relación de 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 v/v que contenían las tasas de aplicación más elevadas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales mediante una dilución en serie de 12 ml de la solución de tasa elevada de una solución que contenía 4 ml de una mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO y 8 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Agri-dex y tensioactivo Triton® X-77 en una relación de 48,5:39,0:10,0:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa elevada. Los requisitos de los compuestos están basados en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 l/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador de rastreo Mandel elevado equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 m² a una altura de pulverización de 43 cm por encima de la altura media de la copa de la planta. Las
- 35 plantas testigos se pulverizaron de la misma manera con el producto en blanco.

- Las plantas tratadas y las plantas testigos se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se regaron mediante subirrigación para evitar el escurrimiento de los compuestos del ensayo. Después de 20-22 d, se determinó visualmente el estado de las plantas ensayadas en comparación con el de las plantas sin tratar y se valoraron sobre una escala de 0 a 100 por ciento en la que 0 corresponde a la ausencia de deterioro y 100 corresponde a una destrucción completa.
- 40

Algunos de los compuestos ensayados, tasas de aplicación empleadas, especies de plantas ensayadas y resultados se proporcionan en las tablas 5-8.

Tabla 5: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de trigo (35 g ae/ha y 21 DDA)

Número compuesto	Deterioro visual (%)	
	POLCO	SINAR
B	60	70
42	95	93

Tabla 6: Actividad herbicida de compuestos en sistemas de cultivo de trigo (35 g ae/ha y 21 DDA)

Número Compuesto	Deterioro visual (%)				
	SINAR	KCHSC	SASKR	MATCH	POLCO
G	80	87	80	75	85
39	95	95	90	95	95

5 Tabla 7: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de trigo a diversas tasas (21 DDA)

Número de compuesto	Tasa de aplicación (g ae/ha)	Deterioro visual (%)
		CIRAR
G	17,5	80
G	8,75	70
39	17,5	95
39	8,75	90

Tabla 8: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de trigo (8,75 g ae/ha y 21 DDA)

Número Compuesto	Deterioro visual (%)		
	SINAR	VERPE	PESGL
H	87	80	0
40	98	95	65

CIRAR = *Cirsium arvense* (Cardo, Canadá)

10 KCHSC = *Kochia scoparia* (Kochia)

MATCH = *Matricaria chamomilla* (Manzanilla, silvestre)

PESGL = *Pennisetum glaucum* (avena alta, amarilla)

POLCO = *Polygonum convolvulus* (trigo sarraceno, silvestre)

SASKR = *Salsola kali* (Cardo, ruso)

15 SINAR = *Brassica sinapis* (mostaza, silvestre)

VERPE = *Veronica persica* (Verónica pérsica, arce rojo)

g ae/ha = equivalente de gramos de ácido por hectárea

DDA = Días después de aplicación

Ejemplo 15. Evaluación de actividad herbicida posterior al brote en pastizales

Se plantaron semillas de las plantas de ensayo deseadas en una mezcla de plantación Sun Gro Metro-Mix® 360, que tiene normalmente un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de 30 por ciento, en tiestos de plástico con un área superficial de 139,7 cm². Cuando fue necesario asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se hicieron crecer en un invernadero con un fotoperiodo aproximado de 14 h que se mantuvo a 24 °C durante el día y 21 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua sobre una base regular y se proporcionó una iluminación complementaria con lámparas de haluros metálicos elevadas de 1.000 vatios, en la medida necesaria. Las plantas fueron empleadas para los ensayos cuando alcanzaron una fase de cuatro a seis hojas verdaderas, dependiendo de las especies.

Los tratamientos consistieron en ésteres de compuestos 39, y G. El compuesto G es 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolinato de metilo. Una cantidad pesada, determinada por medio de la tasa más elevada que iba a ser ensayada de cada compuesto del ensayo, se colocó en un vial de vidrio de 25 ml y se disolvió en 8 ml de una mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO para obtener soluciones madres concentradas. Si el compuesto del ensayo no se disolvió fácilmente, la mezcla se calentó y/o se sonicó. Las soluciones madres concentradas obtenidas se diluyeron con 16 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Agri-dex y tensioactivo Triton® X-77 en una relación v/v de 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 para obtener soluciones pulverizadoras que contenían las tasas de aplicación más elevadas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales mediante la dilución en serie de 12 ml de la solución de tasa elevada en una solución que contenía 4 ml de una mezcla de 97:3 v/v de acetona y DMSO y 8 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Agri-dex y tensioactivo Triton® X-77 en una relación v/v de 48,5:39,0:10,0:1,5:1,0:0,02 para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa elevada. Los requisitos de los compuestos están basados en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 l/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador de rastreo Mandel elevado equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 m² a una altura de pulverización de 43 cm por encima de la altura media de la copa de la planta. Las plantas testigos fueron pulverizadas de la misma manera con el producto en blanco.

Las plantas tratadas y las plantas testigos se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se regaron mediante subirrigación para evitar el escurrimiento de los compuestos del ensayo. Después de 35 d, se determinó visualmente el estado de las plantas del ensayo en comparación con las plantas sin tratar y se valoraron sobre una escala de 0 a 100 por ciento en la que 0 corresponde a la ausencia de deterioro y 100 corresponde a la destrucción completa.

Algunos de los compuestos ensayados, tasas de aplicación empleadas, especies de plantas ensayadas y resultados se proporcionan en las tablas 11 y 12.

Tabla 11: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de pastizales a diversas tasas (35 DAA)

Número de compuesto	Tasa de aplicación (g ae/ha)	Deterioro visual (%)
		CIRAR
G	35	60
G	17,5	40
39	35	95
39	17,5	100

Tabla 12: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de pastizales a diversas tasas (35 DAA)

Número de compuesto	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Deterioro visual (%)
		SOOSS
G	140	50
G	70	30
39	140	100
39	70	85

CIRAR = *Cirsium arvense* (Cardo, Canadá)

SOOSS = *Solidago* L. spec (solidago)

g ae/ha = g equivalente de ácido por hectárea

DAA = Días después de la aplicación

5 Ejemplo 16. Evaluación de la actividad herbicida por aplicación foliar posterior al brote en arroz de plantación directa.

Se plantaron semillas o nuececillas de la especie de planta de ensayo deseada en una matriz de terreno preparada mezclando un suelo limoso (43 por ciento de limo, 19 por ciento de arcilla y 38 por ciento de arena, con un pH de 8,1 y un contenido de materia orgánica de 1,5 por ciento) y arena de río en una relación de 80 a 20. La matriz de terreno estaba contenida en tiestos de plástico con un área superficial de 139,7 cm². Cuando se necesitó asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se hicieron crecer durante 10-17 d en un invernadero con un fotoperíodo aproximado de 14 h que se mantuvo a 29 °C durante el día y a 26 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua sobre una base regular y se proporcionó una iluminación complementaria con lámparas de 1.000 vatios de haluro metálico elevadas en la medida necesaria. Las plantas se emplearon para ensayar cuando alcanzaron la segunda o tercera fase de hojas verdaderas.

Los tratamientos consistieron en ésteres de los compuestos 1-4, 6-8, 10, 11, 13-16, 20-31, 38, 41 y 42, y A-E. El compuesto A es 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolinato de metilo; el compuesto B es 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de metilo; el compuesto C es 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenilo)picolinato de metilo y el compuesto E es 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolinato de metilo. Las cantidades pesadas de compuestos de calidad técnica se colocaron viales de vidrio de 25 ml y se disolvieron en un volumen de 97:3 v/v de acetona y DMSO para obtener soluciones madres 12X. Si el compuesto del ensayo no se disolvió rápidamente, la mezcla se calentó y/o se sonicó. Las soluciones madres concentradas se añadieron a las soluciones pulverizadoras de forma que las concentraciones finales de acetona y DMSO fueron de 16,2% y 0,5% respectivamente. Las soluciones pulverizadoras se diluyeron hasta las concentraciones finales apropiadas con la adición de 10 ml de una mezcla acuosa de 1,5% (v/v) de concentrado de aceite de cultivo Agri-dex. Generalmente, se formularon múltiples concentraciones de soluciones pulverizadoras y se ensayaron utilizando la misma solución madre. Las soluciones pulverizadoras finales contenían 1,25% (v/v) de concentrado de aceite de cultivo Agri-dex. Los requisitos de los compuestos están basados en un volumen de 12 ml a una tasa de 187 l/ha. Las soluciones pulverizadoras se aplicaron al material vegetal con un pulverizador de rastreo Mandel elevado equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados (m²) a una altura de pulverización de 43 cm por encima de la altura media de la copa de la planta. Las plantas testigos se pulverizaron de la misma manera con el producto en blanco de disolvente.

Las plantas tratadas y las plantas testigos se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se regaron mediante subirrigación para evitar el escurrimiento de los compuestos del ensayo. Después de 3 semanas, se determinaron visualmente las condiciones de las plantas de ensayo, en comparación con las de las plantas sin tratar, y se valoraron en una escala de 0 a 100 por ciento en la que 0 corresponde a ningún deterioro y 100 corresponde a una destrucción completa.

Aplicando el análisis del sistema probit bien aceptado como se describe por J. Berkson en la publicación Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) y por D. Finney en la publicación "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), se pueden usar los datos agrupados para calcular los valores de GR₅₀ y GR₈₀, que se definen como los factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida necesaria para destruir o reprimir un 50% o un 80%, respectivamente, de una planta diana.

Algunas de las tasas y relaciones de aplicación empleadas, especies de plantas ensayadas y resultados se proporcionan en las tablas 13-18.

Tabla 13: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (17,5 g ae/ha y 21 DDA; el deterioro visual puede representar los datos agrupados de múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)						
	ECHCG	ECHCO	AESSE	SEBEX	CYPES	CYPIR	SCPJU
A	60	50	0	20	60	80	20
41	95	95	100	99	100	100	90

Tabla 14: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (8,75 g ae/ha y 21 DDA; el deterioro visual puede representar los datos reunidos en ensayos múltiples)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	ECHCO	CYPIR
B	50	60
42	85	100

5 Tabla 15: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (8,75 g ae/ha y 21 DDA; el deterioro visual puede representar los datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)			
	ECHCO	BRAPP	CYPDI	SCPJU
C	84	74	96	90
38	90	90	100	100

Tabla 17: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivos de arroz (8,75 g ae/ha y 21 DDA; el deterioro visual puede representar los datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	CYPDI	SCPJU
E	89	61
1	100	93
8	99	99
25	100	100
26	100	100
10	100	91
11	99	97
23	100	100
13	95	80
29	100	100
3	100	99
2	100	100
24	100	100
6	100	100
16	94	85
4	80	80
20	100	100
21	100	100
27	100	100

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	CYPDI	SCPJU
31	100	100
30	99	0
15	100	90
22	100	90
28	100	100
7	70	60
14	95	50

Tabla 18: Cálculos de la reducción del crecimiento de los compuestos en sistemas de cultivo de arroz

Especie	Número compuesto	GR ₅₀	GR ₈₀	GR ₉₀
ECHCG	E	3,7	17,1	38,1
	1	<4,38	<4,38	6,1
POLPY	E	30,7	>70	>70
	1	<8,75	19,7	46,7
BRAPP	E	<4,38	22,7	84,3
	1	<4,38	9,9	26,0
ECHCO	E	<4,38	14,6	55,6
	1	2,4	7,8	14,4

AESSE = *Aeschynomene sensitive* SW./L. (algarroba común sensible)

5 BRAPP = *Brachiaria platyphylla* (GRISEB.) NASH (marcador de hierba de hojas anchas)

CYPDI = *Cyperus difformis* L. (junquillo de flores pequeñas)

CYPES = *Cyperus esculentus* L. (coquillo amarillo)

CYPIR = *Cyperus iria* L. (junquillo del arroz)

ECHCG = *Echinochloa crus-galli* (L.) P.BEAUV. (hierba de corral)

10 ECHCO = *Echinochloa colonum* (L.) LINK arroz selvático)

POLPY = *Polygonum pensylvanicum* L. (persicania de Pennsylvania)

SCPJU = *Scirpus juncooides* ROXB. (enea japonesa)

SEBEX = *Sesbania exaltata* (RAF.) CORY/RADB. (sesbania del cáñamo)

g ae/ha = gramos de equivalente de ácido por hectárea

15 DDA = días después de la aplicación

GR₅₀ = concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento de una planta en un 50% con relación a una planta sin tratar

GR₈₀ = concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento de una planta en un 80% con relación a una planta sin tratar

GR₉₀ = concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento de una planta en un 50% con relación a una planta sin tratar

Ejemplo 17. Evaluación de la actividad herbicida aplicada en agua en arroz con cáscara trasplantado

Se plantaron semillas o nuececillas de malezas de la especie de planta de ensayo deseada en terreno encharcado (barro) preparando mezclado un terreno mineral no esterilizado (28 por ciento de limo, 18 por ciento y 54 por ciento de arena, con un pH de 7,3 a 7,8 y un contenido de materia orgánica de 1,0 por ciento) y agua en una relación de 100 kilogramos (kg) de terreno para 19 litros (l) de agua. El barro preparado se suministró en partes alícuotas de 250 ml en tiestos de plástico no perforados de 480 ml con un área superficial de 91,6 cm² dejando un espacio en cabeza de 3 cm en cada tiesto. Las semillas de arroz se plantaron en una mezcla de plantación Sun Gro MetroMix 306, que tiene normalmente un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de 30 por ciento, en bandejas de siembra de plástico. Los plantones en la segunda y tercera fases de hojas de crecimiento fueron trasplantados a 650 ml de barro contenido en tiestos de plástico no perforados de 960 ml con un área superficial de 91,6 cm² cuatro días antes de la aplicación del herbicida. El arrozal se creó rellenando el espacio de cabeza de 3 cm de los tiestos con agua. Cuando fue necesario asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se hicieron crecer durante 4-14 d en un invernadero con un fotoperiodo aproximado de 14 h que se mantuvo a 29 °C durante el día y 26 °C durante la noche. Los nutrientes fueron añadidos en forma de Osmocote (17:6:10, nitrógeno:fósforo:potasio (N:P:K) + nutrientes menores) a 2 gramos (g) por cuenco. Se añadió agua sobre una base regular para mantener inundado el arrozal y se proporcionó una iluminación complementaria con lámparas de 1.000 vatios de haluro metálico elevadas en la medida necesaria. Las plantas se emplearon para ser ensayadas cuando alcanzaron la segunda o tercera fase de hojas verdaderas.

Los tratamientos consistieron en ésteres de compuestos 1-4, 6-32, 36-39, 41 y 42, y A-G. El compuesto A es 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenilo)-5-fluoropicolinato de metilo; el compuesto B es 4-amino-3-cloro-6-(4-ciclopropilfenilo)-5-fluoropicolinato de metilo; el compuesto C es 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenilo)picolinato de metilo; el compuesto E es 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropicolinato de metilo y el compuesto G es 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)picolinato de metilo. Se colocaron cantidades pesadas de compuestos de calidad técnica en viales de vidrio de 120 ml individuales y se disolvieron en 20 ml de acetona para obtener soluciones madres 12X. Si el compuesto del ensayo no se disolvió fácilmente, la mezcla se calentó y/o se sonicó. Las soluciones madres concentradas obtenidas se diluyeron con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía 2,5 de concentrado de aceite de cultivo Agri-dex (v/v). Las soluciones de aplicación final contenían 1,25% (v/v) de concentrado de aceite de cultivo Agri-dex. Generalmente se ensayaron múltiples concentraciones utilizando la misma solución madre. Las aplicaciones se hicieron inyectando una cantidad aproximada de la solución de aplicación en la capa acuosa del arrozal. Las plantas testigos fueron tratadas de la misma manera con el producto en blanco de disolvente.

Las plantas tratadas y las plantas testigos se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se añadió agua en la medida necesaria para mantener un arrozal inundado. Después de 3 semanas, se determinó visualmente el estado de las plantas de ensayo, en comparación con las plantas sin tratar y se valoraron en una escala de 0 a 100 por ciento en la que 0 corresponde a ningún deterioro y 100 corresponde a una destrucción completa.

Aplicando el análisis del sistema probit bien aceptado como se describe por J. Berkson en la publicación Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) y por D. Finney en la publicación "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), los datos reunidos pueden ser usados para calcular los valores de GR₅₀ y GR₈₀, que se definen como los factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida necesaria para destruir o reprimir un 50 por ciento o un 80 por ciento, respectivamente, de una planta diana.

Algunos de los compuestos ensayados, tasas de aplicación empleadas, especies de plantas ensayas y resultados se proporcionan en las tablas 19-28.

Tabla 19: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (35 g ae/ha y 21 DAA; el deterioro visual puede representar datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	ECHCG	SCPJU
A	40	60
41	95	100

Tabla 20: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (17,5 g ae/ha y 21 DAA; el deterioro visual puede representar datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	ECHCG	
B	10	
42	70	

5 Tabla 22: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (35 g ae/ha y 21 DAA; el deterioro visual puede representar datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	ECHCG	SCPJU
C	36	83
38	99	100

Tabla 24: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (35 g ae/ha y 21 DAA; el deterioro visual puede representar datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	FIMMI	
G	61	
39	100	
36	100	

10 Tabla 25: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (35 g ae/ha y 21 DAA; el deterioro visual puede representar datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	CYPRO	
G	47	
39	80	
17	100	

Tabla 26: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (35 g ae/ha y 21 DAA; el deterioro visual puede representar datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	ECHCG	
G	74	
39	100	
18	100	

17	98
19	90
37	98

Tabla 27: Actividad de compuestos herbicidas en sistemas de cultivo de arroz (17,5 g ae/ha y 21 DAA; el deterioro visual puede representar datos reunidos en múltiples ensayos)

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	ECHCG	SCPJU
E	26	75
1	87	99
8	100	100
9	100	100
25	10	90
26	20	100
10	70	100
32	60	100
11	97	99
12	100	100
23	60	95
13	98	98
29	10	60
3	78	99
2	97	99
24	70	100
6	60	95
16	90	99
31	50	85
20	50	0
27	10	80
21	10	80
4	95	95
30	50	85
14	10	70
15	30	70
22	0	40
28	10	50

Número de compuesto	Deterioro visual (%)	
	ECHCG	SCPJU
7	80	90

Tabla 28: Cálculos de reducción del crecimiento para compuestos en sistemas de cultivo de arroz

Especie	Número compuesto	GR ₅₀	GR ₈₀	GR ₉₀
		g ae/ha		
ECHCG	E	33,2	58,5	78,7
	1	10,9	21,8	31,2
SCPJU	E	9,6	20,0	29,5
	1	<8,75	4,4	10,8
LEFCH	E	59,9	99,4	130,0
	1	50,4	78,6	99,1
FIMMI	E	14,4	21,7	26,8
	1	<17,5	<17,5	<17,5

CYPRO = *Cyperus rotundus* L. (coquillo púrpura)

5 ECHCG = *Echinochloa crus-galli* (L.) P.BEAUV. (hierba de corral)

FIMMI = *Fimbristylis miliacea* (L.) VAHL (globo fringerush)

LEFCH = *Leptochloa chinensis* (L.) NEES (sprangletop chino)

SCPJU = *Scirpus juncoides* ROXB. (enea japonesa)

g ae/ha = gramos de equivalente de ácido por hectárea

10 DAA = días después de la aplicación

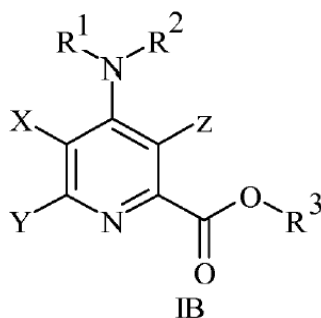
GR₅₀ = concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento de una planta en un 50% con relación a una planta sin tratar

GR₈₀ = concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento de una planta en un 80% con relación a una planta sin tratar

15 GR₉₀ = concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento de una planta en un 90% con relación a una planta sin tratar

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IB:



en la cual

5 X representa H o F;

Y representa alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo sustituido con 1-4 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, ciano, nitro, NR¹R² o en que dos sustituyentes contiguos se toman conjuntamente como -O(CH₂)_nO- o -O(CH₂)_n- en que n = 1 o 2;

10 Z representa halógeno o alquenilo C₂-C₄;

R¹ y R² representan independientemente H, alquilo C₁-C₆ o acilo C₁-C₆;

15 R³ representa arilalquilo C₇-C₁₁ que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, alquiltio C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆ o en que dos sustituyentes contiguos se toman conjuntamente como -O(CH₂)_nO- en que n = 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el X representa H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el X representa F.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el Y representa fenilo sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z representa Cl.

20 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ y R² representan H.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ representa un bencilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ representa un bencilo sin sustituir o sustituido en orto, meta o para.

25 9. Una composición herbicida que comprende una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de fórmula IB según la reivindicación 1, en una mezcla con un adyuvante o vehículo aceptable en agricultura.

10. Un método para reprimir vegetación no deseable, que comprende poner en contacto la vegetación a través de aplicación foliar o con agua o el lugar de la misma, o aplicando al terreno o al agua para evitar el brote de vegetación, con una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de IB según la reivindicación 1.

30 11. Un método para la represión selectiva posterior al brote de vegetación no deseable en presencia de arroz, trigo o forraje que comprende aplicar a dicha vegetación no deseable una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de compuesto IB según la reivindicación 1, o una composición herbicida del mismo.