

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 103**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/40** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**A01N 43/54** (2006.01)

**C07D 213/79** (2006.01)

**C07D 239/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/US2014/024285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14150809**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14768802 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2967057**

54 Título: **Nuevos carboxilatos de 4-aminopiridina y 6-aminopirimidina como herbicidas**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361791892 P**

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

**09.05.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ECKELBARGER, JOSEPH, D.;  
EPP, JEFFREY, B.;  
FISCHER, LINDSEY, G.;  
GIAMPIETRO, NATALIE, C.;  
KISTER, JEREMY;  
PETKUS, JEFFREY;  
ROTH, JOSHUA;  
SATCHIVI, NORBERT, M.;  
SCHMITZER, PAUL, R.;  
SIDDALL, THOMAS, L. y  
YERKES, CARLA, N.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 712 103 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

Nuevos carboxilatos de 4-aminopiridina y 6-aminopirimidina como herbicidas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Núm. Serie 61/791,892 presentada el 15 de marzo de 2013.

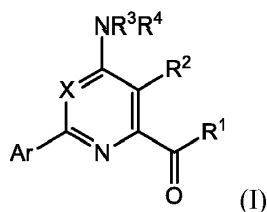
## Antecedentes

10 La aparición de vegetación no deseable, p.ej., malas hierbas, es un problema constante al que se enfrentan los agricultores en cultivos, pastos y otros entornos. Las malas hierbas compiten con los cultivos y producen un impacto negativo en el rendimiento de los cultivos. El uso de herbicidas químicos es una herramienta importante para reprimir la vegetación no deseable. Los derivados de herbicidas piridina y pirimidina se describen, p. ej., en los documentos WO 2009/138712 A1, WO 2013/003740 A1, WO 03/011853 A1, WO 2005/063721 A1, US 2009/0062125 A1 y US 2007/0179060 A1.

15 Sigue existiendo la necesidad de nuevos herbicidas químicos que ofrezcan un espectro más amplio de represión de malas hierbas, selectividad, daño mínimo al cultivo, estabilidad en el almacenamiento, facilidad de manejo, mayor actividad contra las malas hierbas y/o medios para abordar la tolerancia a los herbicidas que se desarrolla con respecto a herbicidas actualmente en uso.

## Compendio

En la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



20 en donde

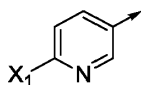
X es N o CY, en donde Y es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tio;

R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>;

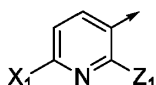
25 R<sup>2</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, haloalquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, ciano, o un grupo de fórmula -CR<sup>17</sup>=CR<sup>18</sup>-SiR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno, F, o Cl; R<sup>18</sup> es hidrógeno, F, Cl, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, y R<sup>21</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenilo sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, u OH;

30 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, trialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililo, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fosfonilo, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en conjunto representan =CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente  
35 hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros;

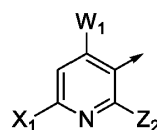
Ar se selecciona del grupo que consiste en Ar1, Ar2, Ar3, Ar4 y Ar5



Ar1



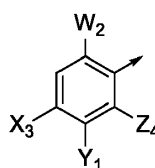
Ar2



Ar3



Ar4



Ar5

en donde

$W_1$  es F;

$W_2$  es hidrógeno o F;

5  $X_1$  es hidrógeno, F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo, ciclopropilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halociclopropilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

$X_2$  es hidrógeno, F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, halociclopropilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, o NO<sub>2</sub>;

10  $X_3$  es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, halociclopropilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, o NO<sub>2</sub>;

$Y_1$  es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, o NO<sub>2</sub>;

15  $Z_1$  es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

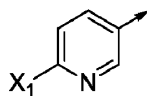
$Z_2$  es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

$Z_3$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

20  $Z_4$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio; y

en donde cuando Ar es:

a)



25 en ese caso X es N, CH, CF, CCl o CCH<sub>3</sub>;

con la condición de que:

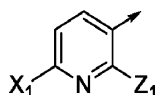
i)  $X_1$  no es hidrógeno, F, Cl u OCH<sub>3</sub> cuando R<sup>2</sup> es Cl o vinilo y X es N;

ii)  $X_1$  no es hidrógeno, Cl u OCH<sub>3</sub> cuando R<sup>2</sup> es Cl y X es CH;

iii)  $X_1$  no es Cl cuando R<sup>2</sup> es Cl y X es CF; y

30 iv)  $X_1$  no es CF<sub>3</sub>, ciclopropilo u OCH<sub>3</sub> cuando R<sup>2</sup> es OCH<sub>3</sub> y X es CF;

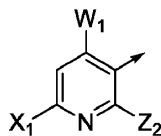
b)



en ese caso X es N, CH o CF;

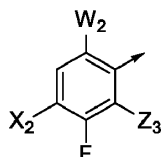
con la condición de que  $X_1$  no es hidrógeno, CH<sub>3</sub>, o OCH<sub>3</sub> cuando R<sup>2</sup> es Cl y X es N;

c)



en ese caso X es N, CH o CF;

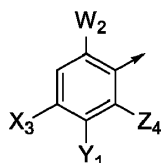
d)



5

en ese caso X es N, CH o CF; y

e)



en ese caso X es N, CH o CF;

10 o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este.

También se proporcionan métodos para reprimir la vegetación no deseable que comprende (a) poner en contacto la vegetación no deseable o zona adyacente a la vegetación no deseable o (b) poner en contacto con el suelo o el agua antes del brote una cantidad eficaz como herbicida de al menos un compuesto de Fórmula (I) o un derivado de este aceptable desde el punto de vista agrícola.

15 Según se utiliza en la presente memoria, herbicida e ingrediente activo herbicida significa un compuesto que reprime la vegetación no deseable cuando se aplica en una cantidad apropiada.

Según se utiliza en la presente memoria, reprimir o reprimir la vegetación no deseable significa eliminar o prevenir la vegetación, o causar algún otro efecto que modifique adversamente la vegetación, p. ej., desviaciones del crecimiento o desarrollo natural, regulación, desecación, retraso y similares.

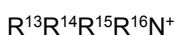
20 Según se utiliza en la presente memoria, una cantidad eficaz como herbicida o que reprime la vegetación es una cantidad de ingrediente activo herbicida cuya aplicación reprime la vegetación no deseable relevante.

Según se utiliza en la presente memoria, aplicar un herbicida o una composición herbicida representa distribuir directamente a la vegetación elegida como diana o al lugar de este o la zona donde se desea reprimir la vegetación no deseable. Los métodos de aplicación incluyen, pero no se limitan a, ponerlo en contacto antes del brote con el suelo o el agua, o ponerlo en contacto después del brote con la vegetación no deseable o la zona adyacente a la vegetación no deseable.

25 Según se utiliza en la presente memoria, las plantas y la vegetación incluyen, pero no se limitan a, semillas latentes, semillas germinantes, plántulas brotantes, plantas brotantes a partir de propágulos vegetativos, vegetación inmadura y vegetación establecida.

30 Según se utiliza en la presente memoria, las sales y ésteres aceptables desde el punto de vista agrícola se refieren a sales y ésteres que muestran actividad herbicida, o que se convierten o pueden convertirse en plantas, agua o suelo en el herbicida al que se hace referencia. Los ésteres aceptables desde el punto de vista agrícola ilustrativos son aquellos que son o pueden ser hidrolizados, oxidados, metabolizados o convertidos de otra manera, p. ej., en plantas, agua o suelo, en el ácido carboxílico correspondiente que, dependiendo del pH, puede estar en la forma disociada o no disociada.

35 Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y aquellas derivadas de amoníaco y aminas. Los cationes preferidos incluyen cationes de sodio, potasio, magnesio y amonio de fórmula:



en donde R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> cada uno, independientemente representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o alquino C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio o grupos fenilo, siempre que R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> sean estéricamente compatibles. Además, dos cualesquiera R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> pueden representar juntos un radical difuncional alifático que contiene de uno a doce átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o azufre. Las sales de los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por tratamiento de compuestos de Fórmula I con un hidróxido de metal, tal como hidróxido de sodio, con una amina, tal como amoniaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxiethylamina, morfolina, ciclododecilamina o bencilamina o con un hidróxido de tetraalquilamonio, tal como el hidróxido de tetrametilamonio o el hidróxido de colina. Las sales de amina de los compuestos de Fórmula (I) son formas útiles o derivadas de los compuestos de Fórmula (I) porque son solubles en agua y se prestan a la preparación de composiciones herbicidas de base acuosa deseables.

Los compuestos de la fórmula (I) incluyen N-óxidos. Los N-óxidos de piridina se pueden obtener por oxidación de las piridinas correspondientes. Los métodos de oxidación adecuados se describen, por ejemplo, en Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie [Methods in organic chemistry], volúmenes ampliados y posteriores a la 4ª edición, volumen E 7b, pág. 565 f.

Según se utiliza en la presente memoria, "alcoxi" se refiere a formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, y haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo.

Según se utiliza en la presente memoria, "alquilo" se refiere a radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique lo contrario, se desea grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, 1-metil-etilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-propilo, 1,1-dimetil-etilo, pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etil-propilo, hexilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 1-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 4-metil-pentilo, 1,1-dimetil-butilo, 1,2-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-butilo, 3,3-dimetil-butilo, 1-etil-butilo, 2-etil-butilo, 1,1,2-trimetil-propilo, 1,2,2-trimetil-propilo, 1-etil-1-metil-propilo, y 1-etil-2-metil-propilo.

Según se utiliza en la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, donde en estos grupos los átomos de hidrógeno pueden estar parcial o totalmente sustituidos con átomos de halógeno. A menos que se especifique lo contrario, se desea grupos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Los ejemplos incluyen clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo.

Según se utiliza en la presente memoria, "alqueno" se refiere a radicales hidrocarbonados insaturados, de cadena lineal o ramificada que contienen un enlace doble. A menos que se especifique lo contrario, se desea alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. Los grupos alqueno pueden contener más de un enlace insaturado. Los ejemplos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1, 1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Según se utiliza en la presente memoria, "alquino" representa radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen un enlace triple. A menos que se especifique lo contrario, se desea grupos alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. Los grupos alquino pueden contener más de un enlace insaturado. Los ejemplos incluyen alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (o propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Según se utiliza en la presente memoria, "alcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula R-O-, donde R es alquilo como se define anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, se desean grupos alcoxi en donde R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 1-metil-etoxi, butoxi, 1-metil-propoxi, 2-metil-propoxi, 1,1-dimetil-etoxi, pentoxi, 1-metil-butiloxi, 2-metil-butoxi, 3-metil-butoxi, 2,2-di-metil-propoxi, 1-etil-propoxi, hexoxi, 1,1-dimetil-propoxi, 1,2-dimetil-propoxi, 1-metil-pentoxi, 2-metil-pentoxi, 3-metil-pentoxi, 4-metil-pentoxi, 1,1-dimetil-butoxi,

1,2-dimetil-butoxi, 1,3-dimetil-butoxi, 2,2-dimetil-butoxi, 2,3-dimetil butoxi, 3,3-dimetil-butoxi, 1-etil-butoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetil-propoxi, 1,2,2-trimetil-propoxi, 1-etil-1-metil-propoxi, y 1-etil-2-metil-propoxi.

Según se utiliza en la presente memoria, "haloalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula R-O-, donde R es haloalquilo como se define anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, se desean grupos haloalcoxi en donde R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Los ejemplos incluyen: clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluorfluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi.

Según se utiliza en la presente memoria, "alquiltio" se refiere a un grupo de la fórmula R-S- donde R es alquilo como se define anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, se desean grupos alquiltio en donde R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Los ejemplos incluyen metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileiltio, butiltio, 1-metil-propiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimeteiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dio-metilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetil propiltio, 1,2-dimetil propiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metil-pentiltio, 4-metil-pentiltio, 1,1-dimetil butiltio, 1,2-dimetil-butiltio, 1,3-dimetil-butiltio, 2,2-dimetil butiltio, 2,3-dimetil butiltio, 3,3-dimetil butiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilo propiltio, 1,2,2-trimetil propiltio, 1-etil-1-metil propiltio y 1-etil-2-metilpropiltio.

Según se utiliza en la presente memoria, "haloalquiltio" se refiere a un grupo alquiltio como se define anteriormente en donde los átomos de carbono están parcial o totalmente sustituidos con átomos de halógeno. A menos que se especifique lo contrario, se desean grupos haloalquiltio en donde R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Los ejemplos incluyen clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluoro-metiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio, y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio.

Según se utiliza en la presente memoria, "arilo", así como términos derivados tales como "ariloxi", se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo, siendo fenilo el preferido. El término "heteroarilo", así como los términos derivados como "heteroariloxi", se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, p.ej., N, O o S; estos anillos heteroaromáticos pueden fusionarse con otros sistemas aromáticos. Los sustituyentes arilo o heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, carbamoilo, hidroxycarbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, siempre que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se cumplan las reglas de enlace químico y energía de deformación. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Según se utiliza en la presente memoria, "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula



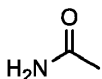
en donde R es alquilo

Según se utiliza en la presente memoria, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes.

Según se utiliza en la presente memoria, "alquilcarbamilo" se refiere a un grupo carbamilo sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo.

Según se utiliza en la presente memoria, "alquilsulfonilo" se refiere a -SO<sub>2</sub>R, en donde R es alquilo (p.ej., alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

Según se utiliza en la presente memoria, "carbamilo" (también denominado carbamoilo y aminocarbonilo) se refiere a un grupo de la fórmula



Según se utiliza en la presente memoria, "haloalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino en donde los átomos de carbono del alquilo están parcial o totalmente sustituidos con átomos de halógeno,

Según se utiliza en la presente memoria, "Me" se refiere a un grupo metilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "halógeno" que incluye términos derivados como "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Según se utiliza en la presente memoria, las plantas y la vegetación incluyen, pero no se limitan a, semillas germinantes, plántulas brotantes, plantas que brotando propágulos vegetativos, vegetación inmadura y vegetación establecida.

Compuestos

- 5 La invención proporciona compuestos de Fórmula (I) como se definen anteriormente y N-óxidos y sales aceptable desde el punto de vista agrícolas de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto es el ácido carboxílico o un éster o sal aceptable desde el punto de vista agrícola. En algunas realizaciones, el compuesto es el ácido carboxílico o su éster metílico.

En una realización, X es N.

- 10 En una realización, X es CY, en donde Y es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tio.

En una realización, X es CY, en donde Y es hidrógeno o halógeno. En una realización, X es CY, en donde Y es hidrógeno. En otra realización, X es CY, en donde Y es halógeno. En una realización, X es CY, en donde Y es F.

- 15 En una realización, R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>. En una realización, R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En una realización, R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es H o metilo. En una realización, R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es H.

En una realización, R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En una realización, R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup> en donde R<sup>1</sup> es metilo.

En una realización, R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>.

- 20 En una realización, R<sup>2</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, o ciano.

En una realización, R<sup>2</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una realización, R<sup>2</sup> es halógeno, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- 25 En una realización, R<sup>2</sup> es halógeno. En una realización, R<sup>2</sup> es Cl.

En una realización, R<sup>2</sup> es alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización, R<sup>2</sup> es vinilo.

En una realización, R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización, R<sup>2</sup> es metoxi.

En una realización, R<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula -CR<sup>17</sup>= CR<sup>18</sup>-SiR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, en donde R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> se definen en la presente memoria en otra parte.

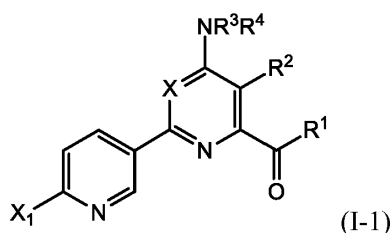
- 30 En una realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililo, o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fosfonilo.

- 35 En una realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> ambos son hidrógeno.

En una realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros.

- 40 En una realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en conjunto representan =CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros.

En una realización, Ar es Ar<sub>1</sub>. En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-1):



o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y X<sub>1</sub> se definen en la presente memoria en otra parte.

5 En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-1), o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde:

R<sup>1</sup> es OR<sup>1'</sup>, en donde R<sup>1'</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; y

10 X es N, CH o CF.

En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es Br. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es I. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>F. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es F, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X es CY, en donde Y es Cl, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>.

En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es hidrogeno. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo, ciclopropilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es F. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es Br. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es I.

25 En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es Me.

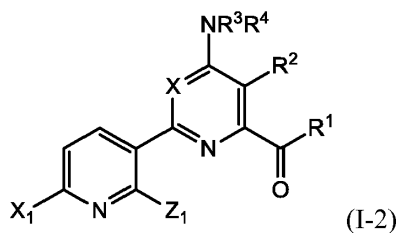
En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>F o -CHF<sub>2</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>.

En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es ciclopropilo.

30 En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es metoxi.

En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, o -OCF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es -OCH<sub>2</sub>F. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es -OCHF<sub>2</sub>. En una realización de Fórmula (I-1), X<sub>1</sub> es -OCF<sub>3</sub>.

En una realización, Ar es Ar<sub>2</sub>. En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-2):



35 o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sub>1</sub> y Z<sub>1</sub> se definen en la presente memoria en otra parte.



En una realización, aquí se proporciona un compuesto de Fórmula (I-2), o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en la que:

R<sup>1</sup> es OR<sup>1'</sup>, donde R<sup>1'</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>

5 R<sup>2</sup> es halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; y

X es N, CH o CF.

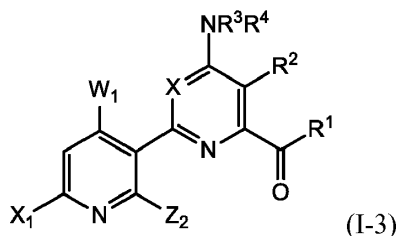
10 En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es Br. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es I. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>F. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es F, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-2), X es CY, en donde Y es Cl, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>.

20 En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es Cl, Me, CF<sub>3</sub>, OMe. En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es Me. En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es OMe.

En una realización de Fórmula (I-2), Z<sub>1</sub> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-2), Z<sub>1</sub> es F, Cl, Me, OMe. En una realización de Fórmula (I-2), Z<sub>1</sub> es F. En una realización de Fórmula (I-2), Z<sub>1</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-2), Z<sub>1</sub> es Me. En una realización de Fórmula (I-2), Z<sub>1</sub> es OMe.

25 En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es Cl y Z<sub>1</sub> es F, Cl, Me, OMe. En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub> y Z<sub>1</sub> es F, Cl, Me, OMe. En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es Cl, Me, CF<sub>3</sub>, OMe y Z<sub>1</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-2), X<sub>1</sub> es Cl, Me, CF<sub>3</sub>, OMe y Z<sub>1</sub> es OMe.

En una realización, Ar es Ar<sub>3</sub>. En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-3):



30 o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, y W<sub>1</sub> se definen en la presente memoria en otra parte.

En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-3), o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde:

R<sup>1</sup> es OR<sup>1'</sup>, en donde R<sup>1'</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

35 R<sup>2</sup> es halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; y

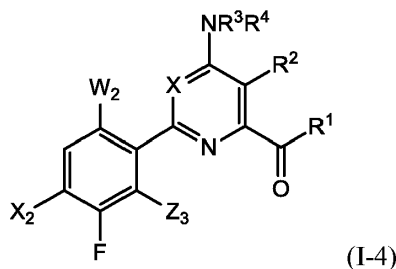
X es N, CH o CF.

40 En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es F. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es Br. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es I. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>.

X<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>F. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es F, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-3), X es CY, en donde Y es Cl, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>.

5 En una realización de Fórmula (I-3), W<sub>1</sub> es F y Z<sub>2</sub> es hidrogeno.

En una realización, Ar es Ar<sub>4</sub>. En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-4):



o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, y W<sub>2</sub> se definen en la presente memoria en otra parte.

10 En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-4), o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde:

R<sup>1</sup> es OR<sup>1'</sup>, en donde R<sup>1'</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

R<sup>2</sup> es halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; y

X es N, CH o CF.

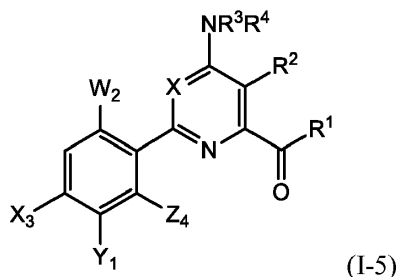
En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>2</sub> es F. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>2</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>2</sub> es Br. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>2</sub> es I. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>F. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>2</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es F, y X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-4), X es CY, en donde Y es Cl, y X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>.

En una realización de Fórmula (I-4), X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-4), X<sub>2</sub> es Cl, I o CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-4), X<sub>2</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-4), X<sub>2</sub> es I. En una realización de Fórmula (I-4), X<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>.

30 En una realización de Fórmula (I-4), Z<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio. En una realización de Fórmula (I-4), Z<sub>3</sub> es Me, etilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, etenilo, etinilo, OMe o SMe. En una realización de Fórmula (I-4), Z<sub>3</sub> es metilo, o metoxi.

En una realización de Fórmula (I-4), W<sub>2</sub> es hidrogeno. En otra realización de Fórmula (I-4), W<sub>2</sub> es F.

En una realización, Ar es Ar<sub>5</sub>. En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-5):



35

o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub>, Z<sub>4</sub>, y W<sub>2</sub> se definen en la presente memoria en otra parte.

En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I-5), o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este, en donde:

- 5 R<sup>1</sup> es OR<sup>1'</sup>, en donde R<sup>1'</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.
- R<sup>2</sup> es halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; y
- X es N, CH o CF.
- 10 En una realización de la fórmula (1-5), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de la fórmula (1-5), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>3</sub> es F. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde Y es halógeno (p.ej., F), y X<sub>3</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde Y es halógeno (p.ej., F), y X<sub>3</sub> es Br. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde
- 15 Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>3</sub> es I. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>3</sub> es -CH<sub>2</sub>F. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>3</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>3</sub> es -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde Y es F, y X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-5), X es CY, en donde Y es Cl, y X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>.
- 20 En una realización de Fórmula (I-5), X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-5), X<sub>3</sub> es Cl, I o CF<sub>3</sub>. En una realización de Fórmula (I-5), X<sub>3</sub> es Cl. En una realización de Fórmula (I-5), X<sub>3</sub> es I. En una realización de Fórmula (I-5), X<sub>3</sub> es CF<sub>3</sub>.
- En una realización de Fórmula (I-5), Z<sub>4</sub> es Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio. En una realización de Fórmula (I-5), Z<sub>4</sub> es Cl, Me, etilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, etenilo, etinilo, OMe o SMe. En una realización de Fórmula (I-5), Z<sub>4</sub> es Cl, metilo o metoxi.
- 25 En una realización de Fórmula (I-5), W<sub>2</sub> es hidrogeno. En otra realización de Fórmula (I-5), W<sub>2</sub> es F.
- En una realización de Fórmula (I-5), W<sub>2</sub> es F y Y<sub>1</sub> es F.
- En una realización de Fórmula (I-5), Y<sub>1</sub> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de Fórmula (I-5), Y<sub>1</sub> es F, Cl o OMe.
- 30 En una realización, Ar es Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>3</sub> o Ar<sub>4</sub>.
- En una realización, X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son cada uno independientemente F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización, X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), Ar es Ar<sub>1</sub>, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otra realización, X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), Ar es Ar<sub>2</sub>, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otra realización más, X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), Ar es Ar<sub>3</sub>, y X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otra realización más, X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), Ar es Ar<sub>4</sub>, y X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otra realización más, X es CY, en donde Y es halógeno (p. ej., F), Ar es Ar<sub>5</sub>, y X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 35 En ciertas realizaciones de Fórmula (I-1), (1-2) y (1-3), X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización, X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, o -OCF<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>1</sub> es F. En una realización, X<sub>1</sub> es Cl. En una realización, X<sub>1</sub> es Br. En una realización, X<sub>1</sub> es I. En una realización, X<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>1</sub> es ciclopropilo. En una realización, X<sub>1</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización, X<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>1</sub> es -OCH<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>1</sub> es -OCHF<sub>2</sub>. En una realización, X<sub>1</sub> es -OCF<sub>3</sub>.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula (1-4), X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización, X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, o -OCF<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>2</sub> es F. En una realización, X<sub>2</sub> es Cl. En una realización, X<sub>2</sub> es Br. En una realización, X<sub>2</sub> es I. En una realización, X<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>2</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización, X<sub>2</sub> es -CF<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>2</sub> es -OCH<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>2</sub> es -OCHF<sub>2</sub>. En una realización, X<sub>2</sub> es -OCF<sub>3</sub>.
- 45 En ciertas realizaciones de Fórmula (I-5), X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, o -OCF<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es F. En una realización, X<sub>3</sub> es Cl. En una realización, X<sub>3</sub> es Br. En una realización, X<sub>3</sub> es I. En una realización, X<sub>3</sub> es -CH<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -CF<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -OCH<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -OCHF<sub>2</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -OCF<sub>3</sub>.
- 50 En ciertas realizaciones de Fórmula (I-5), X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, o -OCF<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es F. En una realización, X<sub>3</sub> es Cl. En una realización, X<sub>3</sub> es Br. En una realización, X<sub>3</sub> es I. En una realización, X<sub>3</sub> es -CH<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -CHF<sub>2</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -CF<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -OCH<sub>3</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -OCHF<sub>2</sub>. En una realización, X<sub>3</sub> es -OCF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones:

Ar se selecciona del grupo que consiste en Ar1, Ar2, Ar3, Ar4 y Ar5;

R<sup>1</sup> es OR<sup>1'</sup>, en donde R<sup>1'</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

5 R<sup>2</sup> es halógeno, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; y

X es N, CH o CF.

Todas las combinaciones de las realizaciones anteriores están abarcadas por esta invención.

Métodos para preparar los compuestos

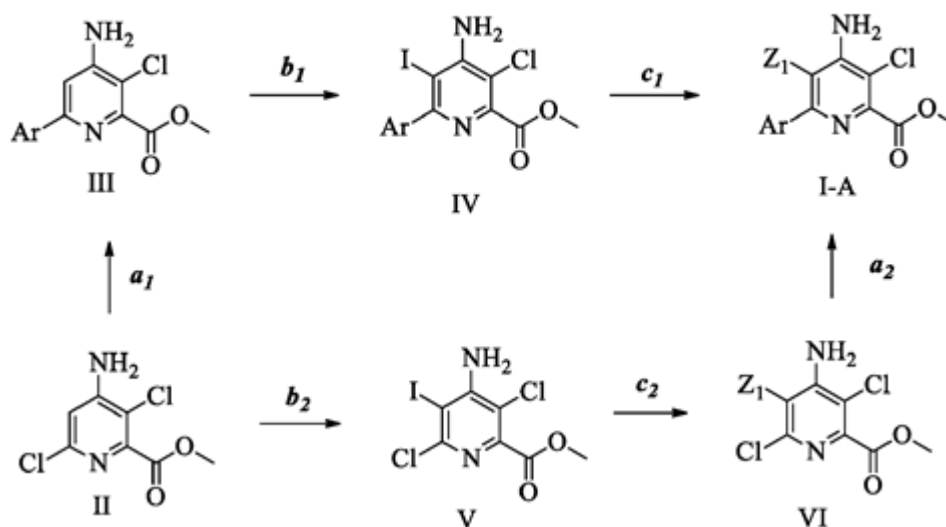
10 Los procedimientos ilustrativos para sintetizar los compuestos de Fórmula (I) se proporcionan a continuación.

Los ácidos 3,5-disustituidos-4-amino-6-(fenil o piridil opcionalmente sustituidos)picolínicos de Fórmula (I) se pueden preparar de varias maneras. Como se muestra en el Esquema I, los 4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (II) se pueden convertir en 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (III), en donde Ar es como se define en la presente memoria, a través del acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en una mezcla de disolvente prótico, polar, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110°C, p. ej., en un reactor de microondas (reacción a<sub>1</sub>). Los 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (III) se pueden transformar en los 5-yodo-4-amino-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (IV) a través de una reacción con reactivos de yodación, tales como ácido peryódico y yodo, en un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico (reacción b<sub>1</sub>). El acoplamiento de Stille de los 5-yodo-4-amino-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (IV) con un estannano, tal como tetrametilestaño, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente no reactivo, tal como 1,2-dicloroetano, a una temperatura, tal como 120-130°C, p. ej., en un reactor de microondas, proporciona 5-(sustituido)-4-amino-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (I-A), en donde Z<sub>1</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquenilo y alquiltio (reacción c<sub>1</sub>).

25 Alternativamente, los 4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (II) pueden transformarse en los 5-yodo-4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (V) a través de una reacción con reactivos de yodación, tales como ácido peryódico y yodo, en un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico (reacción b<sub>2</sub>). El acoplamiento de Stille de los 5-yodo-4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (V) con un estannano, tal como tetrametilestaño, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente no reactivo, tal como 1,2-dicloroetano, a una temperatura, tal como 120-130°C, p. ej., en un reactor de microondas, proporciona 5-(sustituido)-4-amino-6-cloropicolinatos de fórmula (VI), en donde Z<sub>1</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquenilo y alquiltio (reacción c<sub>2</sub>). Los 5-sustituidos-4-amino-6-cloropicolinatos de Fórmula (VI) pueden convertirse en los 5-sustituidos-4-amino-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (I-A), en donde Ar es como se define en la presente memoria, a través del acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en una mezcla de disolvente prótico, polar, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110°C, p. ej., en un reactor de microondas (reacción a<sub>2</sub>).

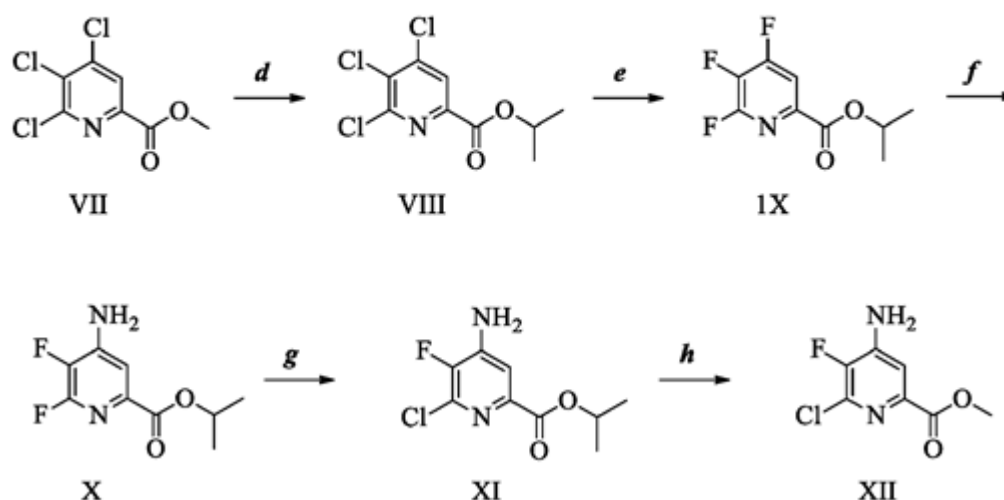
35

## Esquema I



Como se muestra en el Esquema II, el 4,5,6-tricloropicolinato de Fórmula (VII) se puede convertir en el correspondiente éster isopropílico de Fórmula (VIII), a través de una reacción con alcohol isopropílico y ácido sulfúrico concentrado, p. ej., a temperatura de reflujo en condiciones de Dean-Stark (reacción *d*). El isopropil éster de Fórmula (VIII) se puede hacer reaccionar con una fuente de iones fluoruro, tal como fluoruro de cesio, en un disolvente aprótico, polar, tal como dimetilsulfóxido, a una temperatura, tal como 80°C, bajo condiciones de Dean-Stark para dar el isopropil 4,5,6-trifluoropicolinato de Fórmula (IX) (reacción *e*). El isopropil 4,5,6-trifluoropicolinato de Fórmula (IX) puede aminarse con una fuente de nitrógeno, tal como amoníaco, en un disolvente aprótico, polar, como dimetilsulfóxido, para producir un 4-amino-5,6-difluoropicolinato de fórmula (X) (reacción *f*). El sustituyente flúor en la posición 6 del 4-amino-5,6-difluoropicolinato de Fórmula (X) puede intercambiarse con un sustituyente cloro por tratamiento con una fuente de cloruro, tal como cloruro de hidrógeno p. ej., en dioxano, en un reactor Parr, a una temperatura, tal como 100°C, para producir un 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula (XI) (reacción *g*). El 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula (XI) puede transesterificarse al correspondiente éster metílico de Fórmula (XII) por reacción con isopropóxido de titanio (IV) en alcohol metílico a temperatura de reflujo (reacción *h*).

## Esquema II

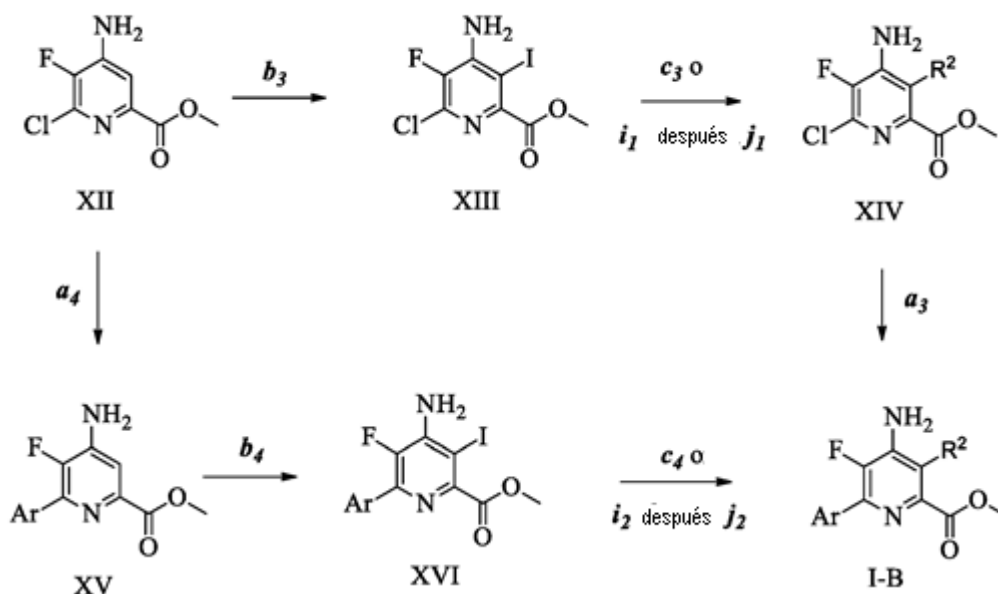


Como se muestra en el Esquema III, el 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula (XII) se puede transformar en el 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula (XIII) a través de reacción con reactivos de yodación, tales como ácido peryódico y yodo, en un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico (reacción *b<sub>3</sub>*). El acoplamiento de Stille de los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de Fórmula (XIII) con un estannano, tal como tributil(vinil)estannano, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en un disolvente no reactivo, tal como el 1,2-dicloroetano, a una temperatura, tal como 120-130°C, p. ej., en un reactor de microondas, proporciona 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de fórmula (XIV), en donde R<sup>2</sup> es alquilo,

alqueniilo, alquinilo, haloalqueniilo y alquiltio (reacción  $c_3$ ). Alternativamente, los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de fórmula (XIII) se pueden tratar con carbonato de cesio y una cantidad catalítica de yoduro de cobre(I) y 1,10-fenantrolina en presencia de un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico, a una temperatura, tal como 65°C, para proporcionar un ácido 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolínico de fórmula (XIV), en donde  $R^2$  es alcoxi o haloalcoxi (reacción  $i_1$ ), que puede ser esterificado a los ésteres metílicos, p. ej., por tratamiento con cloruro de hidrógeno (gas) y alcohol metílico a 50°C (reacción  $j_1$ ). Los 3-(sustituidos)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de fórmula (XIV) pueden convertirse en los 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (I-B), en donde Ar es como se define en la presente memoria, a través del acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en una mezcla de disolvente prótico, polar, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110°C, p. ej., en un reactor de microondas (reacción  $a_3$ ).

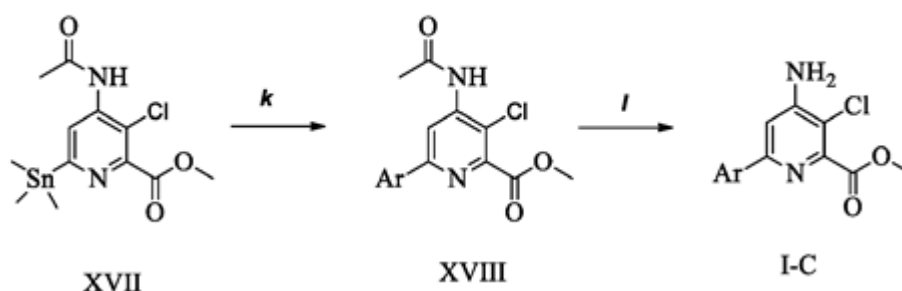
Alternativamente, los 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de Fórmula (XII) se pueden convertir en los 4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (XV), en donde Ar es como se define en la presente memoria a través del acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en una mezcla de disolvente prótico, polar, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110°C, p. ej., en un reactor de microondas (reacción  $a_4$ ). Los 4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (XV) se pueden transformar en los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (XVI) a través de reacción con reactivos de yodación, tales como ácido peryódico y yodo, en un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico (reacción  $b_4$ ). El acoplamiento de Stille de los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (XVI) con un estannano, tal como tributil(vinil)estannano, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en un disolvente no reactivo, tal como el 1,2-dicloroetano, a una temperatura, tal como 120-130°C, p. ej., en un reactor de microondas, proporciona 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolinatos de Fórmula (I-B), en donde  $R^2$  es alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalqueniilo y alquiltio (reacción  $c_4$ ). Alternativamente, los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (XVI) pueden tratarse con carbonato de cesio y una cantidad catalítica tanto de yoduro de cobre(I) como de 1,10-fenantrolina en presencia de un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico, a una temperatura, tal como 65°C, para proporcionar un ácido 3-(sustituido)-4-amino-5-fluoro-6-sustituido-picolínico de Fórmula (I-B), en donde  $R^2$  es alcoxi o haloalcoxi (reacción  $i_2$ ), que puede ser esterificado a los ésteres metílicos, p. ej., por tratamiento con cloruro de hidrógeno (gas) y alcohol metílico, a una temperatura, tal como 50°C (reacción  $j_2$ ).

## Esquema III



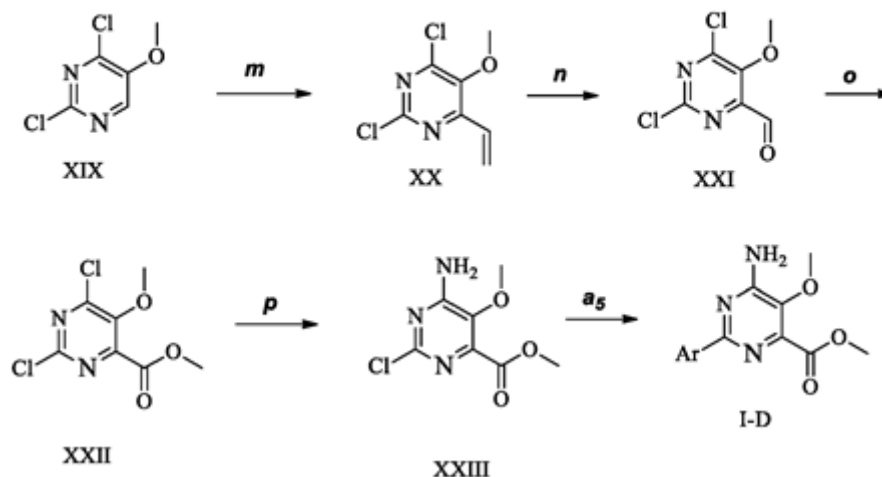
Como se muestra en el Esquema IV, los 4-acetamido-6-(trimetilestannil)picolinatos de Fórmula (XVII) se pueden convertir en los 4-acetamido-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (XVIII), en donde Ar es como se define en la presente memoria, a través del acoplamiento de Stille con bromuro de arilo o yoduro de arilo, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en un disolvente, tal como dicloroetano p. ej., a temperatura de reflujo (reacción  $k$ ). Los 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (I-C), en donde Ar es como se define en la presente memoria, se pueden sintetizar a partir de con 4-acetamido-6-sustituidos-picolinatos de Fórmula (XVIII) a través de métodos de desprotección convencionales, tal como gas ácido clorhídrico en metanol (reacción  $l$ ).

## Esquema IV



Como se muestra en el Esquema V, la 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (XIX) se puede transformar en 2,4-dicloro-5-metoxi-6-vinilpirimidina (XX) a través de una reacción con bromuro de vinil magnesio, en un disolvente aprótico, polar, tal como tetrahidrofurano (reacción *m*). La 2,4-dicloro-5-metoxi-6-vinilpirimidina (XX) puede transformarse en 2,6-dicloro-5-metoxipirimidino-4-carboxaldehído (XXI) a través de tratamiento con ozono p. ej., en una mezcla disolvente diclorometano:metanol (reacción *n*). La 2,6-dicloro-5-metoxipirimidino-4-carboxaldehído (XXI) se puede transformar en metil-2,6-dicloro-5-metoxipirimidino-4-carboxilato (XXII) a través de tratamiento con bromo, p. ej., en una mezcla disolvente metanol:agua (reacción *o*). El metil-2,6-dicloro-5-metoxipirimidino-4-carboxilato (XXII) se puede transformar en 6-amino-2-cloro-5-metoxipirimidino-4-carboxilato de metilo (XXIII) a través de tratamiento con amoníaco (p. ej., 2 equivalentes) en un disolvente, tal como DMSO (reacción *p*). Finalmente, se puede preparar 6-amino-2-sustituido-5-metoxipirimidino-4-carboxilatos de Fórmula (I-D), en donde Ar es como se define en la presente memoria, a través de un acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, con 6-amino-2-cloro-5-metoxipirimidino-4-carboxilato (XXIII), en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en una mezcla de disolvente prótico, polar, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110°C, p. ej., en un reactor de microondas (reacción *a<sub>5</sub>*).

## Esquema V



Los compuestos de Fórmulas I-A, I-B, I-C e I-D obtenidos por cualquiera de estos procedimientos, pueden recuperarse por medios convencionales y purificarse por procedimientos convencionales, tales como por recristalización o cromatografía. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmulas I-A, I-B, I-C e I-D utilizando métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

## Composiciones y métodos

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se emplean en mezclas que contienen una cantidad eficaz como herbicida del compuesto junto con al menos un coadyuvante o portador aceptable desde el punto de vista agrícola. Los coadyuvantes o portadores ilustrativos incluyen aquellos que no son fitotóxicos o significativamente fitotóxicos para cultivos valiosos, p. ej., a las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones para la represión selectiva de malas hierbas en presencia de cultivos, y/o no reaccionan o reaccionan significativamente químicamente con los compuestos proporcionados en la presente memoria u otros ingredientes de la composición. Dichas mezclas pueden diseñarse para aplicarse directamente a las malas hierbas o su lugar o pueden ser productos concentrados o formulaciones que se diluyen con portadores y coadyuvantes adicionales antes de la aplicación. Pueden ser sólidos, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos,

gránulos dispersables en agua, o polvos humectables, o líquidos, tales como, y por ejemplo, productos concentrados, soluciones, emulsiones o suspensiones emulsionables. También se pueden proporcionar como premezcla o mezcla en tanque.

5 Los coadyuvantes y portadores agrícolas adecuados que son útiles para preparar las mezclas herbicidas de la descripción son bien conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de estos coadyuvantes incluyen, pero no se limitan a, producto concentrado de aceite de cultivo (aceite mineral (85%) + emulsionantes (15%)); producto etoxilado de nonilfenol; sal de amonio cuaternario de bencilcocoalquildimetilo; combinación de hidrocarburos de petróleo, ésteres alquílicos, ácido orgánico, y tensioactivo aniónico; alquil C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub> poliglicósido; producto etoxilado de alcohol fosfatado; producto etoxilado de alcohol primario natural (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>); copolímero de bloques EO-PO de di-sec-butilfenol; polisiloxano con protección terminal de metilo; producto etoxilado de nonilfenol + urea nitrato de amonio; 10 aceite de semilla metilado emulsionado; producto etoxilado (8EO) de alcohol tridecílico (sintético); producto etoxilado (15 OE) de amina de sebo; dioleato-99 PEG (400).

15 Los portadores líquidos que se pueden emplear incluyen agua y disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos utilizados típicamente incluyen, pero no se limitan a, fracciones de petróleo o hidrocarburos tales como aceite mineral, disolventes aromáticos, aceites parafínicos y similares; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; ésteres de los aceites vegetales anteriores; ésteres de monoalcoholes o polialcoholes dihidroxilados, trihidroxilados, u otros polialcoholes inferiores (que contienen 4-6 hidroxilos), tales como estearato de 20 2-etilhexilo, *n*-oleato de 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. Los disolventes orgánicos específicos incluyen tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, monometil éter propilenglicol y monometil éter dietilenglicol, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol amílico, 25 etilenglicol, propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilalquilamidas, dimetilsulfóxido, fertilizantes líquidos y similares. En algunas realizaciones, el agua es el portador para la dilución de los productos concentrados.

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

30 En algunas realizaciones, se utilizan uno o más agentes tensioactivos en las composiciones de la presente descripción. Tales agentes tensioactivos se emplean, en algunas realizaciones, tanto en composiciones sólidas como líquidas, p. ej., aquellas diseñadas para ser diluidas con portador antes de la aplicación. Los agentes tensioactivos pueden ser de carácter aniónico, catiónico o no iónico y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o para otros fines. Se describen tensioactivos 35 utilizados convencionalmente en la técnica de formulación y que también pueden utilizarse en las presentes formulaciones, entre otros, en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1998, y en Encyclopedia of surfactants, vol. I-III, Chemical Publishing Co., Nueva York, 1980-81. Los agentes tensoactivos típicos incluyen sales de alquil sulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecibencenosulfonato de calcio; productos de adición de óxido de alquilfenol-alquileno, tales como producto etoxilado de nonilfenol-C<sub>18</sub>; productos de adición de óxido de alquileno-alcohol, tales como producto etoxilado de alcohol tridecílico-C<sub>16</sub>; jabones, tales como estearato de sodio; sales alquilnaftalensulfonato, tales como dibutilnaftalensulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauril trimetilamonio; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como 40 estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; sales de ésteres de mono- y dialquifosfato; aceites vegetales o de semillas, tales 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 lino, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; y ésteres de los aceites vegetales anteriores, p. ej., ésteres metílicos.

50 A menudo, algunos de estos materiales, como los aceites vegetales o de semillas y sus ésteres, se pueden utilizar indistintamente como coadyuvante agrícola, como portador líquido o como agente tensioactivo.

Otros coadyuvantes utilizados comúnmente en composiciones agrícolas incluyen agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y tampones, inhibidores de la corrosión, colorantes, 55 odorantes, agentes de propagación, auxiliares de la penetración, agentes adherentes, agentes dispersantes, agentes espesantes, depresores del punto de congelación, agentes antimicrobianos, y similares. Las composiciones también pueden contener otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas, insecticidas y similares, y se pueden formular con fertilizantes líquidos o portadores de fertilizantes sólidos en forma de partículas tales como nitrato de amonio, urea y similares.

60 La concentración de los ingredientes activos en las composiciones herbicidas de esta descripción es generalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 98 por ciento en peso. Con frecuencia se emplean concentraciones



- de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 90 por ciento en peso. En composiciones diseñadas para ser empleadas como productos concentrados, el ingrediente activo está generalmente presente en una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 por ciento en peso. Tales composiciones se diluyen típicamente con un portador inerte, tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas usualmente aplicadas a las malas hierbas o al lugar de las malas hierbas generalmente contienen de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1 por ciento en peso de ingrediente activo y preferiblemente contienen de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,05 por ciento en peso.
- Las presentes composiciones se pueden aplicar a las malas hierbas o su lugar mediante el uso de espolvoreadores, pulverizadores y aplicadores de gránulos terrestres o aéreos convencionales, por adición al agua riego o a inundación, y por otros medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica.
- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria se aplican como una aplicación después del brote, aplicación antes del brote, aplicación en agua a arrozales inundados o masas de agua (p. ej., estanques, lagos y arroyos), o aplicación con efecto de quemado.
- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria se utilizan para reprimir malas hierbas en cultivos, incluyendo, pero no limitados a, cítricos, manzanos, caucho, aceite, palma, silvicultura, arroz de siembra directa, de siembra en agua y transplantado, trigo, cebada, avena, centeno, sorgo, maíz/maíz dulce, pastos, praderas, pastizales, tierras de barbecho, césped, huertos de árboles y vides, cultivos acuáticos o en hileras, así como en entornos sin cultivos, p. ej., manejo de la vegetación industrial (IVM, por sus siglas en inglés) o servidumbre de paso. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones se utilizan para reprimir plantas leñosas, malas hierbas de hoja ancha y cespitosa, o juncias.
- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria se utilizan para reprimir la vegetación no deseable en el arroz. En ciertas realizaciones, la vegetación no deseable es *Brachiaria platyphilla* (Groseb.) Nash (pasto bandera, BRAPP), *Digitaria sanguinalis* (L.) Scop. (pata de gallina, DIGSA), *Echinochloa crus-galli* (L.) P. Beauv. (cerreig, ECHCG), *Echinochloa colonum* (L.) LINK (arrocillo silvestre, ECHCO), *Echinochloa oryzoides* (Ard.) Fritsch (pasto de agua temprano, ECHOR), *Echinochloa oryzicola* (Vasinger) Vasinger (pasto de agua tardío, ECHPH), *Ischaemum rugosum* Salisb. (paja rugosa, ISCRU), *Leptochloa chinensis* (L.) Nees (cola china, LEFCH), *Leptochloa fascicularis* (Lam.) Gris (cola americana, LEFFA), *Leptochloa Panicoides* (Presl.) Hitchc. (cola amazónica, LEFPA), *Panicum dichotomiflorum* (L.) Michx. (falso maíz, PANDI), *Paspalum dilatatum* Poir. (heno leñoso, PASDI), *Cyperus difformis* L. (juncia de agua, CYPDI), *Cyperus esculentus* L. (chufa, CYPES), *Cyperus iria* L. (juncia de los arrozales, CYPIR), *Cyperus rotundus* L. (juncia real, CYPRO), *Eleocharis* sp. (ELOSS), *Fimbristilois miliacea* (L.) Vahl (fimbristilois menor, FIMMI), *Schoenoplectus juncooides* Roxb. (espadaña japonesa, SCPJU), *Schoenoplectus maritimus* L. (cirpo marino, SCPMA), *Schoenoplectus mucronatus* L. (junco de laguna, SCPMU), *Aeschynomene* sp., (jointvetch, AESSS), *Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb. (lagunilla, ALRPH), *Alisma plantago-aquatica* L. (plantago de agua común, ALSPA), *Amaranto* sp., (verdulagas y amarantos, AMASS), *Ammannia coccinea* Rottb. (amania, AMMCO), *Eclipta Alba* (L.) Hassk. (falsa margarita americana, ECLAL), *Heteranthera limosa* (SW.) Willd./Vahl (cucharilla, HETLI), *Heteranthera reniformis* R. & P. (buche de gallina, HETRE), *Ipomoea hederacea* (L.) Jacq. (dondiego de día trepador, IPOHE), *Lindernia dubia* (L.) Pennell (falsa pimpinela, LIDDU), *Monochoria korsakowii* Regel & Maack (monochoria, MOOKA), *Monochoria vaginalis* (Burm. F.) C. Presl ex Kuhn, (monochoria, MOOVA), *Murdannia nudiflora* (L.) Brenan (cangrejillo, MUDNU), *Polygonum pensilvanicum* L. (polígono de Pensilvania, POLPY), *Polygonum persicaria* L. (polígono pejiquera, POLPE), *Polygonum hydropiperoides* Michx. (polígono ténue, POLHP), *Rotala indica* (Willd.) Koehne (rotala enana, ROTIN), *Sagittaria* sp., (punta de flecha, SAGSS), *Sesbania exaltata* (Raf.) Cory/Rydb. Ex Hill (cáñamo colorado, SEBEX), o *Sphenoclea zeiloanica* Gaertn. (correhuela de los caminos, SPDZE).
- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria se utilizan para reprimir la vegetación no deseable en cereales. En ciertas realizaciones, la vegetación no deseable es *Alopecurus myosuroides* Huds. (cola de zorra, ALOMY), *Apera spica-venti* (L.) Beauv. (pasto de invierno, APESV), *Avena fatua* L. (avena loca, AVEFA), *Bromus tectorum* L. (arabueyes BROTE), *Lolium multiflorum* Justicia. (vallico italiano, LOLMU), *Phalaris minor* Retz. (alfarín, PHAMI), *Poa annua* L. (pastito de invierno, POAAN), *Setaria pumila* (Poir.) Roemer & J.A. Schultes (almorejo, SETLU), *Setaria viridis* (L.) Beauv. (almorejo verde, SETVI), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo cundidor, CIRAR), *Galium aparine* L. (amor de hortelano, GALAP), *Kochia scoparia* (L.) Schrad. (Kochia, KCHSC), *Lamium purpureum* L. (ortiga muerta, LAMPU), *Matricaria recutita* L. (manzanilla silvestre, PARTIDO), *Matricaria matricarioides* (Less.) Porter (manzanilla suave, MATMT), *Papaver rhoeas* L. (amapola común, PAPRH), *Polygonum convolvulus* L. (enredadera del trigo, POLCO), *Salsola tragus* L. (barrilla, SASKR), *Stellaria media* (L.) Vill. (pamplina común, STEME), *Veronica Persica* Poir. (verónica, VERPE), *Viola arvensis* Murr. (pensamiento silvestre, VIOAR), o *Viola tricolor* L. (violeta silvestre, VIOTR).
- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria se utilizan para reprimir la vegetación no deseable en el prado y el pasto. En ciertas realizaciones, la vegetación no deseable es *Ambrosia Artemisiifolia* L. (ambrosia común, AMBEL), *Casia obtusifolia* (casia falcada, CASOB), *Centaurea maculosa* auct. no lam. (centaurea moteada, CENMA), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo cundidor, CIRAR), *Convolvulus arvensis* L. (correhuela, CONAR), *Euphorbia esula* L. (lechetezna frondosa, EPHE), *Lactuca serriola* L./Torn. (lechuga silvestre, LACSE), *Plantago lanceolata* L. (llantén menor, PLALA), *Rumex obtusifolius* L. (acedera,

RUMOB), *Sida spinosa* L. (sida espinosa, SIDSP), *Sinapis arvensis* L. (mostaza silvestre, SINAR), *Sonchus arvensis* L. (cerraja, SONAR), *Solidago* sp. (vara de oro, SOOSS), *Taraxacum officinale* G.H. Weber ex Wiggers (diente de león, TAROF), *Trifolium repens* L. (trébol blanco, TRFRE), o *Urtica dioica* L. (ortiga común, URTDI).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria se utilizan para reprimir la vegetación no deseable encontrada en cultivos en hileras. En ciertas realizaciones, la vegetación no deseable es *Alopecurus myosuroides* Huds. (cola de zorra, ALOMY), *Avena fatua* L. (avena loca, AVEFA), *Brachiaria platyphilola* (Groseb.) Nash (pasto bandera, BRAPP), *Digitaria sanguinalis* (L.) Scop. (pata de gallina, DIGSA), *Echinochloa crus-galli* (L.) P. Beauv. (cerreig, ECHCG), *Echinochloa colonum* (L.) Enlace (arrocillo silvestre, ECHCO), *Lolium multiflorum* Lam. (vallico italiano, LOLMU), *Panicum dichotomiflorum* Michx. (falso maíz, PANDI), *Panicum miliaceum* L. (mijo común, PANMI), *Setaria faberi* Herrm. (almorejo gigante, SETFA), *Setaria viridis* (L.) Beauv. (almorejo verde, SETVI), *Sorgo halepense* (L.) Pers. (cañota, SORHA), *Sorgo bicolor* (L.) Moench ssp. *Arundinaceum* (sorgo, SORVU), *Cyperus esculentus* L. (chufa, CYPES), *Cyperus rotundus* L. (juncia real, CYPRO), *Abutilon theophrasti* Medik (verbasco, ABUTH), *Amaranto* especies (verdulagas y amarantos, AMASS), *Ambrosia Artemisiifolia* L. (ambrosia común, AMBEL), *Ambrosia psilostachya* D.C. (ambrosia occidental, AMBPS), *Ambrosia trifida* L. (ambrosia gigante, AMBTR), *Asclepias syriaca* L. (algodoncillo común, ASCSY), *Chenopodium album* L. (cenizo, CHEAL), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo cundidor, CIRAR), *Commelina benghalensis* L. (comelina, COMBE), *Datura Estramonio* L. (estramonio, DATST), *Daucus carota* L. (zanahoria silvestre, DAUCA), *Euphorbia heterophylla* L. (flor de Pascua silvestre, EPHHL), *Erigeron bonariensis* L. (rama negra, ERIBO), *Erigeron canadensis* L. (erigeron canadiense, ERICA), *Heliantus annuus* L. (girasol común, HELAN), *Jacquemontia tamnifolia* (L.) Griseb. (dondiego de flores pequeñas, IAQTA), *Ipomoea hederacea* (L.) Jacq. (dondiego de día trepador, IPOHE), *Ipomoea lacunosa* L. (dondiego de día blanco, IPOLA), *Lactuca serriola* L./Torn. (lechuga silvestre, LACSE), *Portulaca oleracea* L. (verdulaga, POROL), *Sida spinosa* L. (sida espinosa, SIDSP), *Sinapis arvensis* L. (mostaza silvestre, SINAR), *Solanum ptychantum* Dunal (belladona oriental, SOLPT), o *Xanthium strumarium* L. (cadillo común, XANST).

En algunas realizaciones, las tasas de aplicación de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.000 gramos/hectárea (g/ha) se emplean en operaciones después del brote. En algunas realizaciones, se emplean tasas de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.000 g/ha en operaciones antes del brote.

En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en la presente memoria se utilizan junto con uno o más herbicidas diferentes para reprimir una variedad más amplia de vegetación no deseable. Cuando se utilizan junto con otros herbicidas, los compuestos actualmente reivindicados pueden formularse con el otro herbicida o herbicidas, mezclarse en el tanque con el otro herbicida o herbicidas o aplicarse secuencialmente con el otro herbicida o herbicidas. Algunos de los herbicidas que se pueden emplear junto con los compuestos de la presente descripción incluyen: 4-CPA, 4-CPB, 4-CPP, 2,4-D, sal de colina 2,4-D, ésteres y aminos de 2,4-D, 2,4-DB, 3,4-DA, 3,4-DB, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 3,4-DP, 2,3,6-TBA, 2,4,5-T, 2,4,5-TB, acetoclor, acifluorfen, acclonifen, acroleína, alaclor, allidoclor, aloxidim, alcohol alílico, alorac, ametrindiona, ametrin, amibuzin, amicarbazona, amidosulfuron, aminociclopiraclor, aminopirialid, amiprofos-metilo, amitrol, sulfamato de amonio, anilofos, anisuron, asulam, atraton, atrazina, azafenidina, azimsulfuron, aziprotrina, barban, BCPC, beflubutamid, benazolin, bencarbazona, benfluralin, benfuresato, bensulfuron-metilo, bensulida, bentiocarb, bentazon-sódio, benzadox, benzfendizona, benzipram, benzobiciclon, benzofenap, benzofluor, benzoilprop, benztiазuron, biciclopirona, bifenox, bilanafos, bispiribac-sodio, bórax, bromacilo, bromobonilo, bromobutida, bromofenoxima, bromoxinil, brompirazon, butaclor, butafenacilo, butamifos, butenaclor, butidazol, butiuron, butralin, butoxidim, buturon, butilato, ácido cacodílico, cafenstrole, clorato cálcico, calcio cianamida, cambendiclor, carbasulam, carbetamida, carboxazola, clorprocarb, carfentrazona-etilo, CDEA, CEPC, clometoxifen, cloramben, cloranocril, clorazifop, clorazina, clorbromuron, clorbufam, cloreturon, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cloridazon, clorimuron, clornitrofen, cloropon, clorotoluron, cloroxuron, cloroxinil, clorprofam, clorsulfuron, clortal, clortiamid, cinidon-etilo, cinmetilin, cinosulfuron, cisanilida, cletodim, clidinato, clodinafop-propargilo, clofop, clomazona, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopiralid, cloransulam-metilo, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credazina, cresol, cumiluron, cianatrin, cianazina, cicloato, ciclosulfamuron, cicloxidim, cicluron, cihalofop-butilo, ciperquat, ciprazina, ciprazol, cipromid, daimuron, dalapon, dazomet, delaclor, desmedifam, desmetrin, di-alato, dicamba, diclobenil, dicloralurea, diclormato, diclorprop, diclorprop-P, diclofop, diclosulam, dietamquat, dietatil, difenopenteno, difenoxuron, difenzoquat, diflufenican, diflufenzopir, dimefuron, dimepiperato, dimetaclor, dimetametrin, dimetenamida, dimetenamida-P, dimexano, dimidazon, dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, difenamid, dipropetrin, diquat, disul, ditiopir, diuron, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinazina, endotal, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, etalfluralin, etbenzamida, etametsulfuron, etidimuron, etiolato, etobenzamid, etobenzamid, etofumesato, etoxifeno, etoxisulfuron, etinofen, etnipromid, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P-etilo, fenozaprop-P-etilo + isoxadifen-etilo, fenoxasulfona, fenteracol, fentiaprop, fentrazamida, fenuron, sulfato ferrico, flamprop, framprop-M, flazasulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P-butilo, fluazolato, flucarbazona, flucetosulfuron, fluclopiralid, flufenacet, flufenican, flufenpir-etilo, flumetsulam, flumezin, flumiclorac-pentilo, flumioxazin, flumipropin, flumeturon, flurodifen, fluoroglicofen, fluoromidina, fluoronitrofen, fluotiuron, flupoxam, flupropacil, flupropanato, flupirsulfuron, fluridona, flurocloridona, fluroxipir, flurtamone, flutiacet, fomesafen, foramsulfuron, fosamina, furiloxifen, glufosinato, glufosinato-amonio, glifosato, halosafen, halosulfuron-metilo, haloxidina, haloxifop-metilo, haloxifop-P-metilo, halauxifen-metilo, hexacloroacetona, hexaflurato, hexazinona, imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin, imazetapir, imazosulfuron, indanofan, indaziflam, yodobonil, iodometano, iodosulfuron, iofensulfuron,

ioxinil, ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbamid, isocil, isometiozin, isonoruron, isopolinato, isopropalin, isoproturon, isouron, isoxaben, isoxaclortol, isoxaflutol, isoxapirifop, karbutilato, ketospiradox, lactofen, lenacilo, linuron, ésteres y aminas de MAA, MAMA, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidida, mesoprazina, mesosulfuron, mesotriona, metam, metamifop, metamitron, metazaclor, metazosulfuron, metflurazon, metabenztiазuron, metapropalin, metazol, metiobencarb, metiozolin, metiuron, metometon, metoprotrina, bromida de metilo, isotiocianato de metilo, metildimron, metobenzuron, metobromuron, metolaclor, metosulam, metoxuron, metribuzina, metsulfuron, molinato, monalida, monisouron, ácido monocloroacético, monolinuron, monuron, morfamquat, MSMA, naproanilida, napropamida, napropamida-M, naptalam, neburon, nicosulfuron, nipiraclufen, nitralin, nitrofen, nitrofluorfen, norflurazon, noruron, OCH, orbencarb, *orto*-diclorobenceno, ortosulfamuron, orizalina, oxadiargilo, oxadiazon, oxapirazon, oxasulfuron, oxaziclomefona, oxifluorfen, paraflufen-etilo, parafluron, paraquat, pebulato, ácido pelargonico, pendimetalin, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanoclor, pentoxazona, perfluidona, petoxamida, fenisofam, fenmedifam, fenmedifm-etilo, fenobenzuron, acetato fenilmercurio, picloram, picolinafen, pinoxaden, piperofos, arsenito potásico, azida de potasio, cianato potásico, pretilaclor, primisulfuron-metilo, prociазina, prodiаmina, profluazol, profluralin, profoxidim, proglinazina, prohexadiona-calcio, prometon, prometrin, propaclor, propanil, propaquizafop, propazina, profam, propisoclor, propoxicarbazona, propirisulfuron, propizamida, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfuron, proxan, prinaclor, pidanon, piraclonil, piraflufen, pirasulfotol, pirazogil, pirazolinato, pirazosulfuron-etilo, pirazoxifen, piribenzoxim, piributicarb, piriсlor, piridafol, piridato, piriftalida, piriminobac, pirimisulfan, piritiobac-metilo, piroxasulfona, piroxsulam, quinclorac, quinmerac, quinoclamina, quinonamida, quizalofop, quizalofop-P-etilo, rodetanil, rimsulfuron, saflufenacil, S-metolaclor, sebutilazina, secbumeton, setoxidim, siduron, simазina, simeton, simetrin, SMA, arsenito de sodio, azida de sodio, clorato de sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfometuron, sulfosato, sulfosulfuron, ácido sulfúrico, sulglicapin, swep, TCA, tebutam, tebutiuron, tefuriltriona, tembotriona, tepaloxidim, terbacil, terbucarb, terbuclor, terbumeton, terbutilazina, terbutrina, tetrafluron, tenilclor, tiazafurion, tiazopir, tiadizimina, tidiazuron, tiencarbazona-metilo, tifensulfuron, tiobencarb, tiocarbазil, tioclorim, topamezona, tralkoxidim, triafamona, tri-alato, triasulfuron, triaziflam, tribenuron, tricamba, ésteres y aminas de triclopir, tridifano, trietазina, trifloxisulfuron, trifluralin, triflusulfuron, trifop, trifopsima, trihidroxitriазina, trimeturon, tripropindan, tritac, tritosulfuron, vernolato y xilaclor.

Los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden emplear generalmente en combinación con agentes protectores de herbicidas conocidos, tales como benoxacor, bentiocarb, brassinólida, cloquintocet (p. ej., mexilo), ciometrinil, daimuron, diclormid, diciclonon, dimepiperato, disulfoton, fenclorazol-etilo, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, proteínas harpin, isoxadifen-etilo, mefenpir-dietilo, MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinil, R29148 y amidas de ácido *N*-fenilsulfonilbenzoico, para mejorar su selectividad.

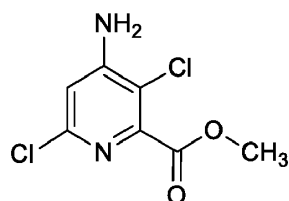
Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria se utilizarán para reprimir la vegetación no deseable en cultivos tolerantes al glifosato, tolerantes al glufosinato, tolerantes a dicamba, tolerantes fenoxi auxina, tolerantes piridiloxi auxina, tolerantes ariloxifenoxipropionato, tolerantes a inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACCase), tolerantes a la imidazolinona, tolerantes a inhibidores de acetolactato sintasa (ALS), tolerantes a inhibidores 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa (HPPD), tolerantes a inhibidores protoporfirinógeno oxidasa (PPO), tolerantes a triазina, y tolerantes bromoxinil (tales como, pero no limitados a, soja, algodón, canola/colza oleaginosa, arroz, cereales, maíz, césped, etc), por ejemplo, junto con glifosato, glufosinato, dicamba, fenoxi auxinas, piridiloxi auxinas, ariloxifenoxipropionatos, inhibidores de ACCase, imidazolinonas, inhibidores de ALS, inhibidores de HPPD, inhibidores de PPO, triазinas y bromoxinil. Las composiciones y los métodos se pueden utilizar para reprimir la vegetación no deseable en cultivos que poseen rasgos múltiples o acumulados que confieren tolerancia a múltiples compuestos químicos y/o inhibidores de múltiples modos de acción.

Los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria también se pueden emplear para reprimir malas hierbas resistentes o tolerantes a herbicidas. Las malas hierbas resistentes o tolerantes ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, biotipos resistentes o tolerantes a inhibidores de acetolactato sintasa (ALS), inhibidores del fotosistema II, inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACCase), auxinas sintéticas, inhibidores del fotosistema I, inhibidores de 5-enolpiruvilshikato-3-fosfato (EPSP) sintasa, inhibidores del ensamblaje de microtúbulos, inhibidores de la síntesis de lípidos, inhibidores de protoporfirinógeno oxidasa (PPO), inhibidores de la biosíntesis de carotenoides, inhibidores de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), inhibidores de fitoeno desaturasa (PDS), inhibidores de glutamina sintetasa, inhibidores de 4-hidroxifenil-piruvato-dioxigenasa (HPPD), inhibidores de la mitosis, inhibidores de la biosíntesis de la celulosa, herbicidas con múltiples modos de acción tales como quinclorac y herbicidas no clasificados tales como los ácidos arilaminopropiónicos, difenzoquat, endotal y organoarsénicos. Las malas hierbas resistentes o tolerantes ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, biotipos con resistencia o tolerancia a múltiples herbicidas, múltiples clases de compuestos químicos y múltiples modos de acción de herbicidas.

Las realizaciones descritas y los siguientes ejemplos son para fines ilustrativos.

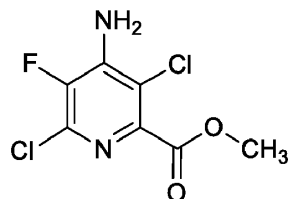
Síntesis de precursores

Ejemplo 1: Preparación de 4-amino-3,6-dicloropicolinato de metilo (Compuesto principal A)



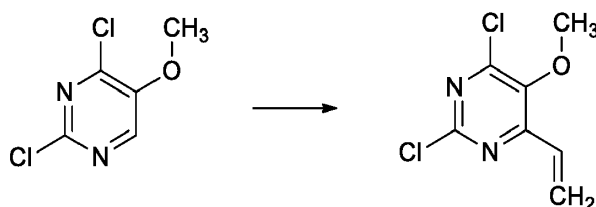
Preparado como se describe en Fields et al., documento WO 2001051468 A1.

Ejemplo 2: Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropicolinato de metilo (Compuesto principal B)



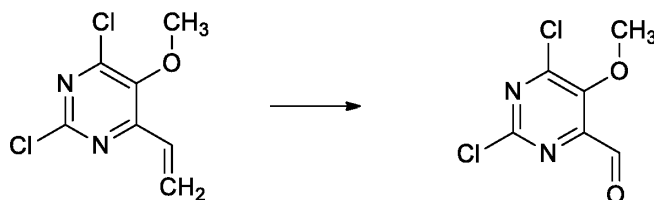
5 Preparado como se describe en Fields et al., Tetrahedron Letters 2010, 51, 79-81.

Ejemplo 3: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil-pirimidina



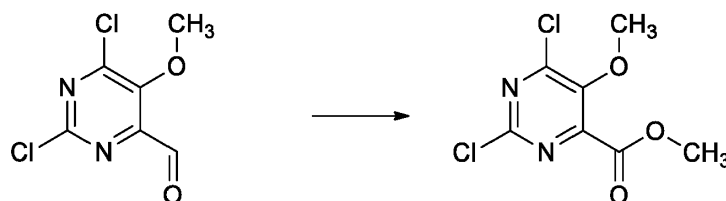
10 Se añadió gota a gota bromuro de vinil magnesio 1 molar (M) en disolvente de tetrahidrofurano (124 g, 0,94 moles) durante una hora (h) a temperatura ambiente, a una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina disponible en el mercado (100 gramos (g), 0,55 moles (mol) en tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a continuación durante 4 h a temperatura ambiente. El exceso de reactivo de Grignard se sofocó mediante la adición de acetona (200 mililitros (mL)) mientras que la temperatura de la mezcla se mantuvo a una temperatura por debajo de 20°C. Después de eso, se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ; 151 g, 0,67 moles) de una vez y se agitó durante la noche. Precipitó un sólido de color amarillo. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (500 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (2 litros (L)). El semisólido oscuro no disuelto resultante se separó por filtración utilizando acetato de etilo. Se concentró adicionalmente a presión reducida para proporcionar un compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna. El compuesto se hizo eluir con una mezcla de acetato de etilo en hexanos del 5% al 10% para proporcionar el compuesto del título (70 g, 60%): pf 60-61°C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,99 (s, 3H), 5,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H).

Ejemplo 4: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidino-4-carbaldehído



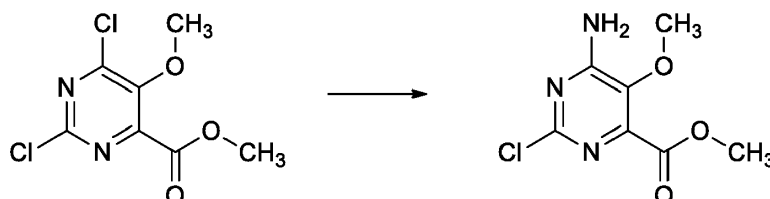
25 Se enfrió a -78°C una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina (50 g, 0,24 moles) en diclorometano:metanol (4:1,2 L). Se burbujeó gas ozono durante 5 h. La reacción se sofocó con sulfuro de dimetilo (50 mL). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida a 40°C para proporcionar el compuesto del título (50,5 g, 100%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 5: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidino-4-carboxilato de metilo



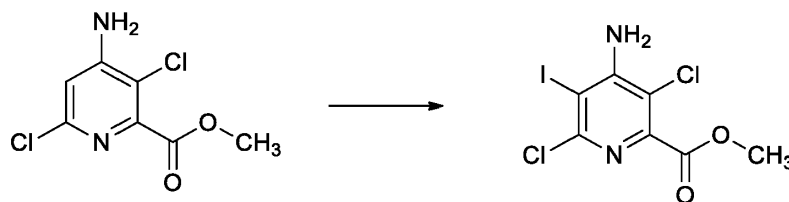
Se preparó una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidino-4-carbaldehído (50 g, 0,24 moles) en metanol (1 L) y agua (60 mL). A la solución se le añadió bicarbonato de sodio (400 g). Se añadió gota a gota una solución 2 M de bromo (192 g, 1,2 moles) en metanol/agua (600 mL, 9:1) a la solución de pirimidina durante 45 minutos (min) a 0°C mientras se agitaba la mezcla. La agitación se continuó a la misma temperatura durante 1 h. Más tarde, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Mientras se agitaba, la mezcla de reacción se vertió posteriormente en una mezcla de hielo triturado (2 L), bisulfito de sodio (50 g) y cloruro de sodio (200 g). El producto se extrajo con acetato de etilo (1 L x 2) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La evaporación del disolvente a presión reducida produjo un material espeso, que se solidificó tras un reposo prolongado para proporcionar el compuesto del título (50,8 g, 87%): ESIMS  $m/z$  238 ( $[M + H]^+$ ).

Ejemplo 6: Preparación de 6-amino-2-cloro-5-metoxi-pirimidino-4-carboxilato de metilo (Compuesto principal C)



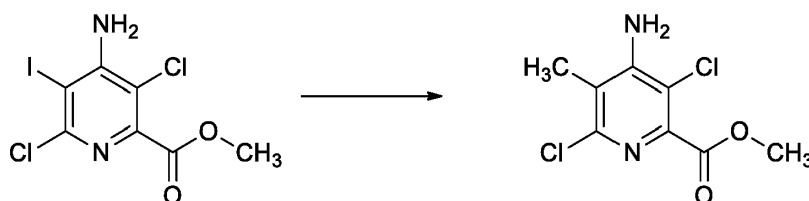
Se preparó una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidino-4-carboxilato de metilo (25 g, 0,1 moles) y dimetilsulfóxido (DMSO). A esta solución se le añadió, una solución de amoníaco (2 equivalentes (equiv.)) a 0-5°C en DMSO. Esta mezcla se agitó a la misma temperatura de 0-5°C durante 10 a 15 min. Más tarde, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado de acetato de etilo se lavó con una solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la concentración, se obtuvo el producto bruto. El producto bruto se agitó en una cantidad mínima de acetato de etilo y se filtró para obtener el compuesto puro. Se obtuvo compuesto puro adicional a partir del filtrado que, después de la concentración, se purificó por cromatografía instantánea. Esto proporcionó el compuesto del título (11 g, 50%): pf 158°C; RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,65 (s ancho, 1H), 8,01 (s ancho, 1H).

Ejemplo 7: Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-yodopicolinato de metilo



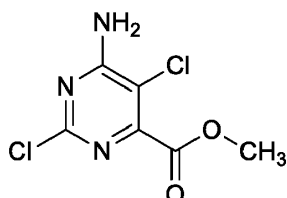
Se disolvió 4-amino-3,6-dicloropicolinato de metilo (10,0 g, 45,2 mmoles), ácido peryódico (3,93 g, 17,2 milimoles (mmoles)) y yodo (11,44 g, 45,1 mmoles) en metanol (30 mL) y se agitó a reflujo a 60°C durante 27 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con éter dietílico y se lavó dos veces con bisulfito sódico acuoso saturado. Las capas acuosas se extrajeron una vez con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos 0-50%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (12,44 g, 79%): pf 130,0-131,5°C; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,56 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163,80, 153,00, 152,75, 145,63, 112,12, 83,91, 53,21; EIMS  $m/z$  346.

Ejemplo 8: Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-metilpicolinato de metilo (Compuesto principal D)



5 Se irradió en un microondas Biotage™ Initiator a 120°C durante 30 min, una mezcla de 4-amino-3,6-dicloro-5-yodopicolinato de metilo (8,1 g, 23,4 mmoles), tetrametilestannano (8,35 g, 46,7 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,5 g, 3,5 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 mL), con control de la temperatura con un sensor de infrarrojo externo (IR) desde el lateral. La mezcla de reacción se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos 0-50%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (4,53 g, 83%); pf 133-136°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,92 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,34, 150,24, 148,69, 143,94, 117,01, 114,60, 53,02, 14,40; ESIMS *m/z* 236 ([M + H]<sup>+</sup>), 234 ([M-H]<sup>-</sup>).

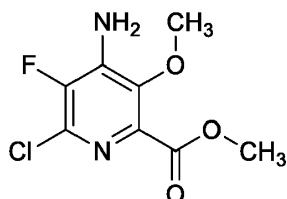
Ejemplo 9: Preparación de 6-amino-2,5-dicloropirimidino-4-carboxilato de metilo (Compuesto principal E)



10

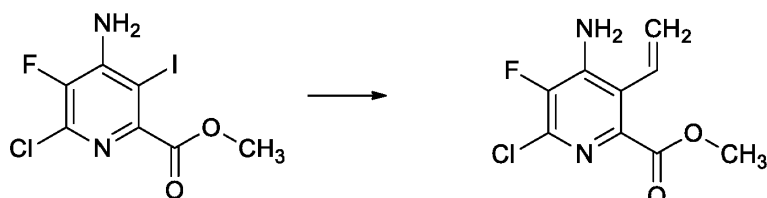
Preparado como se describe en Epp et al., documento WO 2007082076 A1.

Ejemplo 10: Preparación de 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato de metilo (Compuesto principal F)



Preparado como se describe en Epp et al., documento WO 2013003740 A1.

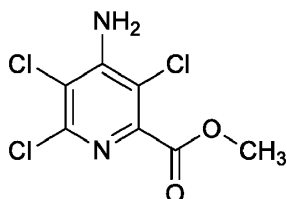
15 Ejemplo 11: Preparación de 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-vinilpicolinato de metilo (Compuesto principal G)



20 Se suspendieron en dicloroetano (71,1 mL), 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-yodopicolinato de metilo (7,05 g, 21,33 mmoles), preparado como se describe en Epp et al., documento WO 2013003740 A1) y vinil tri-*n*-butil estaño (7,52 mL, 25,6 mmoles) y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 min. Después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,497 g, 2,133 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche (solución de color naranja claro). La reacción se controló por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS). Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró, se adsorbió en Celite® y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice (SiO<sub>2</sub>); gradiente de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (3,23 g, 65,7%); pf 99-100°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (dd, *J* = 18,1, 11,6 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 5,52 (dd, *J* = 18,2, 1,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -138,79 (s); EIMS *m/z* 230.

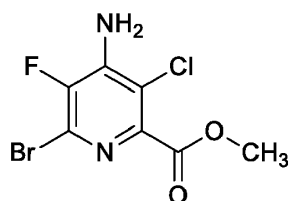
25

Ejemplo 12: Preparación de 4-amino-3,5,6-tricloropicolinato de metilo (Compuesto principal H)



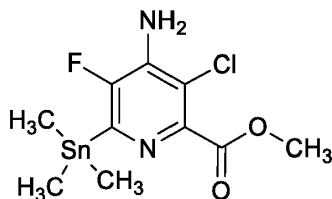
Preparado como se describe en Finkelstein et al., documento WO 2006062979 A1.

30 Ejemplo 13: Preparación de 4-amino-6-bromo-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (Compuesto principal I)



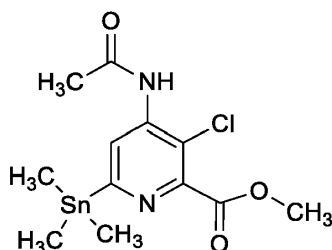
Preparado como se describe en Arndt et al., documento US 20120190857 A1.

Ejemplo 14: Preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(trimetilestannil)picolinato de metilo (Compuesto principal J)



- 5 Se combinaron en dioxano seco (6 mL), 4-amino-6-bromo-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (500 miligramos (mg), 1,8 mmoles), 1,1,1,2,2,2-hexametildistannano (580 mg, 1,8 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (120 mg, 0,18 mmoles), se rociaron con una corriente de nitrógeno durante 10 min y a continuación se calentaron a 80°C durante 2 h. La mezcla enfriada se agitó con acetato de etilo (25 mL) y NaCl saturado (25 mL) durante 15 min. La fase orgánica se separó, se filtró a través de tierra de diatomeas, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó.
- 10 El residuo se recogió en acetato de etilo (4 mL), se agitó y se trató en porciones con hexanos (15 mL). La solución blanca lechosa se decantó de cualquier sólido producido, se filtró a través de lana de vidrio y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (660 mg, 100%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,63 (d, *J* = 29,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 0,39 (s, 9H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -130,28; EIMS *m/z* 366.

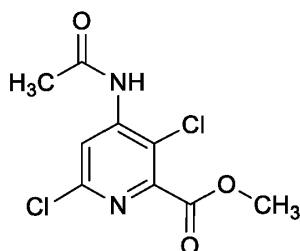
Ejemplo 15: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-(trimetilestannil)-picolinato de metilo (Compuesto principal K)



15

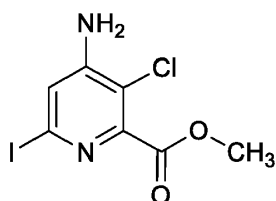
Preparado como se describe en Balko et al., documento WO 2003011853 A1.

Ejemplo 16: Preparación de 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo (Compuesto principal L)



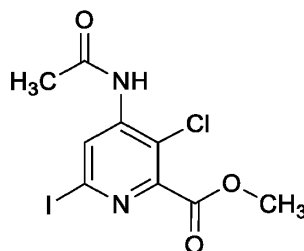
Preparado como se describe en Fields et al., documento WO 2001051468 A1.

- 20 Ejemplo 17: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-yodopicolinato de metilo (Compuesto principal M)



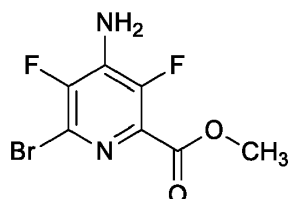
Preparado como se describe en Balko et al., documento WO 2007082098 A2.

Ejemplo 18: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-yodopicolinato de metilo (Compuesto principal N)



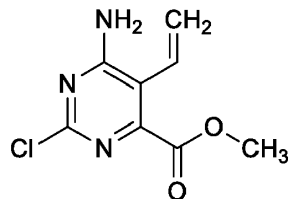
Preparado como se describe en Balko et al., documento WO 2007082098 A2.

5 Ejemplo 19: Preparación de 4-amino-6-bromo-3,5-difluoropicolinato de metilo (Compuesto principal O)



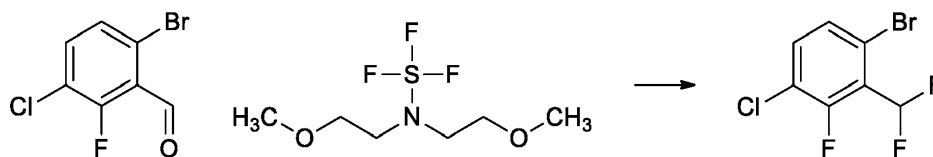
Preparado como se describe en Fields et al., documento WO 2001051468 A1.

Ejemplo 20: Preparación de 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidino-4-carboxilato de metilo (Compuesto principal P)



10 Preparado como se describe en Epp et al., documento US 20090088322.

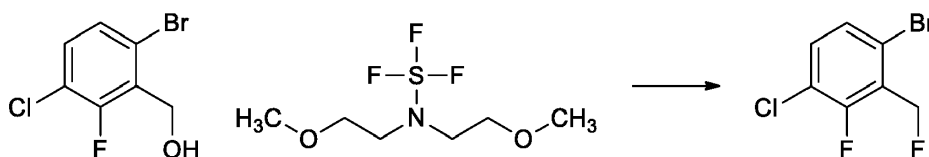
Ejemplo 22: Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-(difluorometil)-3-fluorobenceno



15 Se añadió 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (0,750 g, 3,16 mmoles) y dicloroetano (16 mL) a un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con una barra agitadora. La reacción se colocó bajo nitrógeno atmosférico (N<sub>2</sub>) y se añadió Deoxo-Fluor (2,33 mL, 12,6 mmoles). El matraz se colocó en un bloque de calentamiento y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en 1 normal (N) de bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>) y se extrajo con diclorometano (3x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (sílice; acetato de etilo en hexano al 0-30%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color claro

20 (0,660 g, 81%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,77 (dd, *J* = 8,9, 7,6 Hz, 1H), 7,62 -7,71 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 51,8 Hz, 1H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -113,87 (d, *J* = 17,3 Hz), -115,21 (t, *J* = 16,5 Hz); EIMS *m/z* 260.

Ejemplo 23: Preparación de 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)benceno

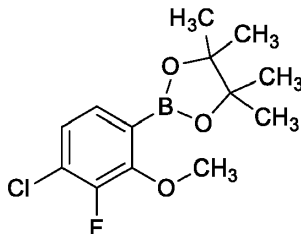


25 Se agregó (6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)metanol (0,750 g, 3,13 mmoles), dicloroetano (16 mL) y Deoxo-Fluor (1,16 mL, 6,26 mmoles) a un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con una barra de agitación. El matraz se tapó y



se colocó en un bloque de calentamiento y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> 1 M y se extrajo con diclorometano (3x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (sílice; acetato de etilo en hexano al 0-30%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color claro (0,509 g, 67%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,73 – 7,54 (m, 2H), 5,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -114,12 (d, *J* = 3,6 Hz), -209,52 (d, *J* = 3,2 Hz); EIMS *m/z* 241.

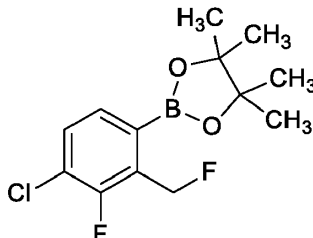
Ejemplo 24: Preparación de 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Se agregó 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metoxibenceno (7,24 g, 30,2 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (11,5 g, 45,4 mmoles), acetato de potasio (5,93 g, 60,5 mmoles) y dioxano (120 mL) a un matraz de fondo redondo de 200 mL equipado con una barra de agitación. La mezcla de reacción se roció con gas N<sub>2</sub> durante 10 min. A continuación se añadió DppfPdCl<sub>2</sub> (1,11 g, 1,51 mmoles) en forma de un sólido. El matraz se colocó bajo N<sub>2</sub> atmosférico y se calentó a una temperatura interna de 80°C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución salina y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (sílice; acetato de etilo en hexano al 0-40%) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro claro: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,41 – 7,27 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,30 (s, 12H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -134,50; EIMS *m/z* 286.

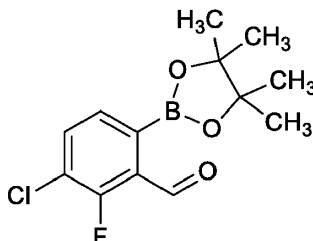
Las siguientes moléculas se fabricaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 24:

2-(4-Cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



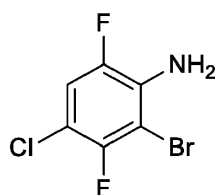
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 24 con 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)benceno (0,387 g, 1,60 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,240 g, 52%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,68 (ddd, *J* = 8,0, 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 1,30 (s, 12H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -120,36 (d, *J* = 3,9 Hz), -203,92 (d, *J* = 4,1 Hz); EIMS *m/z* 288.

3-Cloro-2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído



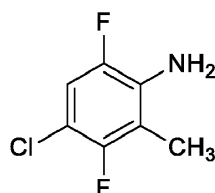
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 24 con 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (7,50 g, 31,6 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (6,28 g, 70%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,15 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,8, 7,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,21 (s, 12H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -123,48; EIMS *m/z* 285.

Ejemplo 25: Preparación de 2-bromo-4-cloro-3,6-difluoroanilina



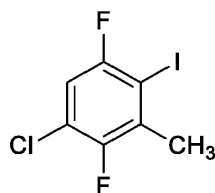
5 Se disolvió en acetonitrilo (122 mL) 4-cloro-2,5-difluoroanilina (4,00 g, 24,46 mmoles) y se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (4,57 g, 25,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de sulfato de sodio (3,87 g, 24,46 mmoles). La fase orgánica se concentró en gel de sílice y el producto se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir en primer lugar con hexanos y en segundo lugar con acetato de etilo en hexanos al 2-10%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (5,13 g, 84%); pf 72-74°C; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,06 (dd, *J* = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -112,07, -112,10, -134,87, -134,90; EIMS *m/z* 242,9.

10 Ejemplo 26: Preparación de 4-cloro-3,6-difluoro-2-metilánilina



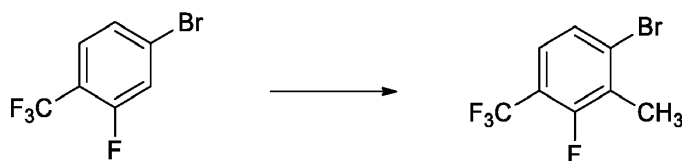
15 Se combinaron en 1,2-dicloroetano (16,50 mL), 2-Bromo-4-cloro-3,6-difluoroanilina (2,000 g, 8,25 mmoles), tetrametilestannano (7,38 g, 41,2 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,579 g, 0,825 mmoles) y se calentaron a 130°C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir en primer lugar con hexanos y en segundo lugar con acetato de etilo en hexanos al 2-10%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color claro (1,13 g, 74,8%); RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (dd, *J* = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -124,06, -124,10, -138,64, -138,68; EIMS *m/z* 177.

Ejemplo 27: Preparación de 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodo-3-metilbenceno



20 Se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y diclorometano (20 mL) 4-cloro-3,6-difluoro-2-metilánilina (1,0 g, 5,63 mmoles) y se enfrió a 0°C. Se añadió tetrafluoroborato de nitrosilo (0,658 g, 5,63 mmoles) en una sola porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió yoduro de sodio (4,2 g, 28,2 mmoles) disuelto en una cantidad mínima de agua y se retiró el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó con una solución al 5% de tiosulfato de sodio (25 mL). La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir con hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa (1,2 g, 66,5%); RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 (m, 1H), 2,44 (m, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -93,66, -93,70, -117,55, -117,59; EIMS *m/z* 288.

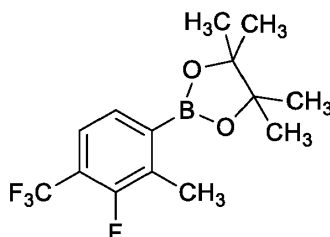
Ejemplo 28: Preparación de 1-bromo-3-fluoro-2-metil-4-(trifluorometil)benceno



30 Se añadió *n*-butillitio (3,62 mL, 9,05 mmoles) a una solución agitada de bis(isopropil)amina (1,383 mL, 9,87 mmoles) en THF (27,4 mL) a -78°C. La solución resultante de color amarillo pálido se agitó a -78°C durante 15 min, se calentó a 0°C durante 15 min, después se volvió a enfriar a -78°C durante 15 min. A continuación se añadió 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (2 g, 8,23 mmoles) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 2 h. A continuación se añadió yodometano (0,512 mL, 8,22 μmoles). La solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente (rt) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico (HCl) 0,1 M y se

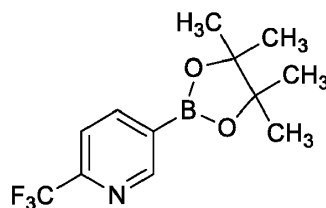
extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto de color pardo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (acetato de etilo ( $\text{EtOAc}$ )/hexanos al 5-30%) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color claro (1,7 g, 80%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 2,41 (dd,  $J = 10,0, 8,3$  Hz, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61,2, -105,7, -108,1; IR (película delgada) 2177, 1319  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 29: Preparación de 2-(3-fluoro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



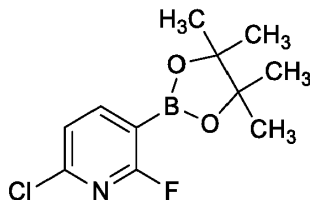
Se añadió gota a gota 1-Bromo-3-fluoro-2-metil-4-(trifluorometil)benceno (1,5 g, 5,84 mmoles) a una solución de *n*-butillitio (2,57 mL, 6,43 mmoles) en THF (14,59 mL) que se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a  $-70$ - $75^\circ\text{C}$  durante 10 min, después se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,310 mL, 6,42 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de  $-65^\circ\text{C}$ . Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). La fase acuosa se acidificó cuidadosamente con HCl 2 M y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 45%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 – 7,55 (m, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,43 – 2,24 (m, 3H), 1,37 (s, 12H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61,4, -104,3; IR (película delgada) 2981, 1622  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 30: Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina



Se añadió a una solución agitada de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (890 mg, 3,9 mmoles, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (80 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , una solución 2,5 M de *n*-butillitio (1,9 mL, 4,7 mmoles, 1,2 equiv.). La solución resultante de color naranja se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,1 mL, 5,9 mmoles, 1,5 equiv.) y la solución de color pardo claro se dejó calentar lentamente a  $23^\circ\text{C}$ , permitiendo que el baño de hielo seco/acetona se fundiera y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,1 M (150 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color tostado (1,0 g, rendimiento bruto del 91%): RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,04 (s ancho, 1H), 8,24 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 8, 1$  Hz, 1H), 1,37 (s, 12H).

Ejemplo 31: Preparación de 6-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

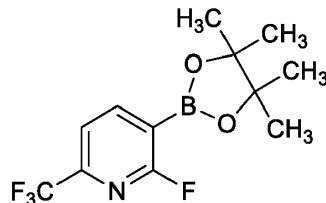


Se añadió a una solución agitada de diisopropilamina (1,4 mL, 9,9 mmoles, 1,3 equiv.) en tetrahidrofurano (11 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , una solución 2,5 M de *n*-butillitio (3,6 mL, 9,1 mmoles, 1,2 equiv.). La solución resultante de color amarillo pálido se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 min, se calentó a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 15 min, y después se enfrió de nuevo a  $-78^\circ\text{C}$  y se agitó durante 15 min. Se añadió a través de una cánula a  $-78^\circ\text{C}$ , una solución de 2-cloro-6-fluoropiridina (1,0 g, 7,6 mmoles, 1,0 equiv.), en tetrahidrofurano (9 mL). La mezcla resultante de color amarillo pálido se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,3 mL, 11 mmoles, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a  $23^\circ\text{C}$ , permitiendo que el baño de hielo seco/acetona se fundiera, y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio 2 M (150 mL) y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL). La capa acuosa se ajustó a pH 2, utilizando HCl concentrado, y se extrajo con diclorometano (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,9 g, rendimiento bruto del 95%):

RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,11 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 1,36 (s, 12H).

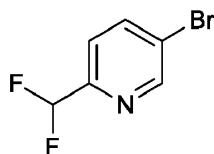
El siguiente compuesto se fabricó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 31:

2-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina



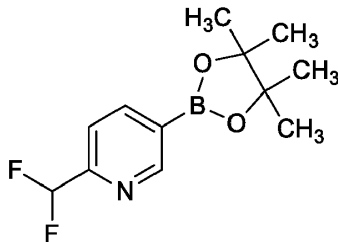
5 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,36 (t,  $J = 7,5$ , 1H), 7,57 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 1,37 (s, 12H).

Ejemplo 32: Preparación de 5-bromo-2-(difluorometil)piridina



Se añadió secuencialmente Deoxofluor® (1,7 mL, 9,1 mmoles, 1,7 equiv.) y etanol (63  $\mu$ L, 1,1 mmoles, 0,20 equiv.) a una solución agitada de 5-bromopicolinaldehído (1,0 g, 5,4 mmoles, 1,0 equiv.) en diclorometano (5,4 mL) a 0°C. La solución resultante de color naranja se dejó calentar lentamente a 23°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se detuvo con una solución saturada de bicarbonato de sodio (6 mL) y se agitó a 23°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 M (1 x 150 mL) y se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color pardo (400 mg, 36%): IR (película delgada) 3051 (m), 2925 (s), 2853 (m), 1641 (w)  $cm^{-1}$ ; RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,72 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,61 (t,  $J = 55$  Hz, 1H).

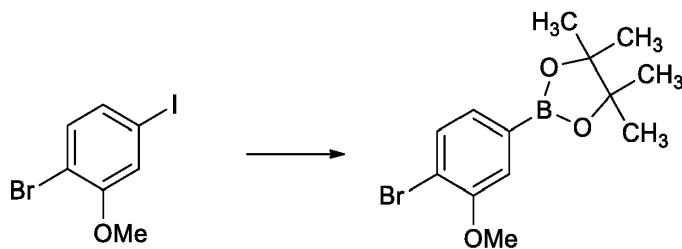
Ejemplo 33: Preparación de 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Se añadió secuencialmente dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) (42 mg, 0,058 mmoles, 0,03 equiv.), acetato de potasio (570 mg, 5,8 mmoles, 3,0 equiv.), y éster de diboro bis(pinacol) (490 mg, 1,9 mmoles, 1,0 equiv.) a una solución agitada de 5-bromo-2-(difluorometil)piridina (400 mg, 1,9 mmoles, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (4,8 mL) a 23°C. La mezcla resultante de color pardo oscuro se selló bajo nitrógeno, se calentó a 80°C y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con  $Et_2O$  (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color pardo (500 mg, rendimiento bruto de 99%): IR (película pura) 2996 (s), 2935 (w), 1668 (w), 1600 (m)  $cm^{-1}$ ; RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,96 (s ancho, 1H), 8,21 (dd,  $J = 8, 1,5$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,64 (t,  $J = 55$  Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

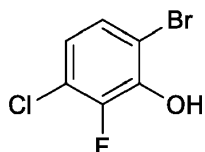
El siguiente compuesto se fabricó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 33:

2-(4-bromo-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 8, 1$  Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

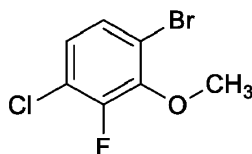
Ejemplo 34: Preparación de 6-bromo-3-cloro-2-fluorofenol



5

Se añadió diisopropilamina (5,02 mL, 35,8 mmoles) seguido de *n*-butillitio (11,94 mL, 29,8 mmoles) a un matraz de 200 mL cargado con THF (40 mL) y enfriado en un baño de acetona con hielo seco. El matraz de reacción se calentó a 0°C y después se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (5,0 g, 23,87 mmoles) en una porción. Después de 60 min a -78°C, se añadió borato de trimetilo (10,65 mL, 95 mmoles), se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió ácido acético (5,47 mL, 95 mmoles) y peróxido de hidrógeno (9,75 mL, 95 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar nuevamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 2 N (100 mL) y se lavó con  $Et_2O$  (100 mL). La capa acuosa se neutralizó con HCl 2 N y se lavó con  $Et_2O$  (100 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y se filtraron. La solución se concentró en 5 g de Celite® utilizando EtOAc como disolvente. El Celite® impregnado se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea utilizando EtOAc:hexanos al 0-30% para producir 6-bromo-3-cloro-2-fluorofenol en forma de un aceite de color pardo claro (608 mg, 11%): RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  6,96 (dd,  $J = 8,8, 7,1$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 8,8, 2,1$  Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); RMN  $F^{19}$  (376 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  -132,58; ESIMS  $m/z$  226 ([M + H] +1).

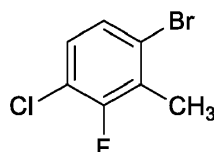
20 Ejemplo 35: Preparación de 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metoxibenceno



Se añadió 6-bromo-3-cloro-2-fluorofenol (1,0 g, 4,44 mmoles) y carbonato de potasio (0,920 g, 6,65 mmoles) a un matraz de 100 mL cargado con acetona (20 mL). Esta suspensión se agitó durante 30 min a rt. A continuación, se añadió yodometano (0,414 mL, 6,65 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó en un bloque de calentamiento que se precalentó a 65°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 mL) y se secaron sobre  $MgSO_4$ . Después de la filtración, los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metoxibenceno (800 mg, 75%) como un líquido de color pardo oscuro que se utilizó sin purificación adicional: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3,90 (d,  $J = 1,4$  Hz, 3H), 7,24 – 7,36 (m, 1H), 7,49 (dt,  $J = 9,1, 2,0$  Hz, 1H); RMN  $F^{19}$  (376 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  -128,75; ESIMS  $m/z$  240 ([M + H] +1).

30

Ejemplo 36: Preparación de 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metilbenceno

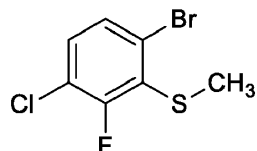


Se añadió diisopropilamina (7,49 mL, 52,5 mmoles) a un matraz de 500 mL cargado con THF (100 mL). El matraz de reacción se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona y se añadió *n*-butillitio (3,06 g, 47,7 mmoles). Después de 40 min de agitación a -78°C, se añadió en una porción 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (10 g, 47,7 mmoles). Una vez que hubieron transcurrido 40 minutos adicionales a -78°C, se añadió yodometano (8,96 mL, 143 mmoles), se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de

35

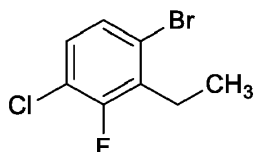
reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) y se lavó con bisulfato de sodio 1 M ( $\text{NaHSO}_4$ ; 200 mL) seguido de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (200 mL). La capa orgánica resultante se hizo pasar a través de un tapón de algodón y se concentró para proporcionar 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metilbenceno en forma de un aceite de color claro (10,1 g, 94%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (dt,  $J = 8,9, 2,1$  Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 2,35 (s, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -112,42; ESIMS  $m/z$  256 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

Ejemplo 37: Preparación de 6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil(metil)sulfano



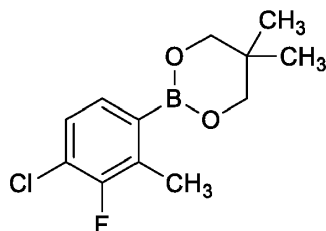
Se añadió diisopropilamina (2,66 g, 26,3 mmoles) a un matraz de 500 mL cargado con THF (100 mL). El matraz de reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco/acetona y se añadió *n*-butillitio (1,45 g, 22,7 mmoles). Después de 1 h de agitación a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (5 g, 23,87 mmoles) por el lado del matraz. Una vez que hubo transcurrido una hora adicional a  $-78^\circ\text{C}$ , la solución se transfirió a través de una cánula a un matraz de 500 mL que contenía 1,2-dimetildisulfano (22,5 g, 239 mmoles) y THF (30 mL) en un baño de hielo seco/acetona. Una vez completada la transferencia, se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) y se lavó con  $\text{NaHSO}_4$  1 M (200 mL) seguido de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (200 mL). La capa orgánica resultante se hizo pasar a través de un tapón de algodón y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea con un sistema eluyente en gradiente de hexanos y EtOAc para proporcionar 6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil(metil)sulfano en forma de un aceite de color claro (1 g, 16%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J = 8,7, 7,3$  Hz, 1H), 2,51 (d,  $J = 1,5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,70, 157,22, 130,08, 128,65, 128,61, 126,77, 121,25, 121,05, 120,38, 120,14, 18,30, 18,23; ESIMS  $m/z$  256 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

Ejemplo 38: Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-etil-3-fluorobenceno



Se añadió diisopropilamina (7,49 mL, 52,5 mmoles) a un matraz de 500 mL cargado con THF (100 mL). El matraz de reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco/acetona y se añadió *n*-butillitio (3,06 g, 47,7 mmoles). Después de 40 min de agitación a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió en una porción 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (10 g, 47,7 mmoles). Una vez que hubieron transcurrido 40 min adicionales a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió yodoetano (37,2 g, 239 mmoles), se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) y se lavó con  $\text{NaHSO}_4$  1 M (50 mL) seguido de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 mL). La capa orgánica resultante se hizo pasar a través de un tapón de algodón y se concentró para proporcionar un aceite de color claro con una razón de producto 2,3:1 con respecto a material de partida que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (7,4 g): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 - 7,20 (m, 1H), 7,11 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,84 (dq,  $J = 7,6, 2,6$  Hz, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115,10; ESIMS  $m/z$  238 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

Ejemplo 39: Preparación de 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metilfenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano

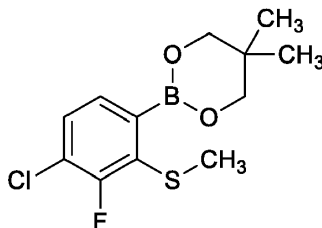


Se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano), 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metilbenceno (0,8 g, 3,58 mmoles), acetato de potasio (1,05 g, 10,74 mmoles) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,262 g, 0,358 mmoles) a un vial de 20 mL cargado con DMSO (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura externa de  $80^\circ\text{C}$  durante 18 h. Tras enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL). La mezcla de agua y hielo se transfirió a un embudo de decantación y se completaron dos extracciones con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se filtraron. La solución se concentró en 5 g de Celite® utilizando EtOAc como disolvente. El Celite® impregnado se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea utilizando EtOAc:hexanos al 0-30% para producir 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metilfenil)-5,5-dimetil-1,3,2-

dioxaborinano en forma de un aceite de color amarillo (338 mg, 36%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (dd,  $J = 8,1, 1,2$  Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 3,77 (s, 4H), 2,45 (d,  $J = 2,8$  Hz, 3H), 1,03 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,72, 155,28, 132,19, 132,04, 130,54, 130,49, 126,79, 122,79, 122,60, 72,34, 31,64, 21,83, 13,51, 13,46; ESIMS  $m/z$  257 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

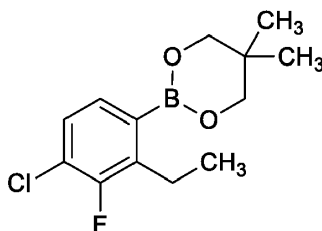
5 Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 39:

2-(4-Cloro-3-fluoro-2-(metil)fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano



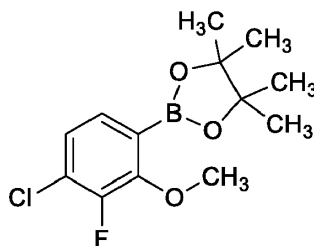
10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,19 (dd,  $J = 8,0, 1,1$  Hz, 1H), 3,79 (s, 4H), 2,46 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 1,08 (s, 6H); IR (película delgada) 669,71, 813,78, 796,08, 867,93, 999,49, 1032,28, 1130,46, 1174,76, 1249,33, 1419,57, 1477,06, 1580,82, 2961,20, 2929,68, 1304,44, 1334,69, 1382,93, 1382,93, 1382,93  $\text{cm}^{-1}$ ; ESIMS  $m/z$  289 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

2-(4-Cloro-2-etil-3-fluorofenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano



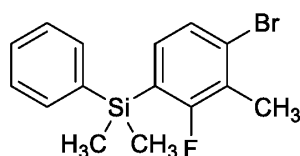
15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (dd,  $J = 8,1, 1,2$  Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J = 8,1, 6,8$  Hz, 1H), 3,77 (s, 4H), 2,94 (qd,  $J = 7,5, 2,5$  Hz, 2H), 1,16 (t,  $J = 7,5$  Hz, 4H), 1,03 (s, 6H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -122,68; ESIMS  $m/z$  271 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

Ejemplo 40: Preparación de 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



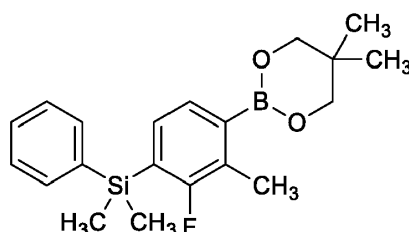
20 Se añadió 1-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (1 g, 6,23 mmoles) a un matraz de 100 mL cargado con THF (25 mL). El matraz de reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco/acetona y se añadió *n*-butillitio (0,399 g, 6,23 mmoles). Después de 40 min de agitación a  $-78^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de  $-40^\circ\text{C}$  y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió en una porción 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,159 g, 6,23 mmoles) en THF (5 mL). Se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N y se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) y agua. La capa orgánica resultante se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar una mezcla 1:1 de 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como aceite de color amarillo claro que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional (300 mg): ESIMS  $m/z$  271 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

Ejemplo 42: Preparación de (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)dimetil(fenil)silano



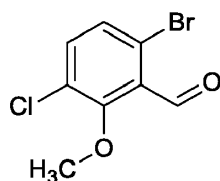
Se añadió diisopropilamina (1,285 g, 12,70 mmoles) a un matraz de 100 mL cargado con THF (30 mL). El matraz de reacción se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo seco/acetona y se añadió *n*-butillitio (0,746 g, 11,64 mmoles). Después de 40 min de agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota 1-bromo-3-fluoro-2-metilbenceno (2 g, 10,58 mmoles) en THF (10 mL). Una vez que hubieron transcurrido 40 min adicionales a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió en una porción clorodimetil(fenil)silano (5,42 g, 31,7 mmoles), se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl al 5% y se diluyó con agua (200 mL). La solución acuosa se lavó con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración, los extractos orgánicos se concentraron y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea con un sistema eluyente en gradiente de hexanos y EtOAc para producir un aceite de color claro como una mezcla de productos que contenían (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)dimetil(fenil)silano que se utilizó sin purificación adicional (850 mg): ESIMS  $m/z$  324 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

Ejemplo 43: Preparación de (4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-3-metilfenil)dimetil(fenil)silano



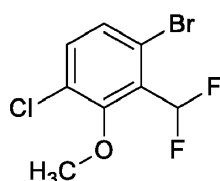
Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,226 g, 0,309 mmoles), acetato de potasio (0,911 g, 9,28 mmoles), (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)dimetil(fenil)silano (1 g, 3,09 mmoles) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,537 g, 6,81 mmoles) a un vial de 20 mL cargado con DMSO (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura externa de  $80^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. Tras enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL). La mezcla de agua y hielo se transfirió a un embudo de decantación y se completaron dos extracciones con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se filtraron. La solución se concentró en 5 g de Celite® utilizando EtOAc como disolvente. El Celite® impregnado se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea utilizando EtOAc:hexanos al 0-30% para producir (4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-3-metilfenil)dimetil(fenil)silano en una mezcla de materiales en forma de silato en forma de un aceite de color claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (425 mg): ESIMS  $m/z$  324 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

Ejemplo 44: Preparación de 6-bromo-3-cloro-2-metoxibenzaldehído



Se preparó con metanol seco (20 mL) y sodio metálico (650 mg, 28 mmoles), metóxido de sodio, se trató con 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,7 g, 7,0 mmoles) y se calentó a reflujo durante 90 min. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre HCl 2 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado que se utilizó sin purificación adicional (1,8 g, 100%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 1H), 3,96 (s, 3H); EIMS  $m/z$  248.

Ejemplo 45: Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-(difluorometil)-3-metoxibenceno

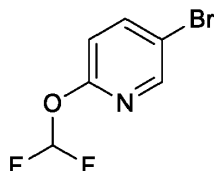


Se disolvió en diclorometano seco (15 mL), 6-Bromo-3-cloro-2-metoxibenzaldehído (1,6 g, 6,4 mmoles), se enfrió en



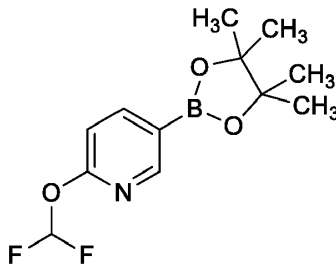
un baño de sal con hielo y se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST; 1,1 mL, 1,3 g, 8,0 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a 20°C y se agitó durante 20 h. La solución se lavó con agua, se lavó con NaCl saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir con EtOAc en hexanos al 5%) proporcionó el compuesto del título como un líquido de color claro (1,2 g, 70%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,07 (t, 1H), 3,94 (s, 3H); EIMS *m/z* 270.

Ejemplo 46: Preparación de 5-bromo-2-(difluorometoxi)piridina



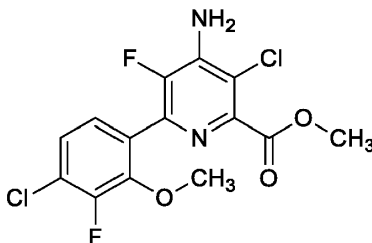
Se combinaron en seco *N,N*-dimetilformamida (DMF; 200 mL), 5-Bromopiridin-2-ol (10,0 g, 58 mmoles), carbonato de cesio (29 g, 87 mmoles) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (8,9 g, 58 mmoles) y se calentaron a 100°C durante 3 h para producir una mezcla 3:1 de isómero *O* y productos *N*-difluorometilados. La mezcla enfriada se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con éter (250 mL). La fase orgánica se lavó con agua, se lavó con NaCl saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporó. El isómero principal, el producto *O*-alquilado se aisló por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir con EtOAc en hexano al 0-30%) como el componente menos polar para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color claro (6,7 g, 50%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 72,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,7, 0,5 Hz, 1H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -89,12; EIMS *m/z* 223.

Ejemplo 47: Preparación de 2-(difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Se disolvió en THF seco (10 mL) 5-Bromo-2-(difluorometoxi)piridina (1,0 g, 4,5 mmoles), se enfrió a 0°C y se trató en porciones con complejo de cloruro de isopropilmagnesio litio (1,3 M; 3,3 mL, 4,3 mmoles). La mezcla se dejó calentar a 20°C, se agitó durante 2 h, se trató con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (910 µl, 4,3 mmoles) y se agitó durante 70 min más. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (NH<sub>4</sub>Cl; 5 mL) y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo que se utilizó sin purificación adicional (1,1 g, 86%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (dd, *J* = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 73,0 Hz, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 13H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -89,22.

Ejemplo 48: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-5-fluoropicolinato de metilo (Compuesto 39)

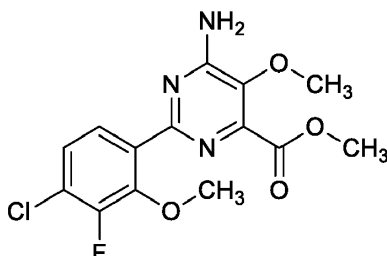


Se añadió Compuesto principal B (400 mg, 1,67 mmoles), 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (621 mg, 1,84 mmoles), fluoruro de cesio (508 mg, 3,35 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (117 mg, 0,167 mmoles) como sólidos, a un recipiente de reacción de microondas de 10 mL, equipado con una barra de agitación. El recipiente fue sellado y colocado bajo atmósfera N<sub>2</sub>. Después se añadieron Dioxano (5,0 mL) y H<sub>2</sub>O (1,0 mL). La mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator™ durante 60 min a 120°C, con monitoreo externo de la temperatura del sensor IR desde el lado del recipiente. La mezcla de reacción se vertió en solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante

se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc en hexano al 0-40%) y cromatografía de fase inversa (acetonitrilo en H<sub>2</sub>O al 0-100%), según sea necesario, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (428 mg, 70%).

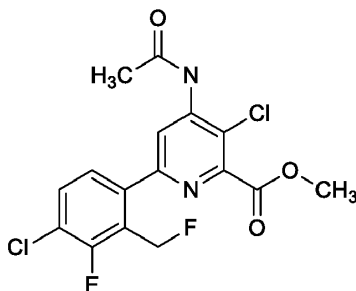
Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 48:

- 5 6-amino-2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxipirimidino-4-carboxilato de metilo (Compuesto 70)



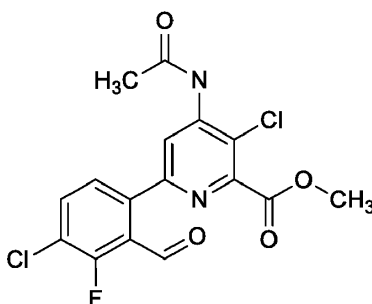
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 48 con Compuesto principal C (400 mg, 1,84 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (484 mg, 77%).

4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)fenil) de metilo



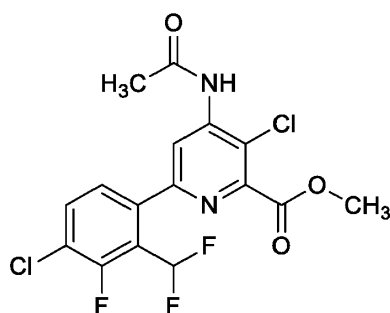
- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 48 con Compuesto principal L (328 mg, 1,25 mmoles) y 2-(4-cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (240 mg, 0,832 mmoles) y aislado en forma de un sólido de color blanquecino (303 mg, 94%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,03 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 33,1 Hz, 1H), 7,72 – 7,90 (m, 1H), 7,44 (dt, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 47,4, 2,0 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -117,81, -204,72 (d, *J* = 4,1 Hz); ESIMS *m/z* 389 [(M + H)<sup>+</sup>], 387 [M-H]<sup>-</sup>.

4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-formilfenil)picolinato de metilo



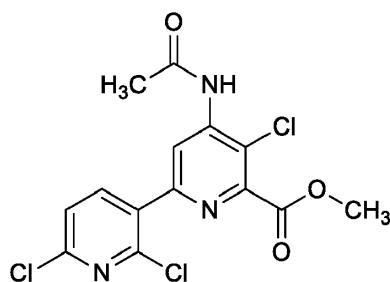
- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 48 con Compuesto principal L (2,00 g, 7,60 mmoles) y 3-cloro-2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (3,00 g, 10,5 mmoles) y aislado en forma de un sólido de color amarillo: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -120,34; ESIMS *m/z* 385 [(M + H)<sup>+</sup>], 383 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 49: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-2-(difluorometil)-3-fluorofenil)picolinato de metilo



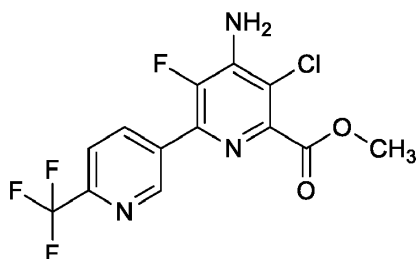
Se añadió Compuesto principal K (0,950 g, 2,43 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,154 g, 0,220 mmoles) a un recipiente de reacción de microondas de 20 mL, equipado con una barra de agitación. El recipiente fue sellado y colocado bajo atmósfera N<sub>2</sub>. A continuación se añadió una solución de 1-bromo-4-cloro-2-(difluorometil)-3-fluorobenceno (0,570 g, 2,20 mmoles) en tolueno (11,0 mL). La reacción se colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator™ durante 60 min a 100°C, con monitoreo externo de la temperatura del sensor IR desde el lado del recipiente. La reacción se vertió en una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc (4 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (sílice; EtOAc en hexano al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,361 g, 46%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,04 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,93 – 7,34 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -110,75 (d, *J* = 16,0 Hz), -116,61 (t, *J* = 16,6 Hz); ESIMS *m/z* 407 [(M + H)<sup>+</sup>], 405 [M-H].

Ejemplo 50: Preparación de 4-acetamido-2',5,6'-trichloro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo



Se añadió 2,6-dicloro-3-yodopiridina (1,0 g, 2,04 mmoles), CsF (0,62 g, 4,1 mmoles) y CuI (39 mg, 0,20 mmoles) a una solución de 4-acetamido-3-cloro-6-(trimetilestannil)picolinato de metilo (1,0 g, 2,55 mmoles) en DMF (5 mL). Esta mezcla fue rociada con N<sub>2</sub> y luego se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (18 mg, 0,026 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 h, y después la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice haciendo eluir con Et<sub>2</sub>O en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 3% para proporcionar un sólido de color tostado (910 mg, 95%): pf 178-179°C; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); ESIMS *m/z* 375 [(M + H)<sup>+</sup>].

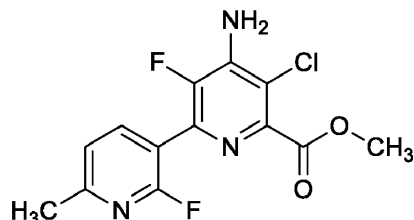
Ejemplo 51: Preparación de 4-amino-5-cloro-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (Compuesto 59)



Se añadió acetato de paladio (14 mg, 0,06 mmoles) a una suspensión de Compuesto principal I (350 mg, 1,25 mmoles), ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (283 mg, 1,50 mmoles), fluoruro de potasio (KF; 144 mg, 2,50 mmoles) y sal sódica de hidrato tris(3-sulfonatofenil)fosfina (TPPTS; 80 mg, 0,13 mmoles) en una mezcla de agua/acetronitrilo (2,0/2,0 mL). La mezcla de reacción se calentó después en un microondas de sobremesa Biotage™ a 150°C durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró después a través de Celite®, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron al vacío y después se purificaron por cromatografía en gel de sílice haciendo eluir con una mezcla de dietil éter al 10%/diclorometano al 40%/ hexanos al 50% para proporcionar un sólido de color blanco (273 mg, 78%).

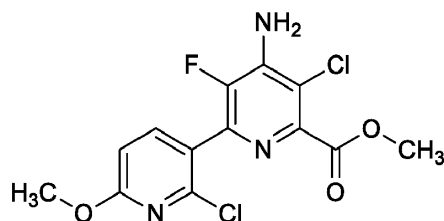
El compuesto 50 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 51, con la excepción de que se empleó el catalizador/ligando de cloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II).

Ejemplo 52: Preparación de 4-amino-5-cloro-2',3-difluoro-6'-metil-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (Compuesto 76)



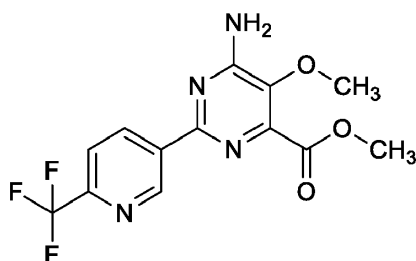
- 5 Se añadió acetato de paladio(II) (23 mg, 0,11 mmoles) a una suspensión de Compuesto principal I (300 mg, 1,1 mmoles), trifluoro(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)borato de potasio (459 mg, 2,12 mmoles), KF (184 mg, 3,17 mmoles), TPPTS (136 mg, 0,21 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo/agua (1,0/1,0 mL). La mezcla de reacción se calentó después en un microondas de sobremesa Biotage™ a 140°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó después con diclorometano y se lavó con agua. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice haciendo eluir con acetona en hexanos al 0-100% para proporcionar un sólido de color blanco (148 mg, 45%).

Ejemplo 53: Preparación de 4-amino-2',5-dicloro-3-fluoro-6'-metoxi-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (Compuesto 88)



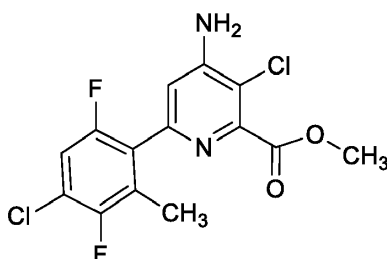
- 15 Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (49,5 mg, 0,071 mmoles) a una suspensión de Compuesto principal I (200 mg, 0,71 mmoles), ácido 2-cloro-6-metoxipiridin-3-ilborónico (198 mg, 1,06 mmoles), carbonato de sodio (150 mg, 1,41 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo/agua (1,2/1,2 mL). La mezcla de reacción se calentó después en un microondas de sobremesa Biotage™ a 120°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y las capas orgánicas se separaron. La capa orgánica después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice haciendo eluir con EtOAc en hexanos al 0-70% para proporcionar un sólido de color blanco (94 mg, 39%).

Ejemplo 54: Preparación de 6-amino-5-metoxi-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidino-4-carboxilato de metilo (Compuesto 43)



- 25 Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; 106 mg, 0,092 mmoles) a una suspensión de Compuesto principal C (200 mg, 0,92 mmoles) y 5-(tributilestannil)-2-(trifluorometil)piridina (602 mg, 1,38 mmoles) en una mezcla de dioxano/tolueno (2,25/2,25 mL). En un microondas de sobremesa Biotage, la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de bifluoruro de potasio acuoso (ac.) al 10% (KHF<sub>2</sub>), salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice haciendo eluir con dietil éter al 0-40% (Et<sub>2</sub>O) en diclorometano para proporcionar un sólido de color amarillo claro (179 mg, 59%).

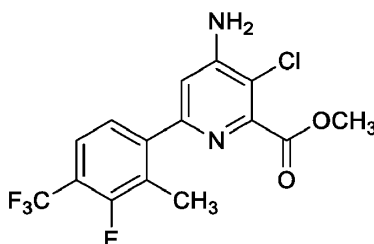
Ejemplo 55: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3,6-difluoro-2-metilfenil)picolinato de metilo (Compuesto 38)



5 Paso 1: Se combinaron con DMF (10,22 mL) en un recipiente de microondas, Compuesto principal K (1,000 g, 2,55 mmoles), 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodo-3-metilbenceno (1,032 g, 3,58 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,179 g, 0,255 mmoles) y yoduro de cobre(I) (0,073 g, 0,383 mmoles) y se calentaron a 100°C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre diel éter y agua. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró sobre gel de sílice. El producto se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir con EtOAc en hexanos al 7-60%) para proporcionar 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3,6-difluoro-2-metilfenil)picolinato de metilo (0,320 g, 0,822 mmoles, 32,2%) en forma de un sólido de color blanquecino.

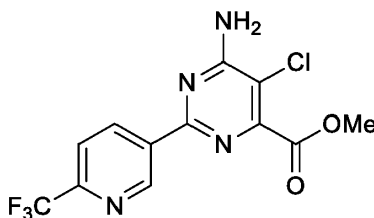
10 Paso 2: Se disolvió en metanol (16,44 mL) 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3,6-difluoro-2-metilfenil)picolinato de metilo (0,320 g, 0,822 mmoles), y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,291 g, 16,44 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir EtOAc en hexanos al 5-60%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,235 g, 80%).

15 Ejemplo 56: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(3-fluoro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil)picolinato de metilo (Compuesto 9)



20 Se añadió a un vial de microondas Compuesto principal A (200 mg, 0,905 mmoles), 2-(3-fluoro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (303 mg, 0,995 mmoles), KF (137 mg, 2,353 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (63,5 mg, 0,090 mmoles). Posteriormente, se añadieron acetonitrilo (2,79 mL) y agua (2,79 mL). El vial de reacción se tapó y se colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator™ durante 20 min a 115°C, con monitoreo externo de la temperatura del sensor IR desde el lado del recipiente. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (sílice; hexanos/EtOAc). Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (264 mg, 80%).

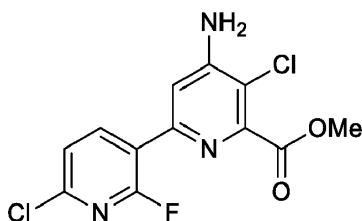
25 Ejemplo 57: Preparación de 6-amino-5-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidino-4-carboxilato de metilo (Compuesto 82)



30 Se combinaron en un vial de 20 mL, Compuesto principal E (410 mg, 1,8 mmoles, 1,0 equiv.) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (500 mg, 1,8 mmoles, 1,0 equiv.) seguido de fluoruro de cesio (560 mg, 3,7 mmoles, 2,0 equiv.) y dicloro[bis(trifenilfosfina)]-paladio(II) (130 mg, 0,18 mmoles, 0,10 equiv.). Se añadió una mezcla 1:1 de agua:dimetoxietano (5,2 mL) y la mezcla resultante de color amarillo se tapó y se colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator™ durante 15 min a 100°C, con monitoreo externo de la temperatura del sensor IR desde el lado del recipiente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con diclorometano (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó secuencialmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexano al 33%) y cromatografía en columna de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 100% de acetonitrilo al 5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido

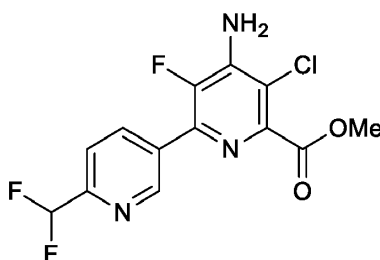
(78 mg, 13%).

Ejemplo 58: Preparación de 4-amino-5,6'-dicloro-2'-nuoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (Compuesto 17)



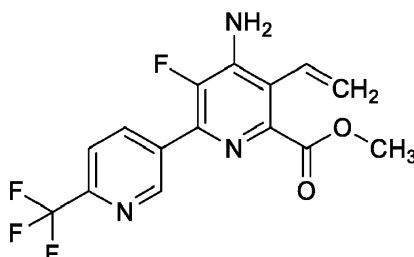
5 Se combinaron en un vial de 20 mL, Compuesto principal L (470 mg, 1,8 mmoles, 1,0 equiv.) y 6-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (650 mg, 2,1 mmoles, 1,2 equiv.) seguido de fluoruro de cesio (540 mg, 3,6 mmoles, 2,0 equiv.) y dicloro[bis(trifenilfosfino)]-paladio(II) (130 mg, 0,18 mmoles, 0,10 equiv.). Se añadió una mezcla 1:1 de agua:dimetoxietano (4,8 mL) y la mezcla resultante de color tostado se tapó y se colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator™ durante 15 min a 100°C, con monitoreo externo de la temperatura del sensor IR desde el lado del recipiente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria. La cromatografía en columna de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 100% de acetonitrilo al 5%) proporcionó 110 mg de residuo. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (220 µl, 3,1 mmoles, 10 equiv.) a metanol (3,0 mL) y se agitó a 23°C durante 30 min. Se añadió el residuo (110 mg, 0,31 mmoles, 1,0 equiv.) y la mezcla blanca heterogénea se agitó a 23°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y se extrajo con diclorometano (4 x 50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró por gravedad y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (90 mg, 16%).

Ejemplo 59: Preparación de 4-amino-5-cloro-6'-(difluorometil)-3-fluoro-2,3'-bipiridina-6-carboxilato de metilo (Compuesto 34)



20 Se combinaron en un vial de 20 mL, Compuesto principal B (380 mg, 1,6 mmoles, 1,0 equiv.) y 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (500 mg, 1,7 mmoles, 1,1 equiv.) seguido de fluoruro de cesio (480 mg, 3,2 mmoles, 2,0 equiv.), acetato de paladio (18 mg, 0,079 mmoles, 0,05 equiv.) y sodio 3,3',3''-fosfinetriiltribenzenosulfonato (90 mg, 0,16 mmoles, 0,10 equiv.). Se añadió una mezcla 3:1 de agua:acetonitrilo (3,2 mL) y la mezcla resultante de color pardo se tapó y se colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator™ durante 6 min a 150°C, con monitoreo externo de la temperatura del sensor IR desde el lado del recipiente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó secuencialmente por cromatografía en columna de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 100% de acetonitrilo al 5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (140 mg, 26%).

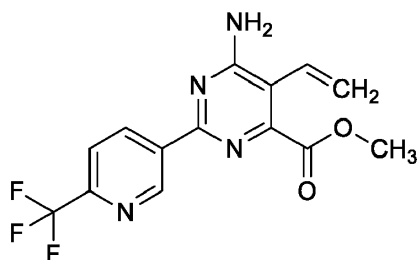
Ejemplo 61: Preparación de 4-amino-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-5-vinil-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (Compuesto 14)



35 Se agitó bajo irradiación de microondas (120°C, 30 min), en un recipiente de microondas, una suspensión de 4-

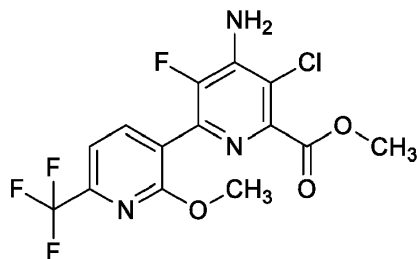
5 amino-6-cloro-5-fluoro-3-vinilpicolinato de metilo (Compuesto principal G; 0,5 g, 2,168 mmoles), ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (disponible comercialmente; 0,621 g, 3,25 mmoles), KF (0,378 g, 6,50 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,152 g, 0,217 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo (4,34 mL) y agua (4,34 mL). La mezcla de reacción se vertió en una solución semisaturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente de hexano/EtOAc) para proporcionar 4-amino-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-5-vinil-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (522 mg, 67%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 62: Preparación de 6-amino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-vinilpirimidino-4-carboxilato de metilo (Compuesto 6)



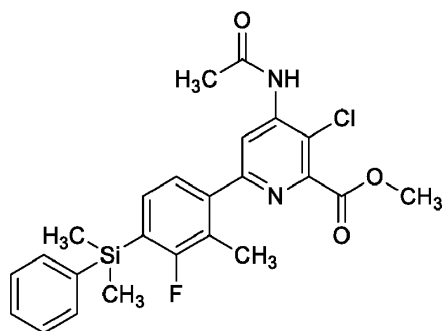
10 Se agitó con irradiación de microondas (120°C, 30 min), en un recipiente de microondas, una suspensión de Compuesto principal P (0,5 g, 2,341 mmoles), ácido 6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (disponible comercialmente; 0,670 g, 3,51 mmoles), KF (0,408 g, 7,02 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,164 g, 0,234 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo (4,68 mL) y agua (4,68 mL). La mezcla de reacción se vertió en una solución semisaturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente de hexano/EtOAc) para proporcionar 6-amino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-vinilpirimidino-4-carboxilato de metilo (267 mg, 33,4%) en forma de un sólido de color blanco.

20 Ejemplo 63: Preparación de 4-amino-5-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6-carboxilato de metilo (Compuesto 44)



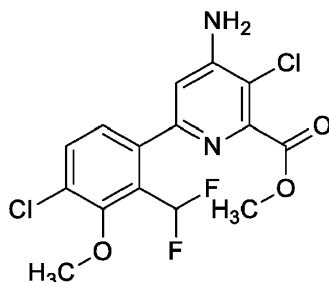
25 Se añadió a un vial seguro para microondas de 5 mL, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,088 g, 0,126 mmoles), KF (0,219 g, 3,77 mmoles), 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropicolinato de metilo (0,3 g, 1,255 mmoles) y 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (0,399 g, 1,318 mmoles). Se añadió una mezcla de agua (1 mL) y acetonitrilo (2 mL) y la reacción se tapó y se colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator™ durante 20 min a 115°C, con monitoreo externo de la temperatura del sensor IR desde el lado del recipiente. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 25 mL) y agua (25 mL) y la capa orgánica se filtró a través de un tapón de algodón. Se combinó una extracción adicional utilizando EtOAc (25 mL) con el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 g). Tras la filtración de los compuestos orgánicos combinados a través de un tapón de algodón y la concentración en un evaporador rotatorio, el residuo se purificó por cromatografía instantánea con un sistema eluyente en gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (256 mg).

Ejemplo 64: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-(4-(dimetil(fenil)silil)-3-fluoro-2-metilfenil)picolinato de metilo



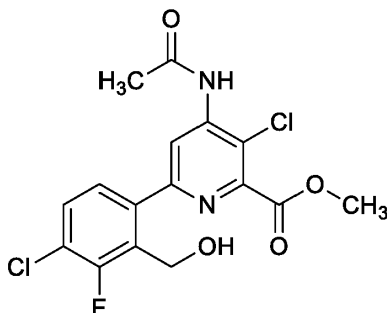
Se añadió a un vial seguro para microondas de 5 mL, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,334 g, 1,901 mmoles), KF (0,331 g, 5,70 mmoles), 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo (0,5 g, 1,901 mmoles) y una mezcla que contiene (4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-3-metilfenil)dimetil(fenil)silano (942 mg). Se añadió una mezcla de agua (1 mL) y acetonitrilo (2 mL) y el vial de reacción se tapó y se colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator™ durante 20 min a 115°C, con monitoreo externo de la temperatura del sensor IR desde el lado del recipiente. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) y agua (25 mL) y la capa orgánica se filtró a través de un tapón de algodón. Se combinó una extracción adicional utilizando EtOAc (25 mL) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 g). Tras la filtración de los compuestos orgánicos combinados a través de un tapón de algodón y la concentración en un evaporador rotatorio, el residuo se purificó por cromatografía instantánea con un sistema eluyente en gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y EtOAc para producir 4-acetamido-3-cloro-6-(4-(dimetil(fenil)silil)-3-fluoro-2-metilfenil)picolinato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (199 mg, 22%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,38 (ddd, J = 4,7, 2,0, 0,9 Hz, 3H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 0,61 (d, J = 1,1 Hz, 6H); ESIMS m/z 472 ([M + H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 65: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-(difluorometil)-3-metoxifenil)picolinato de metilo (Compuesto 60)



Se combinaron en DMF seco (8 mL), 1-Bromo-4-cloro-2-(difluorometil)-3-metoxibenceno (860 mg, 3,2 mmoles), 4-acetamido-3-cloro-6-(trimetilestannil)picolinato de metilo (1,2 g, 3,2 mmoles), fluoruro de cesio (970 mg, 6,4 mmoles), yoduro de cobre(I) (61 mg, 0,32 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (220 mg, 0,32 mmoles) y se calentaron a 80°C durante 15 h. Se añadió 300 mg adicionales (0,80 mmoles) de estannano y se continuó calentando durante 3 h más. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc/agua, la fase orgánica se lavó con agua, se lavó con NaCl saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir con dietil éter en diclorometano al 3%) para proporcionar la acetamida intermedia (530 mg, 40%). Este material se agitó en metanol (15 mL), se trató con cloruro de acetilo (2 mL) y se calentó a 60°C durante 1 h. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (500 mg).

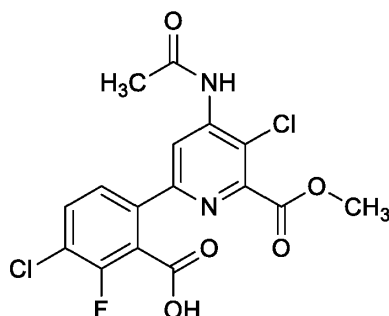
Ejemplo 66: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)picolinato de metilo





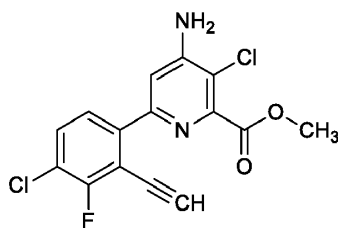
Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL, equipado con una barra de agitación, 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-formilfenil)picolinato de metilo (0,400 g, 1,04 mmoles), metanol (10,0 mL) y borohidruro de sodio (0,043 g, 1,142 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una porción adicional de borohidruro de sodio (0,043 g, 1,142 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se trató con NH<sub>4</sub>Cl 1 M y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió después en una solución de salmuera y se extrajo con EtOAc (4 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,364 g, 91%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,02 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 5,8, 2,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -119,20; ESIMS *m/z* 327 [(M + H)<sup>+</sup>] (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 385 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo 67: Preparación de ácido 6-(4-acetamido-5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3-cloro-2-fluorobenzoico



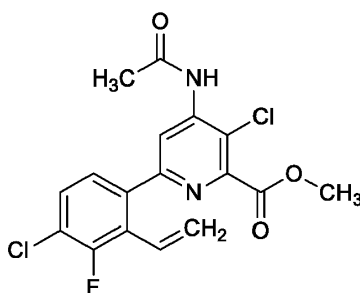
Se añadió a un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con una barra de agitación, 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-formilfenil)picolinato de metilo (0,300 g, 0,779 mmoles), y ácido benzenoselenínico (7,36 mg, 0,039 mmoles). El matraz fue sellado y colocado bajo atmósfera N<sub>2</sub>. Después se añadieron tetrahidrofurano (5,0 mL) y peróxido de hidrógeno (0,115 g, 1,01 mmoles). El matraz se colocó en un bloque de calentamiento que se calentó a 60°C durante 18 h. Se añadió una porción adicional de ácido benzenoselenínico (7,36 mg, 0,039 mmoles) y peróxido de hidrógeno (0,115 g, 1,013 mmoles). La mezcla de reacción se vertió en solución de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo claro (0,331 g): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,70 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -118,11; ESIMS *m/z* 341 [(M + H)<sup>+</sup>] (-CO<sub>2</sub>Me), 399 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo 68: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-etinil-3-fluorofenil)picolinato de metilo (Compuesto 75)



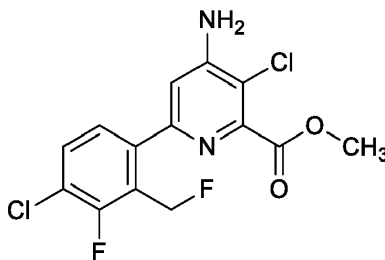
Se suspendieron en metanol (9,0 mL), en un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con una barra de agitación, 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-formilfenil)picolinato de metilo (0,220 g, 0,571 mmoles) y carbonato de potasio (0,316 g, 2,29 mmoles). El matraz fue sellado, colocado bajo atmósfera N<sub>2</sub> y se enfrió en un baño de agua helada. Después, se añadió gota a gota una solución de dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (0,165 g, 0,857 mmoles) en metanol (2,0 mL). La reacción se dejó agitar durante 18 h, calentando a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución de salmuera y se acidificó con HCl 1 N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo en H<sub>2</sub>O al 5-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (0,078 g, 43%).

Ejemplo 69: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-vinilfenil)picolinato de metilo



Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con una barra de agitación, 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-formilfenil)picolinato de metilo (0,220 g, 0,571 mmoles), hidruro de sodio (0,027 g, 1,142 mmoles) y tetrahidrofurano (3,0 mL). El matraz se enfrió en un baño de agua helada y se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,245 g, 0,685 mmoles). La reacción se colocó bajo atmósfera N<sub>2</sub> y se agitó durante 18 h, calentando a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió una vez más en un baño de agua helada, y se añadió otra porción de hidruro de sodio (0,027 g, 1,142 mmoles) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,245 g, 0,685 mmoles). La reacción se agitó durante 18 h adicionales mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo en H<sub>2</sub>O al 5-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (78,0 mg, 36%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 17,9, 11,7 Hz, 1H), 5,68 (dt, *J* = 18,0, 1,7 Hz, 1H), 5,57 (dt, *J* = 11,7, 1,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -117,30; ESIMS *m/z* 383 [(M + H)<sup>+</sup>] 381 [(M-H)<sup>-</sup>].

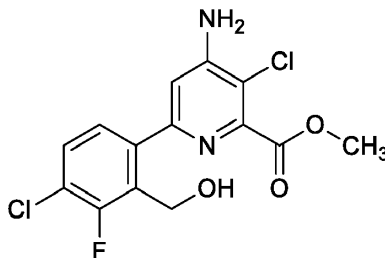
Ejemplo 70: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)fenil)picolinato de metilo (Compuesto 78)



Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 200 mL, equipado con una barra de agitación, 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)fenil)picolinato de metilo (306 mg, 0,786 mmoles), metanol (8,0 mL) y cloruro de acetilo (0,20 mL, 2,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (sílice; EtOAc en hexano al 0-40%) y cromatografía en fase inversa (C<sub>18</sub>-columna, acetonitrilo en H<sub>2</sub>O al 5-100%), según sea necesario, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 48%).

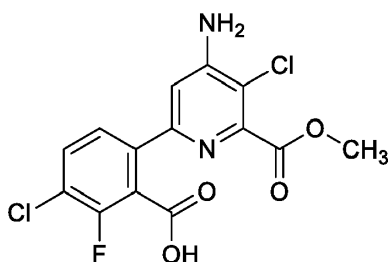
Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 70:

25 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)picolinato de metilo (Compuesto 29)



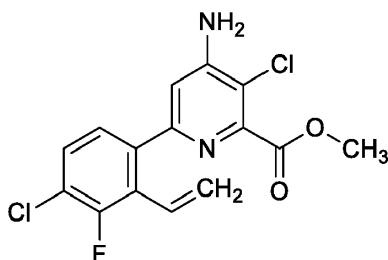
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 70 con 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)picolinato de metilo (364 mg, 0,940 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (220 mg, 68%).

30 Ejemplo 71: Preparación de ácido 6-(4-amino-5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3-cloro-2-fluorobenzoico (Compuesto 91)



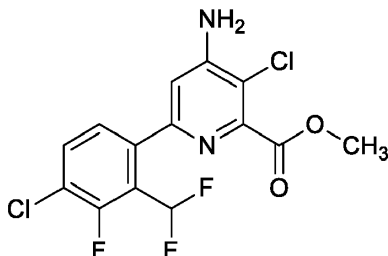
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 70 con ácido 6-(4-acetamido-5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3-cloro-2-fluorobenzoico (331 mg, 0,825 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (200 mg, 68%).

- 5 Ejemplo 72: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-vinilfenil)picolinato de metilo (Compuesto 79)



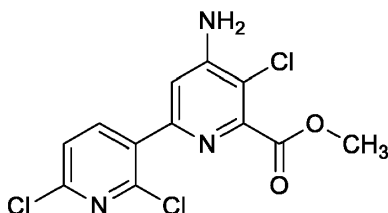
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 70 con 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-vinilfenil)picolinato de metilo (75,0 mg, 0,196 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color pardo claro (60,0 mg, 90%).

- 10 Ejemplo 73: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-(difluorometil)-3-fluorofenil)picolinato de metilo (Compuesto 53)



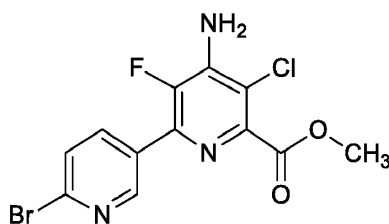
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 70 con 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-2-(difluorometil)-3-fluorofenil)picolinato de metilo (0,361 g, 0,887 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color tostado (0,323 g, 99%).

- 15 Ejemplo 74: Preparación de 4-amino-2',5,6'-triclora-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (Compuesto 15)



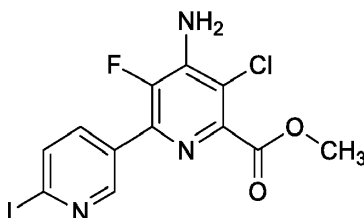
- 20 Se añadió lentamente Cloruro de acetilo (4 g, 51 mmoles) a una solución de 4-acetamido-2',5,6'-triclora-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (0,60 g, 1,60 mmoles) en metanol (MeOH; 5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío. El residuo se recogió después en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco (500 mg, 93%).

Ejemplo 75: Preparación de 4-amino-6'-bromo-5-cloro-3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (Compuesto 22)



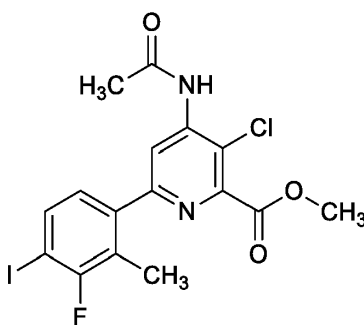
Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,091 g, 0,079 mmoles) a una suspensión desgasificada (argón) de 4-amino-5,6'-dicloro-3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (PCT Int. Appl. 2003, documento WO 2003011853 A1 20030213; 0,5 g, 1,582 mmoles) y hexametilditina (363  $\mu$ L, 1,740 mmoles) en tolueno (6,33 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 105°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) y se añadió bromo (0,244 mL, 4,75 mmoles). La suspensión de color pardo oscuro se agitó a 20°C durante 4 h, después se vertió en una mezcla 1:1 de sulfito de sodio al 10% ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ )/ $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente de hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 0,347 mmoles, 21,9%).

Ejemplo 76: Preparación de 4-amino-5-cloro-3-fluoro-6-(4-yodo-2-metilfenil)picolinato de metilo (Compuesto 54)



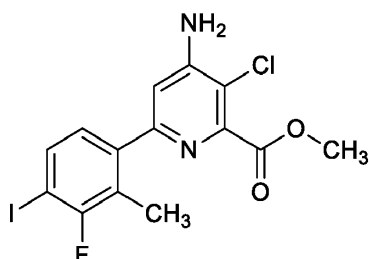
Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,037 g, 0,032 mmoles) a una suspensión desgasificada (Ar) de 4-amino-5,6'-dicloro-3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (PCT Int. Appl. 2003, documento WO 2003011853 A1 20030213; 0,2 g, 0,633 mmoles) y hexametilditina (145  $\mu$ L, 0,669 mmoles) en tolueno (2,53 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 105°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) y se añadió yodo (0,321 g, 1,265 mmoles). La suspensión de color pardo oscuro se agitó a 20°C durante 4 h, después se vertió en una mezcla 1:1 de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ / $\text{NaHCO}_3$  saturado al 10% y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente de hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (51 mg, 19.7%).

Ejemplo 77: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-(3-fluoro-4-yodo-2-metilfenil)picolinato de metilo



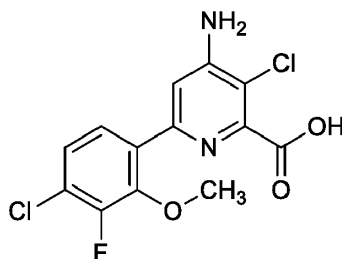
Se añadieron a un vial de 10 mL cargado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL), 4-acetamido-3-cloro-6-(4-(dimetil(phenil)silil)-3-fluoro-2-metilfenil)picolinato de metilo (0,1 g, 0,212 mmoles) y cloruro de yodo (0,069 g, 0,425 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó después con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) y se lavó con una solución de bisulfito de sodio al 5% (25 mL). La capa orgánica se hizo pasar a través de un tapón de algodón y se concentró para dar un aceite de color pardo. El residuo se absorbió en 1 g de Celite® utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente. El Celite® impregnado se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea utilizando EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-50% para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (22 mg): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,06 – 6,91 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -94,41; ESIMS  $m/z$  463 ([M + H] +1).

Ejemplo 78: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(3-fluoro-4-yodo-2-metilfenil)picolinato de metilo (Compuesto 25)



5 Se añadió 4-acetamido-3-cloro-6-(3-fluoro-4-yodo-2-metilfenil)picolinato de metilo (22 mg, 0,048 mmoles) a un vial de 20 mL cargado con MeOH (10 mL). Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (37,3 mg, 0,476 mmoles) al recipiente de reacción. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró para producir 4-amino-3-cloro-6-(3-fluoro-4-yodo-2-metilfenil)picolinato de metilo en forma de un aceite de color pardo (18 mg, 89%):  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,86 (ddd,  $J = 8,1, 6,2, 0,8$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J = 8,2, 1,0$  Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,08 (s, 3H);  $\text{RMN F}^{19}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -95,34; ESIMS  $m/z$  421 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

Ejemplo 79: Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)picolínico (Compuesto 84)

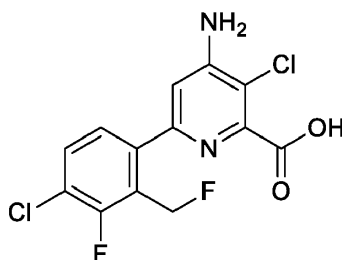


10 Se disolvieron en tetrahidrofurano (2,0 mL), metanol (2,0 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1,0 mL), en un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con una barra de agitación, 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)picolinato de metilo (0,175 g, 0,507 mmoles) e hidrato de hidróxido de litio (71,0 mg, 1,69 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se eliminó el disolvente por evaporador rotatorio. El sólido resultante se trató con  $\text{H}_2\text{O}$ , el cual después se ajustó a pH 3,0 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (150 g  $\text{C}_{18}$ , acetonitrilo en  $\text{H}_2\text{O}$  al 5-100%), según sea necesario, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo opaco (0,163 g, 97%).

15

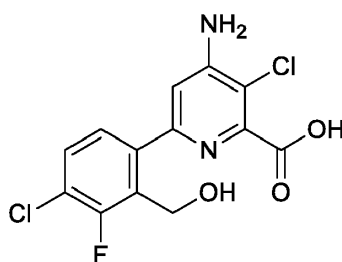
Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 79:

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 80)



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 79 con 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(fluorometil)fenil)picolinato de metilo (0,100 g, 0,288 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color tostado (0,083 g, 86%).

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)picolínico (Compuesto 11)

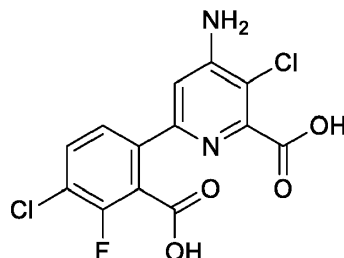


25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 79 con 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)picolinato de metilo (150 mg, 0,435 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 99%).

Ácido 4-amino-6-(2-carboxi-4-cloro-3-fluorofenil)cloropicolínico (Compuesto 56)

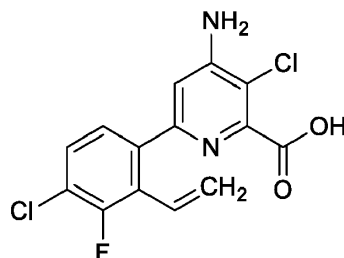
5



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 79 con ácido 6-(4-amino-5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3-cloro-2-fluorobenzoico (150 mg, 0,418 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color tostado claro (78,0 mg, 54%).

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-vinilfenil)picolínico (Compuesto 89)

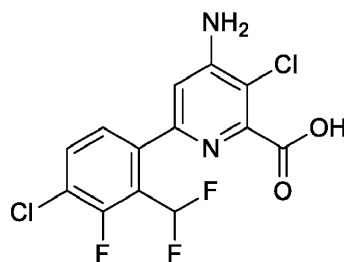
10



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 79 con 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-fluoro-2-vinilfenil)picolinato de metilo (36,0 mg, 0,106 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (33,0 mg, 96%).

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-(difluorometil)-3-fluorofenil)picolínico (Compuesto 13)

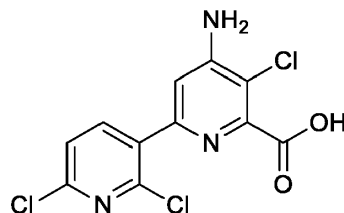
15



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 79 con 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-(difluorometil)-3-fluorofenil)picolinato de metilo (200 mg, 0,548 mmoles) y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (185 mg, 96%).

Ejemplo 80: Preparación de ácido 4-amino-2',5,6'-triclora-[2,3'-bipiridina]-6-carboxílico (Compuesto 1)

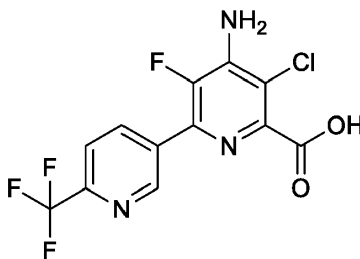
20



25

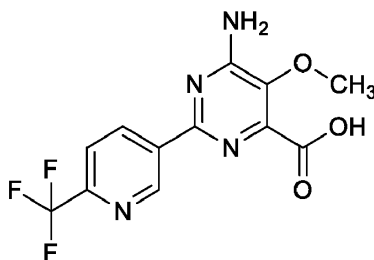
Se añadió una solución ac. de hidróxido de sodio 2 N (NaOH; 2 mL, 6 mmoles) a una solución de 4-amino-2',5,6'-triclora-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (130 mg, 0,39 mmoles) en MeOH (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a 40°C. La solución después se concentró y se acidificó con una solución ac. de HCl 2 N. El producto deseado precipitó de la solución, se recogió en un embudo Büchner y se dejó secar durante la noche para proporcionar un sólido de color blanco (47 mg, 38%).

Ejemplo 81: Preparación de ácido 4-amino-5-cloro-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxílico (Compuesto 46)



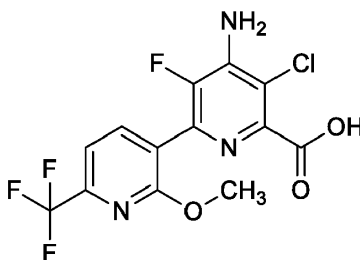
5 Se añadió una solución ac. de hidróxido de litio 2 N (LiOH; 2,9 mL, 5,72 mmoles) a una solución de 4-amino-5-cloro-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6-carboxilato de metilo (2 g, 5,72 mmoles) en MeOH (11,44 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución ac. de HCl 2 N. El producto precipitó de la solución y después se extrajo de la solución con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por  
10 cromatografía de fase inversa haciendo eluir con agua al 60% con ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1% y acetonitrilo al 40% para proporcionar un sólido de color blanco (1,3 g, 68%).

Ejemplo 82: Preparación de ácido 6-amino-5-metoxi-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidino-4-carboxílico (Compuesto 5)



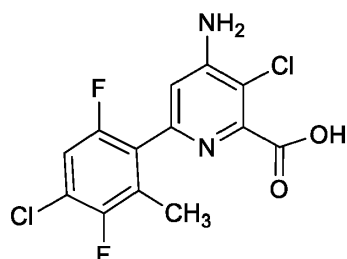
15 Se añadió una solución ac. de LiOH 2 N (2 mL, 6 mmoles) a una solución de 6-amino-5-metoxi-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidino-4-carboxilato de metilo (124 mg, 0,38 mmoles) en MeOH (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró y se acidificó con una solución ac. de HCl 2 N. El producto deseado precipitó de la solución, se recogió en un embudo Büchner y se dejó secar durante la noche para proporcionar un sólido de color tostado (71 mg, 60%).

20 Ejemplo 83: Preparación de ácido 4-amino-5-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxílico (Compuesto 2)



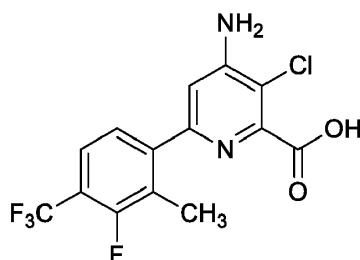
25 Se añadió una solución al 25% en peso de metóxido de sodio en solución de metanol (0,097 mL, 0,42 mmoles), a una solución de 4-amino-5-cloro-2',3'-difluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,33 mmoles) en metanol (1,1 mL). La solución de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con solución ac. de HCl 1 N y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró y después se concentró para proporcionar un sólido de color blanco (122 mg, 100%).

Ejemplo 84: Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3,6-difluoro-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 92)



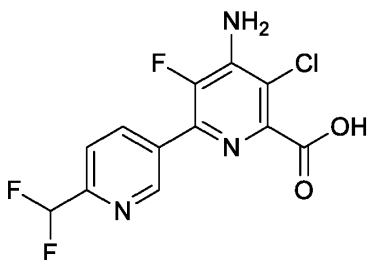
5 Se añadió metanol (4,12 mL) y hidróxido de sodio ( 0,824 mL, 1,648 mmoles) a un recipiente de reacción que contenía 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3,6-difluoro-2-metilfenil)picolinato de metilo (0,143 g, 0,412 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt y después se acidificó añadiendo un ligero exceso de HCl 2 N. La mezcla se concentró y el producto precipitado que se formó se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,115 g, 81%).

Ejemplo 85: Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(3-fluoro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil)picolinico (Compuesto 61)



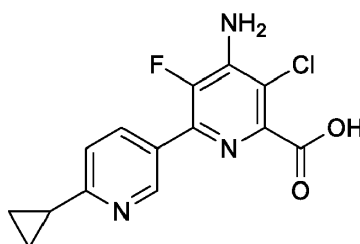
10 Se añadió una solución de hidróxido de sodio 2 M (0,318 mL, 0,637 mmoles) a una solución de 4-amino-3-cloro-6-(3-fluoro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil)picolinato de metilo (231 mg, 0,637 mmoles) en MeOH (1 mL). La solución de reacción se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla de reacción después se concentró al vacío, y el residuo bruto se acidificó con una solución de HCl 2 M. El producto precipitó de la solución y después se recogió por filtración para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (195 mg, 88%).

15 Ejemplo 86: Preparación de ácido 4-amino-5-cloro-6'-(difluorometil)-3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxílico (Compuesto 27)



20 Se añadió una solución de hidróxido de sodio 2 M (300 µL, 0,60 mmoles, 2,0 equiv.) a una suspensión agitada de 4-amino-5-cloro-6'-(difluorometil)-3-fluoro-2,3'-bipiridina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,30 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (2,0 mL) a 23°C. La solución resultante de color amarillo pálido se agitó a 23°C durante 20 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4, utilizando ácido clorhídrico concentrado y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se suspendió en agua y se filtró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (68 mg, 71%).

Ejemplo 87: Preparación de ácido 4-amino-5-cloro-6'-ciclopropil-3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxílico (Compuesto 36)

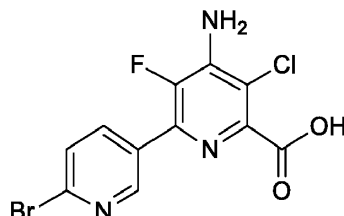


25 Se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso 2 M (470 µL, 0,93 mmoles, 2,0 equiv.) a una suspensión agitada



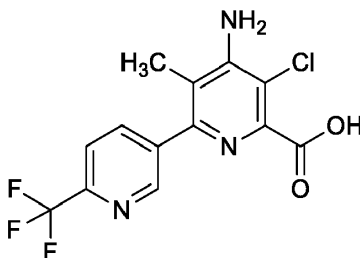
de 4-amino-5-cloro-6'-ciclopropil-3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,47 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (4,7 mL) a 23°C. La solución incolora se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado y se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en diclorometano (250 mL), se hizo pasar a través de un separador de fase de membrana hidrófoba, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró por gravedad y se concentró mediante evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (150 mg, 99%).

Ejemplo 88: Preparación de ácido 4-amino-6'-bromo-5-cloro-3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxílico (Compuesto 8)



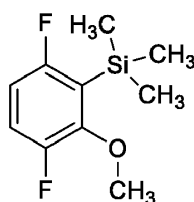
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (354 µL, 0,707 mmoles) a una solución de 4-amino-6'-bromo-5-cloro-3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (85 mg, 0,236 mmoles) en THF (1,18 mL) y MeOH (1,18 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 N (1 mL), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (28 mg, 34,3%).

Ejemplo 89. Preparación de ácido 4-amino-5-cloro-3-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxílico (Compuesto 51)



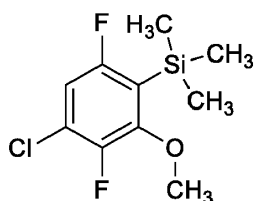
Se añadió NaOH 2 N (0,44 mL, 0,88 mmoles) a 4-amino-5-cloro-3-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (75 mg, 0,22 mmoles) en metanol (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (55 mg, 76%).

Ejemplo 91: Preparación de (3,6-difluoro-2-metoxifenil)trimetilsilano



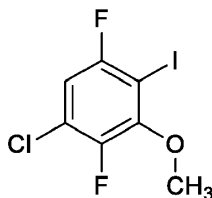
Se añadió gota a gota *n*-butilitio (7,63 mL, 19,08 mmoles) a un recipiente de reacción que contenía THF (58 mL) a -78°C. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota 1,4-difluoro-2-metoxibenceno (2,500 g, 17,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C. Esta solución se transfirió por canulación a una solución de bromotrimetilsilano (3,19 g, 20,82 mmoles) en THF (12 mL) enfriada a -78°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a rt y después se diluyó con acetato de etilo y agua en un embudo de decantación. Se añadió sulfotioato de sodio (2,74 g, 17,35 mmoles) a la solución bifásica y la mezcla resultante se agitó hasta que desapareció el color oscuro (se obtuvo una solución bifásica, clara). La fase orgánica se concentró y la mezcla resultante se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>; se hizo eluir con hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color claro (2,82 g, 71,4%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01 (ddd, *J*= 11,2, 8,9, 5,3 Hz, 1H), 6,63 (ddd, *J*= 8,9, 7,8, 3,2 Hz, 1H), 3,91 (d, *J*= 2,6 Hz, 3H), 0,34 (d, *J*= 1,9 Hz, 9H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -104,00, -104,05, -135,70, -135,74; EIMS *m/z* 216.

Ejemplo 92: Preparación de (4-cloro-3,6-difluoro-2-metoxifenil)trimetilsilano



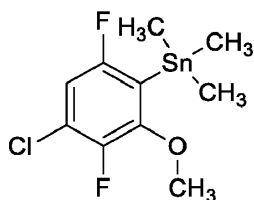
Se añadió gota a gota (3,6-Difluoro-2-metoxifenil)trimetilsilano (4,00 g, 18,49 mmoles) a tetrahidrofurano (45 mL) enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la solución resultante se enfrió posteriormente a  $-78^{\circ}\text{C}$  de nuevo. Se añadió gota a gota una solución THF de (3,6-difluoro-2-metoxifenil)trimetilsilano (4,00 g, 18,49 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Una solución separada de 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano (10,40 g, 55,5 mmoles) en THF (46,2 mL) se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La primera solución se transfirió mediante una cánula a la segunda solución, y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a rt y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre dietil éter y agua. La fase orgánica se concentró y el producto se purificó por cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ; se hizo eluir con hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color claro (3,9 g, 80%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,77 (dd,  $J = 7,9, 4,8$  Hz, 1H), 3,93 (d,  $J = 2,8$  Hz, 3H), 0,32 (d,  $J = 1,8$  Hz, 9H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -102,88, -102,92, -138,18, -138,22; EIMS  $m/z$  250.

Ejemplo 93: Preparación de 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodo-3-metoxibenceno



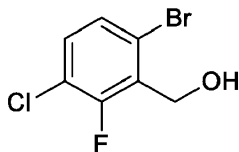
Se disolvió cloruro de yodo (1,415 g, 8,71 mmoles) en dicloroetano (18,94 mL) y se añadió gota a gota a una solución de (4-cloro-3,6-difluoro-2-metoxifenil)trimetilsilano (1,9 g, 7,58 mmoles) en dicloroetano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a rt, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio (1,577 g, 15,15 mmoles) en agua. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ; se hizo eluir con hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color claro (2,0 g, 87%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,94 (dd,  $J = 7,0, 5,6$  Hz, 1H), 4,00 (d,  $J = 2,1$  Hz, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -96,00, -96,04, -134,12, -134,15; EIMS  $m/z$  304.

Ejemplo 94: Preparación de (4-cloro-3,6-difluoro-2-metoxifenil)trimetilestannano



Se combinó en 1,4-dioxano (6 mL), 1-Cloro-2,5-difluoro-4-yodo-3-metoxibenceno (0,900 g, 2,96 mmoles), 1,1,1,2,2,2-hexametildistannano (1,937 g, 5,91 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,207 g, 0,296 mmoles) y se calentó a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ; se hizo eluir con hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color claro (0,92 g, 87%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,58 (dd,  $J = 5,6, 4,4$  Hz, 1H), 3,72 (d,  $J = 2,8$  Hz, 3H), 0,16 (d,  $J = 0,8$  Hz, 7H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -99,33, -99,37, -138,50, -138,55; EIMS  $m/z$  327 (M- $\text{CH}_3$ ).

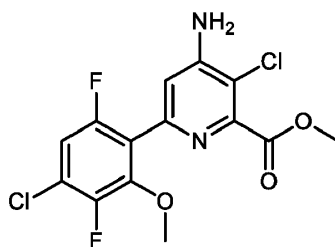
Ejemplo 95: Preparación de (6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)metanol



Se añadió 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (2 g, 8,42 mmoles) a un matraz de 100 mL cargado con MeOH (50 mL). El matraz de reacción se colocó en un baño de agua helada a  $0^{\circ}\text{C}$  y se añadió en dos porciones borohidruro de sodio sólido (0,351 g, 9,26 mmoles). Tras la adición del borohidruro de sodio, se retiró el baño de agua helada. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, después de lo cual se colocó en un baño de agua helada y se

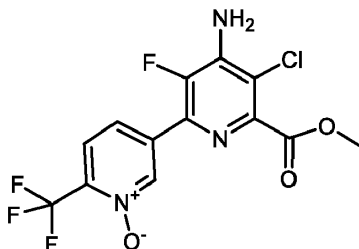
añadió a la mezcla de reacción, una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (50 mL). Se retiró el baño de agua helada y se dejó agitar la reacción durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se transfirió a un embudo de separación. Después de agitar vigorosamente el embudo, se recogió la capa orgánica y se realizaron dos extracciones adicionales con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron a través de un tapón de algodón y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,55 g): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,7, 7,5$  Hz, 1H), 4,82 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2H); ESIMS  $m/z$  240 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ).

Ejemplo 96: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3,6-difluoro-2-metoxifenil)picolinato de metilo (Compuesto 103)



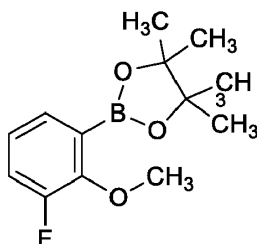
Se combinaron con DMF (3,38 mL) en un recipiente de microondas, Compuesto principal N (0,300 g, 0,846 mmoles), (4-cloro-3,6-difluoro-2-metoxifenil)trimetilestannano (0,578 g, 1,692 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,178 g, 0,254 mmoles) y yoduro de cobre(I) (0,048 g, 0,254 mmoles) y se calentaron a  $130^\circ\text{C}$  en un microondas Biotage durante 30 min. La mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice y se hizo eluir con un sistema disolvente en gradiente de acetato de etilo/hexano al 7,60% para proporcionar 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-3,6-difluoro-2-metoxifenil)picolinato de metilo en forma de un sólido de color blanco (170 mg, rendimiento de 47%): pf  $138-141^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,97 (dd,  $J = 8,6, 5,5$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (d,  $J = 2,1$  Hz, 3H), 2,32 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  406 ( $[\text{M} + \text{H}] + 1$ ). Este intermedio se disolvió en metanol (8,39 mL) y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,659 g, 8,39 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gradiente de hexanos en acetato de etilo al 5-60%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (140 mg, 0,366 mmoles, 87%).

Ejemplo 97: Preparación de 4-amino-5-cloro-3-fluoro-6-(metoxicarbonil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]1'-óxido (Compuesto 104)



Se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo, 4-amino-5-cloro-3-fluoro-6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxilato de metilo (0,400 g, 1,144 mmoles) en cloroformo (11,44 mL). A esta mezcla de reacción se añadió peróxido de hidrógeno urea (0,215 g, 2,288 mmoles) seguido de anhídrido trifluoroacético (0,485 mL, 3,43 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó después a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 h, se enfrió a rt y se filtró. Se añadió metanol al producto filtrado y la solución resultante se concentró sobre gel de sílice (1,2 g). El producto se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo en hexanos al 5-60%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (106 mg, 24,58%).

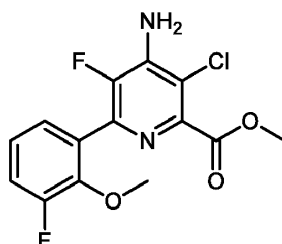
Ejemplo 98: Preparación de 2-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



se añadió una solución de diisopropilamina a  $-78^\circ\text{C}$  (2,503 mL, 17,56 mmoles) en THF (58,5 mL), una solución de

2,5 M de *n*-BuLi (6,44 mL, 16,1 mmoles). La solución resultante de color amarillo pálido se agitó a -78°C durante 10 min, se calentó a 0°C durante 15 min y se enfrió de nuevo a -78°C. Se añadió 1-bromo-3-fluoro-2-metoxibenceno (3 g, 14,63 mmoles) y la solución incolora resultante se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,28 mL, 16,10 mmoles) y la solución incolora se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió una solución 2,5 M de *n*-BuLi (12,87 mL, 32,2 mmoles) y la solución resultante de color amarillo pálido se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió clorotrimetilsilano (4,68 mL, 36,6 mmoles) y la solución de color amarillo pálido se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente dejando que el baño de hielo seco/acetona se fundiera, mientras se agitaba durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se ajustó a pH 7 utilizando HCl 1 M y se extrajo con diclorometano (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar una mezcla del compuesto del título junto con (3-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano y 2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

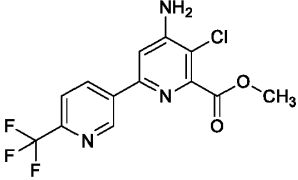
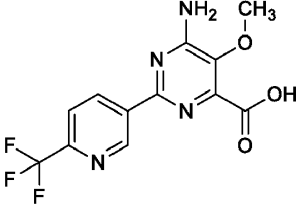
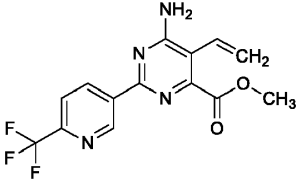
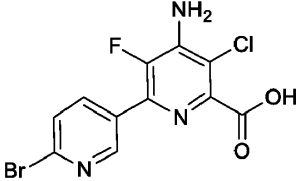
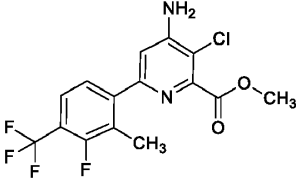
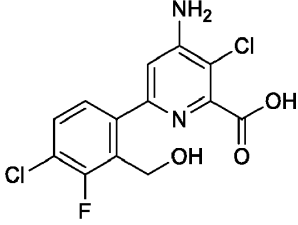
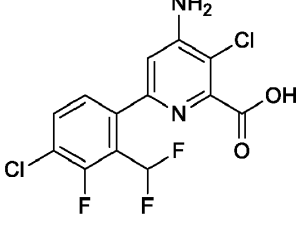
Ejemplo 99: preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(3-fluoro-2-metoxifenil)picolinato de metilo (Compuesto 105)



Se añadió a un recipiente de microondas, una mezcla de Compuesto principal B (0,975 g, 4,08 mmoles), bruto 2-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,15 g, 5,30 mmoles), carbonato de sodio (0,432 g, 4,08 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,286 g, 0,408 mmoles) en acetonitrilo (10,20 mL) y agua (3,40 mL) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 115°C durante 15 min. La mezcla se vertió en una solución ac. saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (40 g de gel de sílice; gradiente hexano/EtOAc 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (172 mg, 12,82%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 – 7,06 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (dd, *J* = 2,1, 0,5 Hz, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -129,90, -137,18; ESIMS *m/z* 329 [(M + H)<sup>+</sup>].

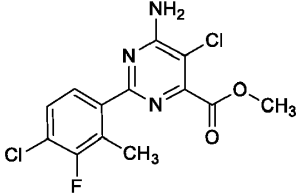
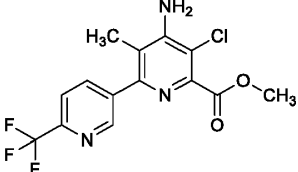
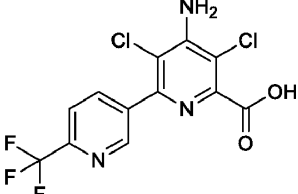
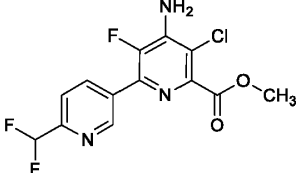
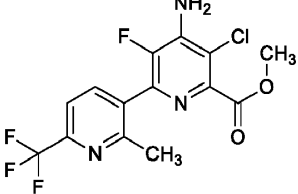
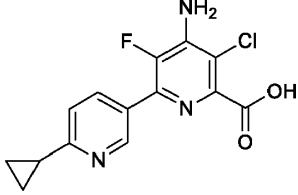
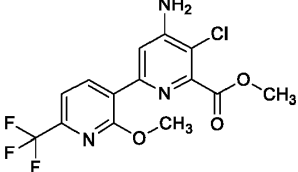
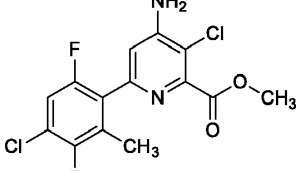
Tabla 1. Número compuesto, estructura, preparación y apariencia.

Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
1		Sólido de color blanco	80
2		Sólido de color blanco	83
3		Sólido de color tostado	63

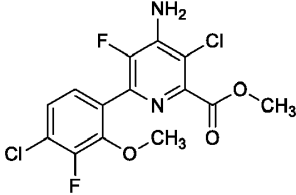
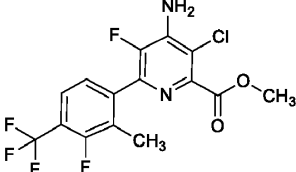
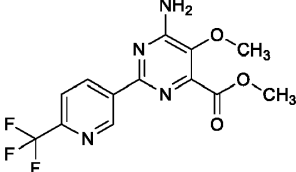
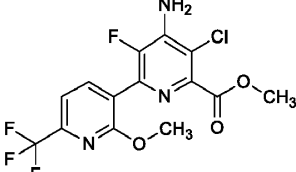
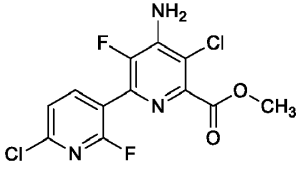
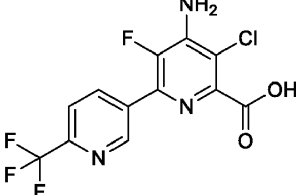
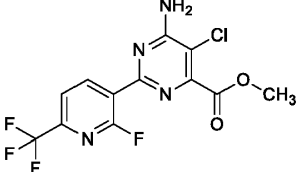
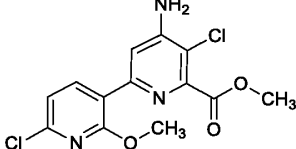
Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
4		Polvo de color blanquecino	57
5		Sólido de color tostado	82
6		Sólido de color blanco	62
8		Sólido de color amarillo claro	88
9		Sólido de color blanco	56
11		Sólido de color blanco	79
13		Sólido de color blanquecino	79

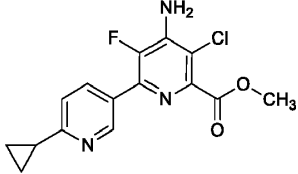
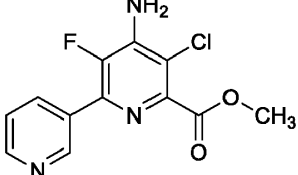
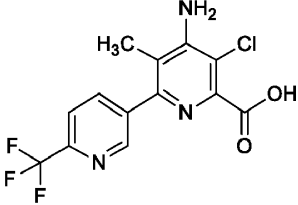
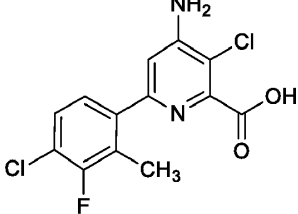
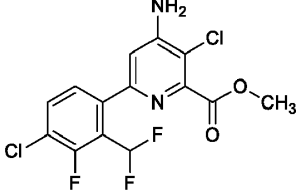
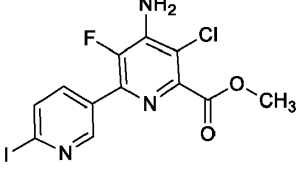
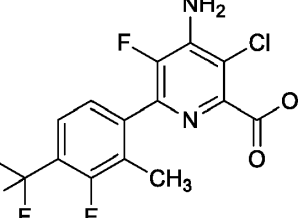
Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
14		Sólido de color blanco	61
15		Sólido de color blanco	74
17		Polvo de color blanco	58
18		Sólido de color blanco	63
20		Sólido de color blanquecino	63
21		Sólido de color amarillo	63
22		Sólido de color blanco	75
23		Sólido de color blanco	51

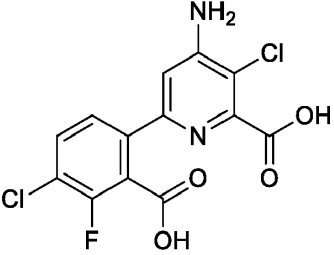
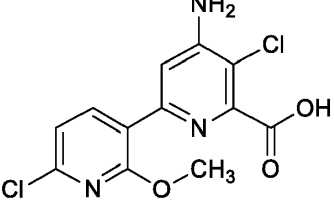
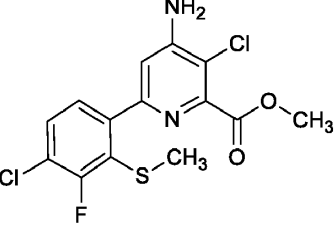
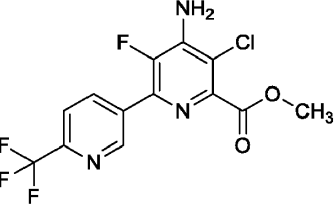
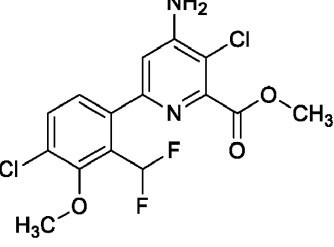
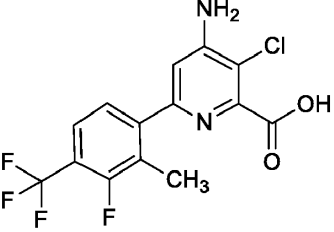
Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
24		Sólido de color blanco	51
25		Aceite de color pardo	78
26		Cristal de color tostado	82
27		Polvo de color blanco	86
28		Sólido de color tostado	90
29		Sólido de color blanco	70
30		Sólido de color blanco	82

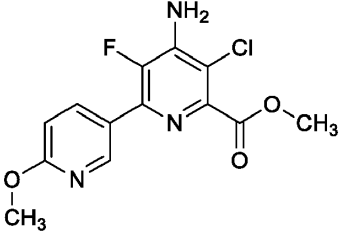
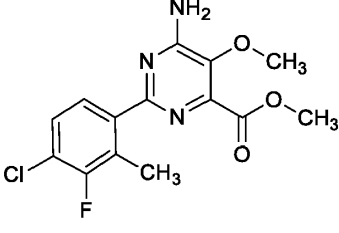
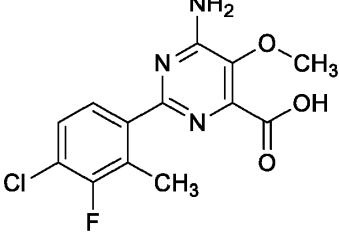
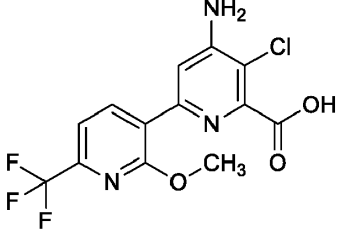
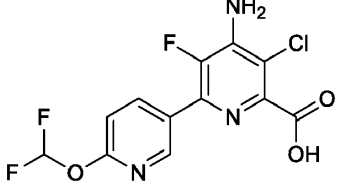
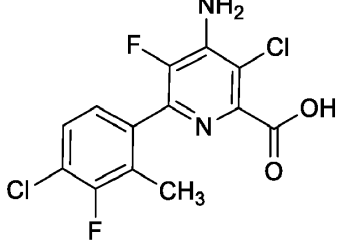
Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
31		Sólido de color tostado	63
32		Sólido de color blanco	51
33		Sólido de color blanquecino	88
34		Polvo de color blanquecino	59
35		Sólido de color blanco	51
36		Polvo de color blanco	87
37		Sólido de color tostado	63
38		Sólido de color blanco	55

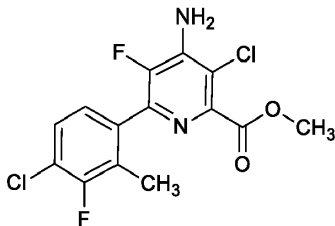
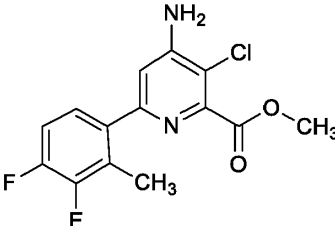
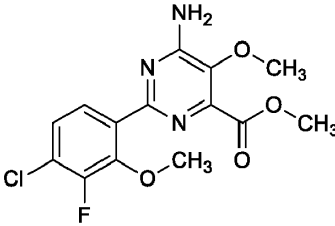
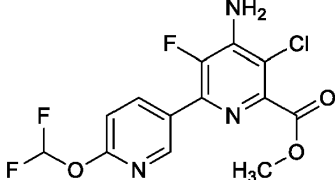
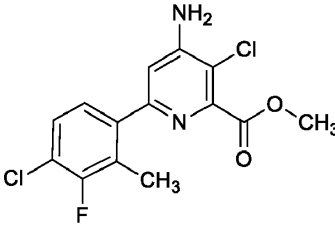
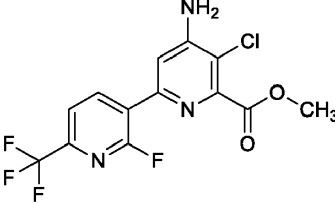
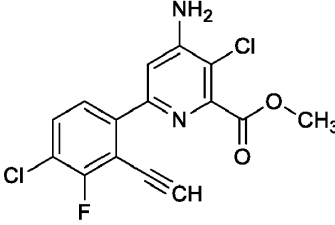


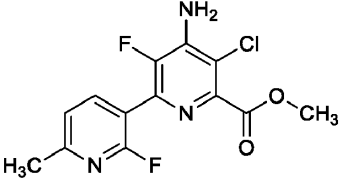
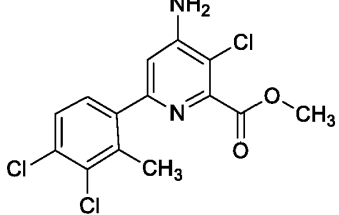
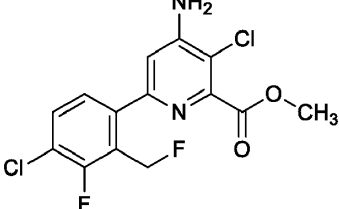
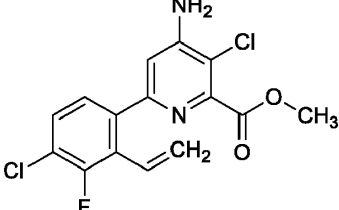
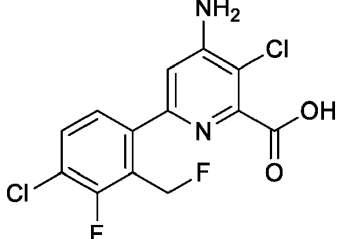
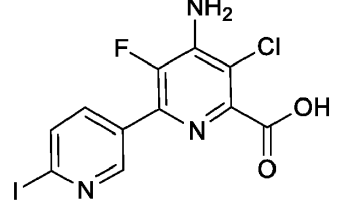
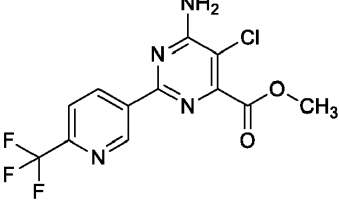
Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
39		Sólido de color tostado claro	48
41		Sólido de color blanco	56
43		Sólido de color tostado	54
44		Sólido de color tostado	63
45		Sólido de color blanco	53
46		Sólido de color blanco	81
47		Polvo de color tostado	57
48		Sólido de color amarillo	63

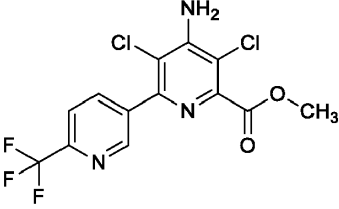
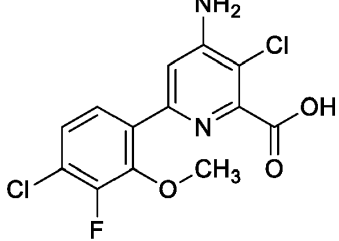
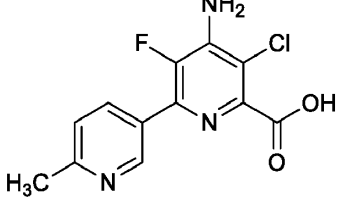
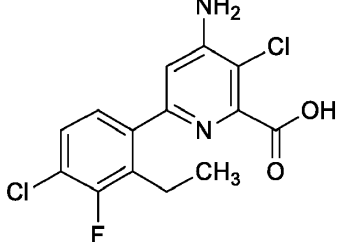
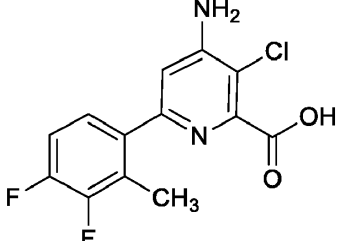
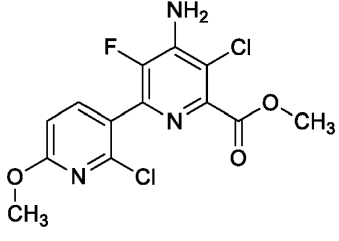
Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
49		Polvo de color blanco	59
50		Sólido de color amarillo	51
51		Polvo de color blanco	89
52		Sólido de color blanquecino	88
53		Sólido de color tostado	73
54		Sólido de color blanco	76
55		Sólido de color blanco	85

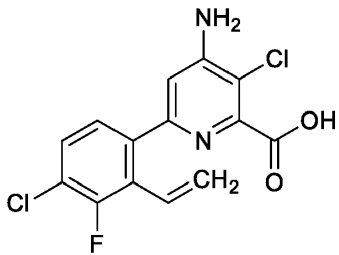
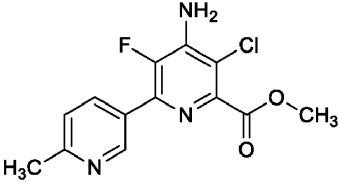
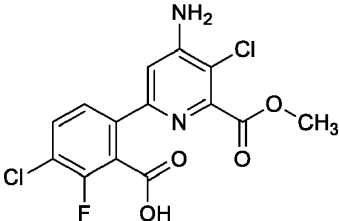
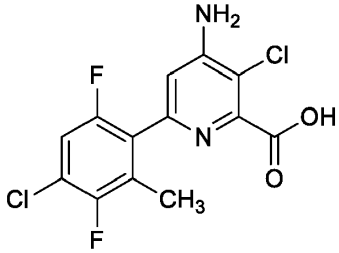
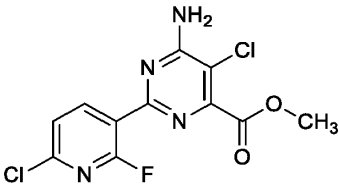
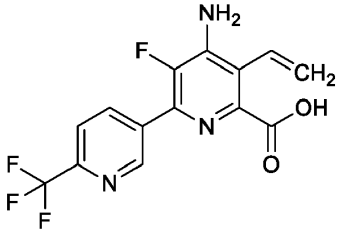
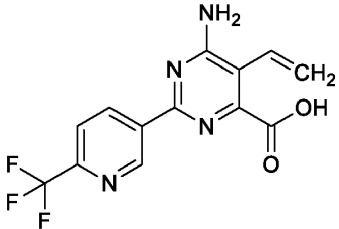
Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
56		Sólido de color tostado claro	79
57		Sólido de color amarillo	90
58		Aceite de color amarillo claro	63
59		Sólido de color blanco	51
60		Goma	65
61		Sólido de color blanco	85

Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
62		Sólido de color blanco	51
63		Sólido de color blanco	63
64		Sólido de color tostado	90
65		Sólido de color tostado	90
66		Sólido de color blanco	88
67		Sólido de color blanco	90

Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
68		Sólido de color blanquecino	63
69		Sólido de color blanco	63
70		Sólido de color blanquecino	48
71		Sólido de color blanco	62
73		Sólido de color amarillo claro	63
74		Polvo de color blanco	58
75		Sólido de color tostado	68

Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
76		Sólido de color blanco	52
77		Sólido de color blanco	63
78		Sólido de color blanco	70
79		Sólido de color pardo claro	72
80		Sólido de color tostado	79
81		Sólido de color blanco	88
82		Polvo de color blanco	57

Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
83		Sólido de color blanco	62
84		Sólido de color amarillo mate	79
85		Sólido de color tostado	82
86		Sólido de color tostado	90
87		Sólido de color tostado	90
88		Sólido de color blanco	53

Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
89		Sólido de color blanquecino	79
90		Sólido de color blanco	51
91		Sólido de color blanquecino	71
92		Sólido de color blanco	84
94		Polvo de color amarillo	57
101		Sólido de color blanco	88
102		Sólido de color blanco	88



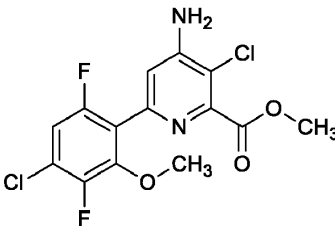
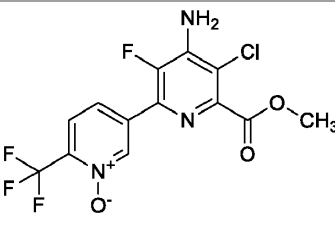
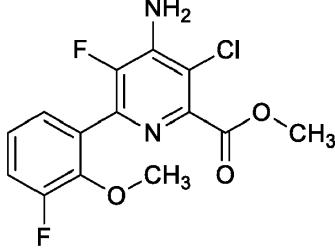
Núm. compuesto	Estructura	Apariencia	Preparado como en el Ejemplo:
103		Sólido de color blanquecino	96
104		Sólido de color blanquecino	97
105		Sólido de color amarillo claro	99

Tabla 2. Datos analíticos para compuestos en la tabla 1

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
1	184 desc.		ESIMS <i>m/z</i> 318 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,07 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,86 (s, 2H)	
2	133-134		ESIMS <i>m/z</i> 366 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)	
3	122-136	IR (película delgada) 732,08, 819,20, 869,53, 915,88, 960,40, 1017,10, 1092,36, 1064,98, 1177,85, 1224,02, 1277,56, 1363,06, 1410,14, 1444,68, 1484,08, 1550,13, 1605,88, 1734,92, 2952,91, 3211,51, 3366,10, 3474,82	ESIMS <i>m/z</i> 363 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,11 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 3H)	
4	174-177		ESIMS <i>m/z</i> 332 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 8, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,96 (s ancho, 2H), 4,02 (s, 3H)	

ES 2 712 103 T3

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
5	188		ESIMS <i>m/z</i> 315 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,68 (s, 1H), 9,48 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,76 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)	
6			ESIMS <i>m/z</i> 325 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,66 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,82 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 17,9, 11,6 Hz, 1H), 5,72 - 5,64 (m, 2H), 5,61 - 5,54 (m, 2H), 3,97 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -67,83
7			ESIMS <i>m/z</i> 336 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,15 (s, 2H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -111,95
9			ESIMS <i>m/z</i> 363 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,83 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -59,7, -117,3
11			ESIMS <i>m/z</i> 331 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,62 (s, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,36 (dd, <i>J</i> = 6,0, 2,2 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,69
13			ESIMS <i>m/z</i> 351 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,91 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,04 - 7,36 (m, 1H), 6,77 - 7,02 (m, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -106,07 (d, <i>J</i> = 17,5 Hz), -112,07 (t, <i>J</i> = 17,2 Hz)
14			ESIMS <i>m/z</i> 342 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,28 (s, 1H), 8,47 (ddt, <i>J</i> = 8,3, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 6,90 (ddd, <i>J</i> = 18,1, 11,6, 0,5 Hz, 1H), 5,75 (dd, <i>J</i> = 11,6, 1,3 Hz, 1H), 5,61 (dd, <i>J</i> = 18,1, 1,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,94 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -67,96, -143,83
15	231		ESIMS <i>m/z</i> 332 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)	
17	164-167		ESIMS <i>m/z</i> 316 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,58 (dd, <i>J</i> = 10, 8 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 4,91 (s ancho, 2H), 4,01 (s, 3H)	

ES 2 712 103 T3

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
18			ESIMS <i>m/z</i> 380 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,36 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H)	
20		IR (película delgada) 893,67, 913,20, 1037,63, 1128,04, 1280,63, 1242,05, 1367,64, 1307,21, 1436,04, 1507,37, 1600,60, 1633,91, 1749,56, 2538,33, 3097,23, 3287,02	ESIMS <i>m/z</i> 346 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 3H)	
21	140-143		ESIMS <i>m/z</i> 344 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,61 (qd, <i>J</i> = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 1,07 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)	
22			ESIMS <i>m/z</i> 360 ([M-H] <sup>-</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,78 (s, 1H), 8,14 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -139,78
23	167-168		EIMS <i>m/z</i> 299	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 8,47 (tdd, <i>J</i> = 7,9, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,24 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 3,0, 0,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,93 (s, 3H)	
24	128		ESIMS <i>m/z</i> 368 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,47 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)	
25			ESIMS <i>m/z</i> 421 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,91 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,2, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,33 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ -95,34
26	74-80		ESIMS <i>m/z</i> 350 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,64 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 2,47 (s, 3H)	
27	167-169	IR (película delgada) 3451 (m), 3312 (s), 3168 (s), 1722 (m), 1632 (m)	ESIMS <i>m/z</i> 318 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,65 (s ancho, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 7,01 (s ancho, 2H)	

ES 2 712 103 T3

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
28	174-175	IR (película delgada) 545,76, 600,46, 687,18, 730,50, 760,10, 822,66, 855,05, 902,24, 990,09, 963,95, 1044,91, 1019,99, 1101,69, 1185,85, 1246,44, 1287,66, 1324,81, 1378,45, 1393,58, 1484,72, 1463,39, 1516,39, 1594,54, 1627,85, 2128,60, 2255,59, 2773,27, 2922,30, 3248,59	ESIMS <i>m/z</i> 332([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,56 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,33 (s, 3H)	
29			ESIMS <i>m/z</i> 345 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,27 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 6,2, 2,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,65,
30	166-167		ESIMS <i>m/z</i> 298 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,58 (s, 1H), 8,68 - 8,53 (m, 1H), 8,15 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	
31		IR (película delgada) 734,06, 777,49, 841,09, 823,68, 963,27, 1036,38, 1079,72, 1177,80, 1253,19, 1233,32, 1382,64, 1439,79, 1532,69, 1469,58, 1554,43, 1640,08, 1734,65, 3144,94, 3294,88, 3477,74	ESIMS <i>m/z</i> 331 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,49 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 3H)	
32	145		ESIMS <i>m/z</i> 346 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,89 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	
33	155-158		ESIMS <i>m/z</i> 350 ([M-H] <sup>-</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,82 (s ancho, 1H), 8,99 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,12-8,00 (m, 1H), 7,16 (s, 2H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -66,47
34	144-146	IR (película delgada) 3465 (s), 3302 (s), 3164 (s), 2965 (w), 1740 (s), 1636 (s)	ESIMS <i>m/z</i> 332 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,21 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,70 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 4,98 (s ancho, 2H), 3,99 (s, 3H)	
35	160		ESIMS <i>m/z</i> 362 ([M-H] <sup>-</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,07 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)	

ES 2 712 103 T3

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
36	260-265 desc.	IR (película delgada) 3320 (s), 3192 (s), 1620 (s)	ESIMS <i>m/z</i> 308 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,80 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,51 (s ancho, 2H), 2,14 (m, 1H), 0,92-1,02 (m, 4H)	
37		IR (película delgada) 647,92, 730,71, 787,67, 765,74, 841,66, 908,98, 939,83, 1006,58, 1028,77, 1114,19, 1128,33, 1177,15, 1225,32, 1344,72, 1363,79, 1383,76, 1575,50, 1454,16, 1594,67, 1618,23, 1729,54, 2955,46, 3374,91, 3486,37	ESIMS <i>m/z</i> 362 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,42 (dt, <i>J</i> = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,00 (s, 3H)	
38	144-146		ESIMS <i>m/z</i> 345 ([M-H] <sup>-</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,06 (dd, <i>J</i> = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,88 (s ancho, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,18 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -119,50, -119,54, -122,31, -122,35
39			ESIMS <i>m/z</i> 363 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,5, 6,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -131,99, -137,27
41			ESIMS <i>m/z</i> 381 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,67 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 29,6 Hz, 2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -59,9, -114,7, -117,2, -137,6
43	148-149		EIMS <i>m/z</i> 328	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,44 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,72 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)	
44		IR (película delgada) 646,54, 728,88, 799,54, 841,69, 908,13, 895,69, 943,94, 1015,37, 1114,00, 1102,77, 1138,53, 1178,89, 1201,95, 1232,34, 1272,53, 1347,26, 1384,79, 1423,48, 1445,53, 1464,36, 1491,85, 1619,39, 1733,49, 2956,21, 3369,11, 3486,94	ESIMS <i>m/z</i> 380 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,95 - 7,81 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,06 - 4,72 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H)	
45	190-191		ESIMS <i>m/z</i> 334 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,22 (dd, <i>J</i> = 9,3, 7,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)	

ES 2 712 103 T3

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1</sup> <sup>b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
46	164		ESIMS <i>m/z</i> 336 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,29 (s, 1H), 8,62 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H)	
47	150-153		ESIMS <i>m/z</i> 351 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,67 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1H), 5,73 (s ancho, 2H), 4,03 (s, 3H)	
48	109-111		ESIMS <i>m/z</i> 329 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,06 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,08 (s, 3H)	
49	124-126	IR (película delgada) 3470 (m), 3370 (s), 3192 (m), 3008 (w), 2954 (w), 1738 (s), 1625 (s)	ESIMS <i>m/z</i> 322 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,97 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8,11 (ddd, <i>J</i> = 9, 2, 1 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 9, 1 Hz, 1H), 4,91 (s ancho, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,98-1,08 (m, 4H)	
50	163-164		ESIMS <i>m/z</i> 281 ([M-H] <sup>-</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,15 - 9,08 (m, 1H), 8,67 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (ddt, <i>J</i> = 8,0, 2,2, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,95 (s, 3H)	
51	140-160		ESIMS <i>m/z</i> 332 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 2,11 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -66,33,
52	160-162		ESIMS <i>m/z</i> 316 ([M+H] <sup>+</sup> + 1)	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,51 (s, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 2,23 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 3H)	
53			ESIMS <i>m/z</i> 365 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,90 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,88 - 7,30 (m, 4H), 3,88 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -110,69 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz), -116,90 (t, <i>J</i> = 17,1 Hz)
54			ESIMS <i>m/z</i> 406 ([M-H] <sup>-</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 7,89 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -139,76
55		IR (película delgada) 3381, 1716, 1604	ESIMS <i>m/z</i> 367 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,68 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 2,41 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 3H)	

ES 2 712 103 T3

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
56			ESIMS <i>m/z</i> 345 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,44 (s, 1H), 7,74 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1 H), 6,80 (s, 2H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -118,86,
57	170-171		ESIMS <i>m/z</i> 315([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,04 (s, 3H)	
58			ESIMS <i>m/z</i> 362 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,33 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 3H)	
59	137		ESIMS <i>m/z</i> 350 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)	
60			ESIMS <i>m/z</i> 377 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 84 Hz, 1H), 6,83(s, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 53,8 Hz, 1H), 4,99(s, 2H), 3,97(s, 3H), 3,96 (s, 3H)	
61			ESIMS <i>m/z</i> 349 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,85 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,41 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -59,7,-117,3
62	168-169		ESIMS <i>m/z</i> 312 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,61 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,11 (ddd, <i>J</i> = 8,7,2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H)	
63	182-183	IR (película delgada) 780,64, 833,42, 955,77, 1020,55, 1195,75, 1218,17, 1255,66, 1361,84, 1427,61, 1396,69, 1443,51, 1480,80, 1602,94, 1731,91, 2853,47, 2947,69, 3366,93, 3487,82	ESIMS <i>m/z</i> 226 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,43 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 3H)	
64	140-143		ESIMS <i>m/z</i> 312 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,55 - 7,44 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,41 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 3H)	

ES 2 712 103 T3

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
65	169-171	IR (película delgada) 852,00, 1009,24, 1121,37, 1095,27, 1171,62, 1221,83, 1269,82, 1294,65, 1328,12, 1363,91, 1455,82, 1396,19, 1572,44, 1599,11, 1670,54, 1639,55, 2958,28, 3046,96, 3168,20, 3467,34	ESIMS <i>m/z</i> 348 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,43 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)	
66	134-136		ESIMS <i>m/z</i> 334 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,63 (s, 1H), 8,68 (t, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (t, <i>J</i> = 72,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H)	
67			ESIMS <i>m/z</i> 334 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,37 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,21 (dd, <i>J</i> = 2,8, 1,6 Hz, 3H)	
68	154-156		ESIMS <i>m/z</i> 348 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 3H)	
69	120-126	IR (película delgada) 731,84, 822,95, 894,06, 993,99, 1129,99, 1070,16, 1180,91, 1283,17, 1245,15, 1311,48, 1383,44, 1441,14, 1508,32, 1604,64, 1643,41, 1737,23, 2239,53, 2656,08, 2878,09, 2956,35, 3096,90, 3269,43	ESIMS <i>m/z</i> 314 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,34 (dt, <i>J</i> = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 7,20 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,22 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 3H)	
70			ESIMS <i>m/z</i> 342 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,27 - 7,58 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -132,79
71	134-136		ESIMS <i>m/z</i> 348 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,76 (ddd, <i>J</i> = 2,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 72,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)	
73	128-134		ESIMS <i>m/z</i> 330 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,28 (dd, <i>J</i> = 2,7, 0,6 Hz, 3H)	
74	138-141		ESIMS <i>m/z</i> 350 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,79 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,70 (d ancho, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,97 (s ancho, 2H), 4,02 (s, 3H)	



Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
75			ESIMS <i>m/z</i> 339 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,75 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -111,71
76	165-166		EIMS <i>m/z</i> 313	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,01 (dd, <i>J</i> = 9,8, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,33 (s, 3H)	
77	136-142	IR (película delgada) 729,88, 810,97, 855,21, 894,53, 941,22, 1049,34, 1110,78, 1189,42, 1236,21, 1305,46, 1365,43, 1381,44, 1439,51, 1491,68, 1525,52, 1632,37, 1602,37, 1753,98, 2591,62, 2875,22, 2952,56, 3103,09, 3293,61	ESIMS <i>m/z</i> 347 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,57 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)	
78			ESIMS <i>m/z</i> 347 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,76 (td, <i>J</i> = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 3H), 5,58 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,47 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -118,18 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz), -203,98 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz)
79			ESIMS <i>m/z</i> 341 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,52 (dd, <i>J</i> = 17,9, 11,8 Hz, 1H), 5,72 (dt, <i>J</i> = 18,0, 1,8 Hz, 1H), 5,58 (dt, <i>J</i> = 11,8, 1,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -117,58
80			ESIMS <i>m/z</i> 333 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,54 (s, 1H), 7,74 (td, <i>J</i> = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,53 (dd, <i>J</i> = 47,4, 2,0 Hz, 2H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -118,17, -203,98 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz)
81			ESIMS <i>m/z</i> 394 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,77 (s, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -140,91
82	179-181		ESIMS <i>m/z</i> 333 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,63 (s ancho, 1H), 8,81 (d ancho, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,78 (s ancho, 2H), 4,04 (s, 3H)	
83	148-150		ESIMS <i>m/z</i> 364,61 ([M-H] <sup>-</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,04 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 5,43 (s ancho, 2H), 3,99 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -67,99

ES 2 712 103 T3

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
84			ESIMS <i>m/z</i> 331 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,57 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -132,32
85	186-187		ESIMS <i>m/z</i> 282 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,21 (s, 1H), 9,00 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H)	
86	144-146		ESIMS <i>m/z</i> 330 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,49 (dd, <i>J</i> = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 2H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -115,78
87	163-165	IR (película delgada) 978,07, 1024,98, 1051,26, 1281,75, 1329,37, 1378,70, 1439,18, 1456,29, 1501,48, 1581,85, 1637,67, 2757,14, 3100,49	ESIMS <i>m/z</i> 299 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,33 (dt, <i>J</i> = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 7,20 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 2,23 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 3H)	
88	164-165		ESIMS <i>m/z</i> 346 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,86 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H)	
89			ESIMS <i>m/z</i> 327 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,53 (s, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 3H), 6,54 (dd, <i>J</i> = 17,9, 11,8 Hz, 1H), 5,73 (dt, <i>J</i> = 17,9, 1,8 Hz, 1H), 5,57 (dt, <i>J</i> = 11,8, 1,7 Hz, 1H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -117,59
90	191		EIMS <i>m/z</i> 295	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 8,07 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 2,2, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)	
91			ESIMS <i>m/z</i> 359 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,60 (s, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -118,74
92	160-162		ESIMS <i>m/z</i> 334 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,24 (s ancho, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 6,82 (s ancho, 2H), 6,76 (s, 1H), 2,09 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -118,87, -118,91, -122,70, -122,74

Núm., compuesto	pf (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Masa <sup>a</sup>	RMN H <sup>1b</sup>	<sup>13</sup> C o RMN F <sup>19</sup>
94	192-195		ESIMS <i>m/z</i> 317 [(M+H) <sup>+</sup> ]	RMN H <sup>1</sup> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,49 (dd, <i>J</i> = 9, 8 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1H), 5,68 (s ancho, 2H), 4,02 (s, 3H)	
101			ESIMS <i>m/z</i> 326 [(M-H) <sup>-</sup> ]	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,23 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,51 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> = 17,7, 11,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,64-5,52 (m, 2H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -66,44, -145,29
102			ESIMS <i>m/z</i> 309 [(M-H) <sup>-</sup> ]	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,51 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,85 - 8,73 (m, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 17,7, 11,5 Hz, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 17,7, 1,2 Hz, 1H), 5,55 (dd, <i>J</i> = 11,4, 1,2 Hz, 1H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -66,36
103	122-127		ESIMS <i>m/z</i> 364 [(M+H) <sup>+</sup> ]	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 3H)	
104	195-197		ESIMS <i>m/z</i> 366 [(M+H) <sup>+</sup> ]	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,97 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)	
105			ESIMS <i>m/z</i> 329 [(M+H) <sup>+</sup> ]	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,23 - 7,06 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (dd, <i>J</i> = 2,1, 0,5 Hz, 3H)	RMN F <sup>19</sup> (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -129,90, -137,18

<sup>a</sup> Los datos de espectrometría de masas son espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESIMS) a menos que se indique lo contrario. <sup>b</sup> Todos los datos medidos de RMN H<sup>1</sup> en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz a menos que se indique lo contrario.

### Ejemplos

Tabla A: Tabla de conversión del porcentaje de represión

Clasificación	% de represión
A	95-100
B	85-94
C	75-84
D	60-74
E	45-59
F	30-44
G	0-29

Ejemplo A. Evaluación de la actividad herbicida después del brote

5 Ensayo I después del brote: Se obtuvieron especies de ensayo de semillas de proveedores comerciales y se plantaron en una maceta de 13 centímetros (cm) de diámetro que contiene una mezcla de medios sin suelo (Metro-Mix 360®, Sun Gro Horticulture). Los tratamientos después del brote se plantaron 8-12 días antes de la aplicación y se cultivaron en un invernadero equipado con fuentes de luz suplementarias para proporcionar un fotoperíodo de 16 horas (h) a 24-29°C. Todas las macetas fueron irrigadas en superficie.

10 Una cantidad ponderada, determinada por la tasa más alta que se iba a someter a ensayo, de cada compuesto se disolvió en 1,3 mL de acetona-dimetilsulfóxido (DMSO; 97:3, volumen por volumen (v/v)) y se diluyó con 4,1 mL de agua-isopropanol-producto concentrado de aceite de cultivo (78:20:2, v/v/v) que contenía Triton X-155 al 0,02% para obtener soluciones de partida concentradas. Se obtuvieron por dilución en serie de la solución de alta tasa en una solución que contenía un volumen apropiado de mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO y un volumen apropiado de una mezcla acuosa de agua, alcohol isopropílico, producto concentrado de aceite de cultivo (78:20:2, v/v/v) que contenía Triton X-155 al 0,02%.

15 Los compuestos formulados se aplicaron utilizando un pulverizador de aire comprimido DeVilbiss® a 0,13-0,27 atmosferas (2-4 libras por pulgada cuadrada (psi)). Después del tratamiento, las macetas se devolvieron al invernadero durante la duración del experimento. Todas las macetas fueron sub-irrigadas a demanda para proporcionar condiciones óptimas de crecimiento. Todas las macetas se fertilizaron una vez por semana mediante sub-irrigación con fertilizante Peters Peat-Lite Special® (20-10-20).

20 Las clasificaciones de fitotoxicidad se obtuvieron 10 días después de las aplicaciones después del brote del tratamiento. Todas las evaluaciones se realizaron visualmente en una escala de 0 a 100, donde 0 representa ninguna actividad y 100 representa la muerte completa de la planta y se presenta como se indica en la Tabla A. Las evaluaciones visuales de la lesión de la planta se realizaron en función de la reducción del crecimiento, la decoloración, la deformidad de la hoja y la necrosis.

25 Algunos de los compuestos de ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en la Tabla 3

Tabla 3. Actividad herbicida de ensayo I después del brote en malas hierbas de hoja ancha y cespitosas clave, así como también en las especies de cultivos

Compuesto #	Tasa de aplicación (kg ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		AMARE	AVEFA	ECHSS	HELAN	IPOSS	SETFA
4	4	A	B	C	A	A	A
17	3,8	C	F	F	A	A	B

AMARE: bledo (*Amarantus retroflexus*)  
 AVEFA: avena loca (*Avena fatua*)  
 ECHCG: cerreig (*Echinochloa crus-galli*)  
 HELAN: girasol (*Heliantus annuus*)  
 IPOHE: dondiego de día trepador (*Ipomoea hederecea*)  
 SETFA: almorejo gigante (*Setaria faberi*)  
 kg ia/ha: kilogramo de ingrediente activo por hectárea

Ejemplo B. Evaluación de la actividad herbicida antes del brote

30 Ensayo I antes del brote: Se plantaron semillas de especies de ensayo en macetas de plástico redondas (12,7 cm de diámetro) que contenían suelo franco arenoso. Después de la plantación, todas las macetas fueron sub-irrigadas 16 h antes de la aplicación del compuesto.

35 Los compuestos se disolvieron en una mezcla de 97:3 v/v de acetona y DMSO y se diluyeron a la concentración apropiada en una solución de aplicación final que contenía agua, acetona, isopropanol, DMSO y Agri-dex (producto concentrado de aceite de cultivo) a una razón 59:23:15:1,0:1,5 v/v y 0,02% p/v (peso/volumen) de Triton X-155 para obtener la solución de pulverización que contenga la tasa de aplicación más alta. Las tasas de aplicación adicionales se obtuvieron por dilución en serie de la solución de tasa alta con la solución de aplicación anterior.

40 El compuesto formulado (2,7 mL) se pipeteó uniformemente sobre la superficie del suelo, seguido de la incorporación con agua (15 mL). Después del tratamiento, las macetas se devolvieron al invernadero durante la duración del experimento. El invernadero se programó para un fotoperíodo de aproximadamente 15 h que se mantuvo a aproximadamente 23-29°C durante el día y 22-28°C durante la noche. Los nutrientes y el agua se

agregaron de manera regular a través de irrigación de la superficie y se proporcionó iluminación adicional con lámparas de 1.000 vatios halógenas suspendidas, según fuera necesario.

Las valoraciones de los efectos herbicidas se obtuvieron 14 días después del tratamiento. Todas las evaluaciones se realizaron en relación con testigos apropiados en una escala de 0 a 100, donde 0 representa ningún efecto herbicida y 100 representa la muerte de la planta o ausencia de brote del suelo y se presenta como se indica en la Tabla A. Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, tasas de aplicación empleadas, especies de plantas sometidas a ensayo, y los resultados se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Actividad herbicida de ensayo I antes del brote en malas hierbas de hoja ancha y cespitosas clave, así como también en especies de cultivos

Compuesto #	Tasa de aplicación (kg ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		AMARE	AVEFA	ECHSS	HELAN	IPOSS	SETFA
4	4	D	G	F	G	G	F
17	3,8	A	G	F	A	A	G

AMARE: bleado (*Amarantus retroflexus*)  
 AVEFA: avena loca (*Avena fatua*)  
 ECHCG: cerreig (*Echinochloa crus-galli*)  
 HELAN: girasol (*Heliantus annuus*)  
 IPOHE: dondiego de día trepador (*Ipomoea hederecea*)  
 SETFA: almorejo gigante (*Setaria faberi*)  
 kg ia/ha: kilogramo de ingrediente activo por hectárea

10

Ejemplo C. Evaluación de la actividad herbicida después del brote

Ensayo II después del brote: Se plantaron semillas o núculas de las especies de plantas de ensayo deseadas en mezcla de plantación Sun Gro Metro-Mix® 360, que generalmente tiene un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente 30 por ciento, en macetas de plástico con un área de superficie de 64 centímetros cuadrados. Cuando fue necesario para asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento con fungicidas y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 7-21 d en un invernadero con un fotoperíodo de aproximadamente 15 h que se mantuvo a aproximadamente 23-29°C durante el día y 22-28°C durante la noche. Los nutrientes y el agua se agregaron de manera regular y se proporcionó iluminación adicional con lámparas de 1.000 vatios halógenas suspendidas, según sea necesario. Las plantas se emplearon para el ensayo cuando alcanzaron la primera o la segunda etapa verdadera de la hoja.

Se colocó una cantidad ponderada, determinada mediante la tasa más alta que se iba a someter a ensayo, de cada compuesto de ensayo se situó en un vial de vidrio de 25 mL y se disolvió en 4 mL de una mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO para obtener soluciones de partida concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones de partida concentradas obtenidas se diluyeron con 20 mL de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, producto concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton® X-155 a una razón 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener soluciones de pulverización que contienen las tasas de aplicación más altas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales por dilución en serie de 12 mL de la solución de alta tasa en una solución que contenía 2 mL de mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO y 10 mL de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, producto concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton X-155 a una razón 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener tasas de 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la alta tasa. Los requisitos de los compuestos se basan 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 riel Mandel suspendido equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha en una zona de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 43 cm (18 pulgadas) por encima de la altura del dosel vegetal promedio. Las plantas testigo se pulverizaron de la misma manera con el blanco de disolvente.

Las plantas tratadas y las plantas testigo se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se regaron mediante sub-irrigación para evitar el lavado de los compuestos de ensayo. Después de 14 días, la condición de las plantas de ensayo en comparación con la de las plantas no tratadas se determinó visualmente y se calificó en una escala de 0 a 100 por ciento, donde 0 corresponde a ninguna lesión y 100 corresponde a la destrucción completa y se presenta como se indica en la Tabla A. Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

40

ES 2 712 103 T3

Tabla 5. Actividad herbicida de ensayo II después del brote en malas hierbas de hoja ancha clave y especies cultivos

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
		ABUTH	AMARE	BRSSS	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR
60	70	A	A	D	A	D	B	F
60	140	A	A	C	A	D	B	F
15	70	C	A	D	B	G	B	F
15	140	B	A	C	B	G	A	F
1	70	F	A	B	B	G	C	G
1	140	C	A	A	A	G	B	F
82	70	G	G	G	F	G	G	G
82	140	G	F	G	E	G	G	G
4	70	C	B	F	C	C	D	G
4	140	C	A	D	B	B	C	G
94	70	G	n/t	G	D	G	F	G
94	140	F	n/t	G	C	G	F	G
17	70	A	A	G	A	G	D	D
17	140	A	A	F	A	E	C	D
47	70	G	G	G	G	G	G	G
47	140	G	G	G	E	G	G	G
74	70	B	n/t	F	C	G	E	G
74	140	A	n/t	E	B	G	D	G
59	70	B	B	D	A	A	A	D
59	140	A	A	D	A	A	A	C
46	70	B	A	A	A	A	A	B
46	140	A	A	A	A	A	A	A
43	70	G	F	F	G	F	G	G
43	140	G	D	E	G	D	F	G
5	70	G	C	B	G	B	D	G
5	140	G	B	B	E	A	C	F
52	70	A	A	A	A	C	A	B
52	140	A	A	A	A	B	A	B
73	70	A	A	A	A	C	A	B
73	140	A	A	A	A	C	A	A
67	70	B	A	A	A	G	A	G
67	140	B	A	A	A	G	A	G
68	70	A	A	B	A	G	A	F
68	140	A	A	A	A	G	A	F
34	70	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
34	140	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
27	70	B	A	B	A	A	A	D
27	140	A	A	B	A	A	A	D

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
		ABUTH	AMARE	BRSSS	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR
76	70	B	A	B	A	A	B	G
76	140	B	A	A	A	n/t	A	G
90	70	B	A	D	A	B	A	G
90	140	A	A	C	A	A	A	E
62	70	A	A	D	A	A	A	G
62	140	A	A	D	A	A	A	G
49	70	A	A	C	A	A	A	F
49	140	A	A	C	A	A	A	E
85	70	G	A	D	G	G	F	G
85	140	G	A	C	E	G	E	G
30	70	A	A	A	A	A	A	G
30	140	A	A	A	A	A	A	G
36	70	B	A	B	A	A	A	G
36	140	A	A	A	A	A	A	G
24	70	C	C	D	A	B	A	G
24	140	C	A	C	A	B	A	G
63	70	G	B	F	B	G	C	G
63	140	G	B	E	B	G	C	G
35	70	G	G	G	G	G	G	G
35	140	G	G	G	G	G	G	G
26	140	G	G	G	G	G	E	G
18	54,5	D	C	G	B	G	C	G
18	109	D	A	G	B	G	C	G
20	70	A	A	A	A	G	B	A
20	140	A	A	A	A	G	A	A
2	70	G	G	F	G	G	D	G
2	140	G	G	E	G	G	D	G
88	70	C	B	B	A	G	C	G
88	140	A	n/t	B	A	G	B	G
45	70	B	A	G	A	F	A	C
45	140	A	A	F	A	E	A	A
23	70	C	A	E	A	C	B	F
23	140	B	A	C	A	B	B	E
69	70	A	A	B	A	G	B	G
69	140	A	A	A	A	G	B	G
77	70	A	A	A	A	G	E	G
77	140	A	A	A	A	G	D	G
64	70	G	D	G	A	G	E	G
64	140	G	C	G	A	G	B	G

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
		ABUTH	AMARE	BRSSS	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR
58	70	B	B	F	A	G	G	G
58	140	B	A	D	A	G	C	G
9	70	B	G	G	B	A	G	G
9	140	B	G	G	A	n/t	B	G
61	70	B	G	E	B	A	B	G
61	140	B	G	D	B	A	B	G
31	70	B	A	F	A	G	B	G
31	140	B	A	E	A	G	B	G
41	70	C	G	G	E	G	A	G
41	140	D	G	G	B	E	A	G
55	70	E	G	F	D	G	B	G
55	140	E	G	E	B	E	A	G
3	70	D	A	G	D	G	C	G
3	140	D	A	G	C	G	C	G
44	70	E	G	E	B	G	B	G
44	140	C	A	D	B	G	B	G
37	70	C	D	G	B	G	G	G
37	140	C	C	F	B	G	D	G
32	70	E	G	D	B	G	A	E
32	140	B	G	C	B	G	A	C
50	70	G	G	G	C	G	B	G
50	140	G	A	F	B	G	B	G
28	70	A	A	D	A	G	B	G
28	140	A	A	C	A	G	B	G
87	70	A	A	B	A	G	B	G
87	140	A	A	B	A	G	A	G
65	70	G	B	G	G	G	E	G
65	140	G	B	G	G	G	E	G
83	70	D	G	E	D	G	B	G
83	140	D	G	E	C	F	B	G
33	70	G	D	G	B	C	B	G
33	140	G	A	F	B	C	A	G
51	70	G	G	D	G	G	B	G
51	140	G	G	B	B	G	B	G
25	70	A	A	D	B	G	D	G
25	140	A	A	C	B	G	C	G
48	70	B	A	G	A	G	B	E
48	140	B	A	E	A	G	B	D
57	70	B	A	C	B	G	B	G



ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
		ABUTH	AMARE	BRSSS	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR
57	140	B	A	C	B	G	B	G
7		n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
82	70	D	D	D	B	G	D	G
82	140	D	B	D	B	G	C	G
38	70	A	A	A	B	F	C	C
38	140	A	A	A	A	E	A	B
86	70	E	B	C	B	G	C	G
86	140	G	B	B	B	G	C	G
92	70	A	A	A	A	G	A	D
92	140	A	A	A	A	F	A	C
54	70	B	B	B	A	C	B	C
54	140	B	B	A	A	B	A	B
22	70	A	A	A	A	A	B	A
22	140	A	A	A	A	A	A	A
81	70	B	A	B	A	A	C	A
81	140	B	A	B	A	A	B	A
70	70	B	A	A	A	G	A	G
70	140	D	A	A	A	G	A	G
39	70	A	A	A	G	E	A	A
39	140	A	A	A	G	E	A	A
84	70	A	A	A	A	G	B	A
84	140	A	A	A	A	G	B	A
71	70	B	G	F	B	A	B	G
71	140	B	G	E	B	A	B	G
66	70	C	G	G	B	A	B	D
66	140	B	G	G	A	A	B	D
78	70	A	A	A	A	G	B	G
78	140	A	A	A	A	G	B	G
80	70	C	A	A	A	G	B	G
80	140	C	A	A	A	G	B	G
29	70	G	G	G	B	G	G	G
29	140	G	G	G	B	G	G	G
91	70	G	G	G	G	G	G	G
91	140	G	G	G	G	G	G	G
11	70	G	G	G	G	G	G	G
11	140	G	G	G	C	G	G	G
56	70	G	G	G	E	G	G	G
56	140	G	G	G	C	G	G	G
75	70	G	G	G	C	G	G	G

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
		ABUTH	AMARE	BRSSS	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR
75	140	G	G	G	C	G	G	G
79	70	A	A	A	A	G	B	G
79	140	G	A	A	A	G	B	G
89	70	B	A	A	A	F	A	E
89	140	A	A	A	A	E	A	D
53	70	B	A	E	A	G	D	G
53	140	G	A	E	A	G	C	G
13	70	C	A	B	A	G	B	G
13	140	G	A	B	A	G	B	G
14		n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
6		n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
101	70	B	A	D	A	A	C	C
101	140	B	A	C	A	A	B	C
102	70	G	B	G	C	B	D	F
102	140	G	A	F	C	A	C	C
103	70	A	A	A	A	G	B	A
103	140	A	A	A	A	G	A	A
104	70	D	C	C	D	B	B	E
104	140	D	C	C	C	B	B	C
105	70	D	A	A	A	G	B	D
105	140	C	A	A	B	G	B	D
14	70	B	F	G	B	B	F	G
14	140	B	E	G	A	B	D	G
6	70	G	G	G	G	G	G	G
6	140	G	G	G	F	G	G	G

ABUTH: verbasco (*Abutilon theophrasti*)  
 AMARE: bledo (*Amarantus retroflexus*)  
 BRSSS: colza, canola incluyendo invierno y primavera (*Brassica napus*)  
 CHEAL: cenizo (*Chenopodium album*)  
 EPHHL: flor de Pascua silvestre (*Euphorbia heterophylla*)  
 HELAN: girasol (*Heliantus annuus*)  
 VIOTR: violeta silvestre (*Viola tricolor*)  
 n/t: no sometido a ensayo  
 g ia/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea

Tabla 6. Actividad herbicida de ensayo II después del brote en malas hierbas cespitosas y juncia clave, así como en cultivos de pasto

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación							
		CYPSS	DIGSA	ECHSS	SETFA	SORVU	ORYSS	TRZSS	ZEAMX
60	70	F	G	G	G	G	G	G	G
60	140	F	F	F	G	E	G	G	G
15	70	G	G	G	G	G	G	G	G

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación							
		CYPSS	DIGSA	ECHSS	SETFA	SORVU	ORYSS	TRZSS	ZEAMX
15	140	G	G	G	G	G	G	G	G
1	70	G	G	G	G	G	G	G	G
1	140	G	G	G	G	G	G	G	G
82	70	G	G	G	G	G	G	G	G
82	140	G	G	G	G	G	G	G	G
4	70	D	G	F	G	E	G	G	G
4	140	D	G	C	G	D	G	G	G
94	70	G	G	G	G	G	G	G	G
94	140	G	G	G	G	G	G	G	G
17	70	D	G	D	G	G	G	G	G
17	140	C	G	B	G	F	G	G	F
47	70	G	G	G	G	G	G	G	G
47	140	G	G	G	G	G	G	G	G
74	70	G	G	G	G	G	G	G	G
74	140	G	G	E	G	E	G	G	F
59	70	A	C	B	D	C	G	E	C
59	140	A	B	B	C	B	G	E	C
46	70	A	A	A	A	B	C	C	B
46	140	A	A	A	A	B	A	B	B
43	70	G	F	G	G	G	G	G	G
43	140	D	D	G	G	G	G	G	G
5	70	G	D	B	G	G	G	G	G
5	140	G	C	B	F	G	G	F	G
52	70	B	G	F	G	G	G	E	E
52	140	A	F	E	E	F	G	D	D
73	70	A	G	F	F	E	G	E	D
73	140	A	G	E	E	D	G	D	C
67	70	G	G	G	G	G	G	G	G
67	140	G	G	G	G	G	G	G	G
68	70	G	G	G	G	G	G	G	G
68	140	G	G	G	G	G	G	G	G
34	70	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
34	140	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
27	70	A	C	B	C	C	G	E	D
27	140	A	B	B	B	B	G	D	C
76	70	G	C	C	E	E	G	F	G
76	140	G	B	B	D	E	G	E	A
90	70	G	G	C	E	E	G	F	A
90	140	G	E	C	D	E	G	F	A

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación							
		CYPSS	DIGSA	ECHSS	SETFA	SORVU	ORYSS	TRZSS	ZEAMX
62	70	G	C	A	D	D	G	E	A
62	140	F	D	A	B	C	G	E	A
49	70	A	C	A	B	B	F	E	A
49	140	A	C	A	B	B	F	E	A
85	70	G	G	E	G	G	G	G	G
85	140	G	G	n/t	G	G	G	G	G
30	70	G	D	A	C	E	F	G	A
30	140	G	D	A	B	B	E	G	A
36	70	A	D	B	A	D	G	F	A
36	140	A	C	B	A	D	G	E	A
24	70	E	G	E	C	F	G	G	G
24	140	A	C	D	C	E	G	G	A
63	70	G	G	G	G	G	G	G	G
63	140	G	G	G	G	G	G	G	G
35	70	G	G	G	G	G	G	G	G
35	140	G	G	G	G	G	G	G	G
26	140	G	G	G	G	G	G	G	G
18	54,5	A	G	G	G	G	G	G	G
18	109	n/t	G	G	G	G	G	G	G
20	70	F	G	D	F	G	G	G	B
20	140	E	E	C	D	F	G	F	B
2	70	G	G	G	G	G	G	G	G
2	140	G	G	G	G	G	G	G	G
88	70	G	G	G	G	G	G	G	G
88	140	G	G	G	E	G	G	G	G
45	70	A	D	C	E	F	G	G	G
45	140	A	C	B	E	E	G	G	G
23	70	G	F	D	n/t	G	G	G	G
23	140	G	E	C	n/t	G	G	G	E
69	70	E	G	G	G	G	G	G	G
69	140	A	G	G	G	G	G	G	G
77	70	G	G	G	G	G	G	G	G
77	140	G	G	G	G	G	G	G	G
64	70	G	G	G	G	G	G	G	G
64	140	G	G	G	G	G	G	G	G
58	70	n/t	G	G	G	G	G	G	G
58	140	n/t	G	G	G	G	G	G	G
9	70	A	G	G	n/t	G	G	G	G
9	140	A	G	G	n/t	F	G	G	F

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación							
		CYPSS	DIGSA	ECHSS	SETFA	SORVU	ORYSS	TRZSS	ZEAMX
61	70	n/t	G	B	E	G	G	G	G
61	140	n/t	G	B	D	G	G	F	G
31	70	G	G	G	n/t	G	G	G	G
31	140	G	G	G	n/t	G	G	G	G
41	70	G	G	G	n/t	G	G	G	G
41	140	A	G	G	n/t	G	G	G	E
55	70	G	G	G	n/t	G	G	G	E
55	140	G	G	G	n/t	G	G	G	E
3	70	G	G	n/t	G	G	G	G	G
3	140	G	G	n/t	G	G	G	G	G
44	70	G	G	n/t	G	G	G	G	G
44	140	G	G	n/t	G	G	G	G	G
37	70	G	G	n/t	G	G	G	G	G
37	140	G	G	n/t	G	G	G	G	G
32	70	A	C	B	B	D	G	D	D
32	140	A	C	B	B	C	G	D	D
50	70	G	G	G	n/t	G	G	G	G
50	140	G	G	G	D	G	G	G	G
28	70	G	G	G	G	G	G	G	F
28	140	G	G	G	G	G	G	G	D
87	70	G	G	G	G	G	G	G	G
87	140	G	G	G	G	G	G	G	G
65	70	G	G	G	G	G	G	G	G
65	140	G	G	G	G	G	G	G	G
83	70	F	D	D	C	C	G	E	C
83	140	E	C	C	C	C	G	D	C
33	70	A	E	D	C	C	G	F	D
33	140	A	D	D	C	C	G	E	D
51	70	A	D	n/t	n/t	C	G	F	D
51	140	A	D	n/t	n/t	C	G	E	D
25	70	G	G	G	G	G	G	G	G
25	140	G	G	G	G	G	G	G	G
48	70	G	G	G	G	G	G	G	G
48	140	G	G	G	G	G	G	G	E
57	70	G	G	G	G	G	G	G	G
57	140	G	G	G	G	G	G	G	G
7		n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
82	70	G	G	G	G	G	G	G	G
82	140	G	G	G	G	G	G	G	G

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación							
		CYPSS	DIGSA	ECHSS	SETFA	SORVU	ORYSS	TRZSS	ZEAMX
38	70	G	G	G	G	G	G	E	G
38	140	G	G	G	G	G	G	D	G
86	70	G	G	G	G	G	G	G	G
86	140	G	G	G	G	G	G	G	G
92	70	G	G	G	G	G	G	F	G
92	140	G	G	G	G	G	G	D	G
54	70	C	D	C	D	E	G	D	E
54	140	B	C	B	D	D	G	C	D
22	70	A	B	B	B	A	F	B	B
22	140	A	B	A	B	A	G	A	A
81	70	A	C	B	C	E	E	D	F
81	140	A	C	B	B	E	D	D	E
70	70	G	G	G	G	G	G	G	G
70	140	G	G	G	G	G	G	G	G
39	70	E	G	G	G	G	G	F	G
39	140	A	G	G	C	G	G	F	D
84	70	G	G	G	G	G	G	G	G
84	140	G	G	G	G	G	G	G	G
71	70	G	C	D	C	D	G	E	G
71	140	E	D	C	B	C	G	E	D
66	70	E	D	C	D	F	G	E	D
66	140	E	D	C	D	C	G	D	D
78	70	E	G	G	G	G	G	G	G
78	140	E	G	G	G	G	G	G	G
80	70	G	G	G	G	G	G	G	G
80	140	G	G	G	G	G	G	G	G
29	70	G	G	G	G	G	G	G	G
29	140	G	G	G	G	G	G	G	G
91	70	G	G	G	G	G	G	G	G
91	140	G	G	G	G	G	G	G	G
11	70	G	G	G	G	G	G	G	G
11	140	G	G	G	G	G	G	G	G
56	70	G	G	G	G	G	G	G	G
56	140	G	G	G	G	G	G	G	G
75	70	G	G	G	G	G	G	G	G
75	140	G	G	G	G	G	G	G	G
79	70	A	G	G	G	G	G	G	G
79	140	A	G	G	G	F	G	G	G
89	70	G	F	C	G	G	G	G	G

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación							
		CYPSS	DIGSA	ECHSS	SETFA	SORVU	ORYSS	TRZSS	ZEAMX
89	140	G	C	B	G	G	G	G	G
53	70	G	G	G	G	G	G	G	G
53	140	G	G	G	G	G	G	G	G
13	70	G	G	G	G	G	G	G	G
13	140	G	G	G	G	G	G	G	G
14		n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
6		n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
101	70	C	G	C	G	E	F	G	G
101	140	C	G	D	F	C	A	F	G
102	70	G	G	F	G	G	G	G	G
102	140	F	G	D	G	G	G	G	G
103	70	B	G	G	n/t	G	G	D	F
103	140	A	G	G	n/t	G	G	D	E
104	70	B	F	G	n/t	F	G	F	G
104	140	A	D	G	n/t	C	G	E	G
105	70	G	G	G	G	G	G	G	G
105	140	G	G	G	G	G	G	G	G
14	70	B	n/t	G	G	G	G	G	G
14	140	A	n/t	G	G	G	G	G	G
6	70	G	n/t	G	G	G	G	G	G
6	140	G	n/t	G	G	G	G	G	G

ECHCG: cerreig (*Echinochloa crus-galli*)  
 CYPES: chufa (*Cyperus esculentus*)  
 DIGSA: pata de gallina (*Digitaria sanguinalis*)  
 ORYSA: arroz (*Oryza sativa*)  
 SETFA: almorejo gigante (*Setaria faberi*)  
 SORVU: sorgo (*Sorghum vulgare*)  
 TRZAS: trigo, primavera (*Triticum aestivum*)  
 ZEAMX: maíz dulce, maíz (*Zea mays*)  
 g ia/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea  
 n/t: no sometido a ensayo

Ejemplo D. Evaluación de la actividad herbicida después del brote en trigo y cebada

5 Ensayo III después del brote. Las semillas de las especies de plantas de ensayo deseadas se plantaron en la mezcla de plantación Sun Gro MetroMix® 306, que típicamente tiene un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente 30 por ciento, en macetas de plástico con un área de superficie de 103,2 centímetros cuadrados (cm<sup>2</sup>). Cuando fue necesario para asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento con fungicidas y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 7-36 días en un invernadero con un fotoperíodo de aproximadamente 14 h que se mantuvo a aproximadamente 18°C durante el día y 17°C durante la noche. Los nutrientes y el agua se agregaron de manera regular y se proporcionó iluminación adicional con lámparas de 1.000 vatios halógenas suspendidas, según sea necesario. Las plantas se emplearon para el ensayo cuando alcanzaron la fase de segunda o tercera hojas verdaderas.

15 Se colocó una cantidad ponderada, determinada por la tasa más alta que se iba a someter a ensayo, de cada compuesto de ensayo en un vial de vidrio de 25 mL y se disolvió en 4 mL de una mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO para obtener soluciones de partida concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones de partida concentradas obtenidas se diluyeron con 20 mL de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, producto concentrado de

5 aceite de cultivo Agri-Dex y tensioactivo X-77 a una razón 48:39:10:1,5:1,5:0,02 v/v para obtener soluciones de pulverización que contienen las tasas de aplicación más altas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales por dilución en serie de 12 mL de la solución de alta tasa en una solución que contenía 2 mL de mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO y 10 mL de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, producto concentrado de aceite de cultivo Agri-Dex y tensioactivo X-77 a una razón 48:39:10:1,5:1,5:0,02 v/v para obtener 10 tasas de 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la alta tasa. Los requisitos de los compuestos se basan 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 riel Mandel suspendido equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha en un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 43 cm (18 pulgadas) por encima de la altura del dosel vegetal promedio. Las plantas testigo se pulverizaron de la misma manera con el blanco de disolvente.

15 Las plantas tratadas y las plantas testigo se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se regaron mediante sub-irrigación para evitar el lavado de los compuestos de ensayo. Después de 21 días, el estado de las plantas de ensayo en comparación con la de las plantas no tratadas se determinó visualmente y se calificó en una escala de 0 a 100 por ciento, donde 0 corresponde a ninguna lesión y 100 corresponde a la destrucción completa y se presenta como se indica en la Tabla A.

20 Aplicando el análisis probit bien aceptado según lo descrito por J. Berkson en Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) y por D. Finney en "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), se puede utilizar el daño por herbicida de un compuesto específico a diferentes tasas para calcular los valores RC<sub>10</sub>, RC<sub>20</sub>, RC<sub>50</sub>, RC<sub>80</sub> y RC<sub>90</sub>, que se definen como factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida requerida para proporcionar una reducción del crecimiento de las plantas (RC) del 10 por ciento, 20 por ciento, 50 por ciento, 80 por ciento y 90 por ciento, respectivamente. Se aplicó el análisis Probit a los datos recopilados a partir de tasas de dosis múltiples de compuestos individuales utilizando los procedimientos explicados en los siguientes ejemplos. Los análisis de esas tasas de dosis se recogen en las siguientes tablas.

25 Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en las Tablas 7 a 9.

Tabla 7: Actividad de los compuestos herbicidas en trigo y cebada

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación						
		ALOMY	APESV	KCHSC	LOLSS	SETVI	HORSS	TRZSS
59	35	F	F	D	G	E	C	D
	70	D	C	C	F	B	C	C
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	4	4
	RC <sub>50</sub>	48	42	27	>140	34	--	--
	RC <sub>80</sub>	80	72	57	>140	61	--	--
49	35	G	B	A	A	F	C	C
	70	F	C	A	B	A	B	B
	140	E	B	B	B	A	B	B
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>50</sub>	>140	1	9	15	28	--	--
	RC <sub>80</sub>	>140	24	17	31	57	--	--
36	35	G	E	E	E	F	D	D
	70	F	B	D	E	E	C	C
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>50</sub>	126	24	34	44	59	--	--
	RC <sub>80</sub>	>140	53	108	131	>140	--	--
20	35	E	G	B	G	G	E	B
	70	C	D	A	G	D	C	B
	140	B	C	A	F	D	B	B
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	7	2



ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación						
		ALOMY	APESV	KCHSC	LOLSS	SETVI	HORSS	TRZSS
	RC <sub>50</sub>	86	117	2	>140	80	--	--
	RC <sub>80</sub>	>140	>140	10	>140	>140	--	--
83	35	D	F	G	G	G	C	D
	70	C	F	F	D	D	B	C
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	3	4
	RC <sub>50</sub>	25	89	113	59	63	--	--
	RC <sub>80</sub>	58	>140	>140	99	139	--	--
33	35	D	G	G	G	E	C	C
	70	C	D	E	G	D	B	C
	140	B	D	D	F	D	B	B
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>50</sub>	37	70	95	>140	48	--	--
	RC <sub>80</sub>	72	134	>140	>140	>140	--	--
51	35	G	G	G	G	C	D	D
	70	G	D	G	G	B	C	C
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>50</sub>	>140	63	>140	>140	26	--	--
	RC <sub>80</sub>	>140	139	>140	>140	47	--	--
39	35	G	F	B	G	G	F	B
	70	F	D	A	G	G	D	A
	140	F	D	A	G	E	C	A
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	23	11
	RC <sub>50</sub>	>140	75	6	>140	>140	--	--
	RC <sub>80</sub>	>140	>140	21	>140	>140	--	--
71	35	G	G	G	G	F	F	D
	70	G	G	D	G	E	D	C
	140	F	F	D	F	C	C	B
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	26	16
	RC <sub>50</sub>	>140	>140	80	>140	72	--	--
	RC <sub>80</sub>	>140	>140	>140	>140	>140	--	--
66	35	G	G	G	G	F	D	C
	70	G	G	E	G	D	D	B
	140	E	D	D	F	C	B	A
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	15	8
	RC <sub>50</sub>	140	130	80	>140	49	--	--
	RC <sub>80</sub>	>140	>140	>140	>140	112	--	--

ES 2 712 103 T3

Tabla 8: Actividad de los compuestos herbicidas en el trigo y la cebada

Comp. #	Tasa de aplicación (g/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación												
		APE SV	BRO TE	BRSS S	KCH SC	LAMP U	PAPR H	PHA MI	POLC O	SASK R	SINA R	VER PE	HOR SS	TRZS S
46	35	D	E	D	D	D	A	B	E	E	B	A	D	C
	70	C	D	D	D	D	A	B	D	D	B	A	C	C
	140	B	B	C	B	A	A	B	D	D	A	A	B	B
	RC <sub>10</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>20</sub>	-	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	3	1
	RC <sub>50</sub>	37	42	11	29	14	2	15	27	23	2	1	--	--
	RC <sub>80</sub>	78	93	>140	104	47	8	24	>140	>140	19	2	--	--
	RC <sub>90</sub>	115	140	>140	>140	89	16	31	>140	>140	62	8	--	--
52	35	D	G	B	A	A	D	C	D	D	A	G	D	D
	70	C	F	B	A	A	D	B	C	D	A	G	C	C
	140	B	D	B	A	A	C	B	A	C	A	E	B	C
	RC <sub>10</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2	1
	RC <sub>50</sub>	23	98	1	1	<17,5	4	18	10	1	1	>140	-	-
	RC <sub>80</sub>	63	>140	11	3	<17,5	>140	38	41	>140	1	>140	-	-
	RC <sub>90</sub>	107	>140	41	9	<17,5	>140	56	84	>140	5	>140	-	-
73	35	E	E	C	B	A	D	D	A	C	A	G	D	D
	70	D	D	B	A	A	D	D	A	C	A	G	D	D
	140	B	D	A	A	A	A	C	A	C	A	F	C	C
	RC <sub>10</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2	3
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	5	6
	RC <sub>50</sub>	32	59	5	8	<17,5	15	40	7	1	1	>140	--	--
	RC <sub>80</sub>	90	>140	29	21	<17,5	48	107	10	84	1	>140	--	--
	RC <sub>90</sub>	>140	>140	73	35	<17,5	90	>140	12	>140	3	>140	--	--

Tabla 9: Actividad de los compuestos herbicidas en trigo y cebada

Comp. #	Tasa de aplicación (g/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación												
		BRS SS	CHE AL	GAL AP	KCH SC	LAM PU	PAPR H	POLC O	SAS KR	STE ME	VER PE	VIOT R	HOR SS	TRZ SS
28	17,5	B	C	F	C	A	G	A	C	D	G	G	G	G
	35	B	C	E	C	A	G	A	B	C	F	G	F	F
	70	A	B	D	A	A	G	A	A	B	E	G	F	E
	RC <sub>10</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	3	16
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	13	25
	RC <sub>50</sub>	1	1	29	3	1	>140	1	2	11	63	>140	--	--
	RC <sub>80</sub>	5	30	120	21	1	>140	1	17	31	111	>140	--	--
	RC <sub>90</sub>	18	>140	>140	54	1	>140	4	47	53	>140	>140	-	-

Comp. #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación												
		BRS SS	CHE AL	GAL AP	KCH SC	LAM PU	PAP RH	POLC O	SAS KR	STE ME	VER PE	VIOT R	HOR SS	TRZ SS
93	17,5	A	C	D	B	A	C	B	B	E	E	E	C	C
	35	A	B	C	B	A	C	B	B	D	D	E	B	B
	70	A	B	C	A	A	B	A	B	D	D	E	B	B
	RC <sub>10</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>50</sub>	0	1	1	2	1	1	2	1	11	24	41	--	--
	RC <sub>80</sub>	3	16	88	10	2	27	7	10	>140	>140	>140	--	--
	RC <sub>90</sub>	11	80	>140	27	8	>140	13	34	>140	>140	>140	--	--
22	17,5	D	A	D	A	A	A	E	C	F	D	A	B	C
	35	B	A	B	A	A	A	E	C	E	C	A	B	B
	70	B	A	A	A	A	A	D	B	D	A	A	A	B
	RC <sub>10</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	RC <sub>50</sub>	4	2	11	3	1	1	26	5	28	9	4	--	--
	RC <sub>80</sub>	20	6	24	8	6	1	>140	36	>140	28	7	--	--
	RC <sub>90</sub>	46	11	36	14	11	1	>140	95	>140	50	9	--	--

ALOMY: cola de zorra (*Alopecurus myosuroides*)

APESV: pasto de invierno (*Apera spica-venti*)

BRSSS: colza, canola incluyendo de primavera y verano (*Brassica napus*)

5 BROTE: arabueyes (*Bromus tectorum*)

CHEAL: cenizo (*Chenopodium album*)

HORSS: cebada, incluyendo de primavera e invierno (*Hordeum vulgare*)

TRZSS: trigo, incluyendo de primavera e invierno (*Triticum aestivum*)

10 LOLSS: vallico incluyendo, vallico italiano (*Lolium multiflorum*), vallico rígido (*Lolium rigidum*), vallico anual (*Lolium multiflorum subsp. Gaudini*)

PHAMI: alfarín (*Phalaris minor*)

POLCO: enredadera del trigo (*Polygonum convolvulus*)

SETVI: almorojo verde (*Setaria viridis*)

15 KCHSC: kochia (*Kochia scoparia*)

LAMPU: ortiga muerta (*Lamium purpureum*)

GALAP: amor de hortelano (*Galium aparine*)

SINAR: mostaza silvestre (*Sinapis arvensis*)

VERPE: verónica (*Veronica persica*)

PAPRH: amapola común (*Papaver rhoeas*)

20 SASKR: barrilla (*Salsola iberica*)

VIOTR: violeta silvestre (*Viola tricolor*)

STEME: pamplina (*Stellaria media*).

g ia/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea

n/t: no sometido a ensayo

25 RC<sub>10</sub>: Reducción del crecimiento del 10% del crecimiento de la planta

RC<sub>20</sub>: Reducción del crecimiento del 20% del crecimiento de la planta

RC<sub>50</sub>: Reducción del crecimiento del 50% del crecimiento de la planta

RC<sub>80</sub>: Reducción del crecimiento del 80% del crecimiento de la planta

RC<sub>90</sub>: Reducción del crecimiento del 90% del crecimiento de la planta

30 Ejemplo E. Evaluación de la actividad herbicida después del brote en arroz de semilla directa

Se plantaron semillas o núculas de las especies de plantas de ensayo deseadas en una matriz de suelo preparada mezclando un suelo franco (43 por ciento de limo, 19 por ciento de arcilla y 38 por ciento de arena, con un pH de aproximadamente 8,1 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente 1,5 por ciento) y arena de río a una razón de 80 a 20. La matriz del suelo estaba contenida en macetas de plástico con un área de superficie de 139,7 cm<sup>2</sup>. Cuando fue necesario para asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento con

35

fungicidas y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 10-17 días en un invernadero con un fotoperíodo de aproximadamente 14 h que se mantuvo a aproximadamente 29°C durante el día y 26°C durante la noche. Los nutrientes y el agua se agregaron de manera regular y se proporcionó iluminación adicional con lámparas de 1.000 vatios halógenas suspendidas, según sea necesario. Las plantas se emplearon para el ensayo cuando alcanzaron fase de segunda o tercera hoja verdadera.

Se colocó una cantidad ponderada, determinada por la tasa más alta que se iba a someter a ensayo, de cada compuesto de ensayo en viales de vidrio de 25 mL y se disolvió en un volumen de 97:3 v/v de acetona-DMSO para obtener soluciones de partida 12X. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentó y/o se sometió a sonicación. Las soluciones de partida concentradas se agregaron a las soluciones de pulverización de manera que las concentraciones finales de acetona y DMSO fueran 16,2% y 0,5%, respectivamente. Las soluciones de pulverización se diluyeron a las concentraciones finales apropiadas con la adición de 10 mL de una mezcla acuosa de producto concentrado de aceite de cultivo Agri-dex al 1,5% (v/v). Las soluciones de pulverización finales contenían producto concentrado de aceite de cultivo Agri-dex al 1,25% (v/v). Los requisitos de los compuestos se basan 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 riel Mandel suspendido equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados (m<sup>2</sup>) a una altura de pulverización de 43 cm (18 pulgadas) por encima de la altura del dosel vegetal promedio. Las plantas testigo se pulverizaron de la misma manera con el blanco de disolvente.

Las plantas tratadas y las plantas testigo se colocaron en un invernadero como se describió anteriormente y se regaron mediante sub-irrigación para evitar el lavado de los compuestos de ensayo. Después de 20-22 días, se determinó visualmente el estado de las plantas de ensayo, en comparación con el de las plantas no tratadas, y se calificó en una escala de 0 a 100 por ciento, donde 0 corresponde a ninguna lesión y 100 corresponde a la destrucción completa y se presenta como se indica en la tabla A.

Aplicando el análisis probit bien aceptado según lo descrito por J. Berkson en Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) y por D. Finney en "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), se puede utilizar la lesión por herbicida de un compuesto específico a diferentes tasas para calcular los valores de RC<sub>20</sub>, RC<sub>50</sub>, RC<sub>80</sub> y RC<sub>90</sub>, que se definen como factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida requerida para proporcionar una reducción del crecimiento de las plantas (RC) de 20 por ciento, 50 por ciento, 80 por ciento y 90 por ciento, respectivamente. El análisis Probit se aplicó a los datos recopilados a partir de tasas de dosis múltiples de compuestos individuales utilizando los procedimientos explicados en los siguientes ejemplos. Los datos de algunas de las tasas de dosis y el análisis de todas las tasas de dosis se recogen en las siguientes tablas.

Algunas de las tasas y proporciones de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en la Tabla 10.

Tabla 10. Actividad de los compuestos herbicidas en arroz de semilla directa

Compuesto #	Tasa de aplicación (g/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación						
		BRAPP	CYPSS	ECHSS	LEFSS	SCPJU	SEBEX	ORYSS
59	35	B	A	B	D	A	A	E
	70	B	A	B	B	A	A	E
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	18
	RC <sub>50</sub>	3	2	3	27	<17,5	1	--
	RC <sub>80</sub>	16	3	15	48	<17,5	1	--
45	35	G	B	F	G	n/t	A	G
	70	G	A	B	D	n/t	A	G
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	>140
	RC <sub>50</sub>	>140	3	16	>140	1	1	--
	RC <sub>80</sub>	>140	7	>140	>140	1	2	--
32	35	B	A	B	F	A	A	G
	70	B	A	A	E	A	A	F
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	36
	RC <sub>50</sub>	14	1	21	59	<17,5	3	--
	RC <sub>80</sub>	35	2	35	133	<17,5	9	--

ES 2 712 103 T3

Compuesto #	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación						
		BRAPP	CYPSS	ECHSS	LEFSS	SCPJU	SEBEX	ORYSS
83	35	A	A	A	B	A	A	E
	70	A	A	A	D	A	A	F
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	23
	RC <sub>50</sub>	6	2	3	27	<17,5	2	--
	RC <sub>80</sub>	16	3	9	53	<17,5	5	--
33	35	A	A	C	E	A	A	D
	70	A	A	A	C	A	A	C
	RC <sub>20</sub>	--	--	--	--	--	--	8
	RC <sub>50</sub>	3	4	1	30	<17,5	1	--
	RC <sub>80</sub>	11	7	1	77	<17,5	1	--

BRAPP: pasto bandera, *Brachiaria platyphilla*

CYPSS: juncia, incluyendo juncia de agua (*Cyperus difformis*), chufa (*Cyperus esculentus*), juncia de los arrozales (*Cyperus iria*)

ECHSS: incluyendo cerreig, (*Echinochloa crus-galli*), arrozillo silvestre, (*Echinochloa colonum*)

LEFSS: leptochloa, incluido cola china (*Leptochloa chinensis*), cola verde (*Leptochloa dubia*)

SCPJU: espadaña japonesa, *Schoenoplectus juncooides*

SEBEX: cáñamo colorado, *Sesbania exaltata*

ORYSS: *Oryza sativa*

g ia/ha: gramo de ingrediente activo por hectárea

n/t: no sometido a ensayo

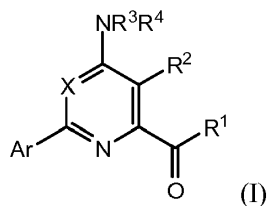
RC<sub>20</sub>: Reducción del crecimiento del 20% del crecimiento de la planta

RC<sub>50</sub>: Reducción del crecimiento del 50% del crecimiento de la planta

RC<sub>80</sub>: Reducción del crecimiento del 80% del crecimiento de la planta

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

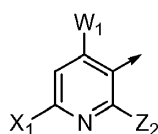
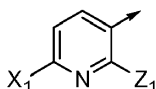
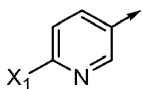
5 X es N o CY, en donde Y es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tio;

R<sup>1</sup> es OR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>;

10 R<sup>2</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, haloalquil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> amino, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, ciano o un grupo de fórmula -CR<sup>17</sup>=CR<sup>18</sup>-SiR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno, F o Cl; R<sup>18</sup> es hidrógeno, F, Cl, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenilo sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, u OH;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, trialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililo, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fosfonilo, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en conjunto representan =CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, o, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros;

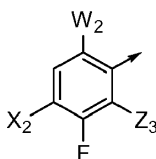
Ar se selecciona del grupo que consiste en Ar1, Ar2, Ar3, Ar4 y Ar5,



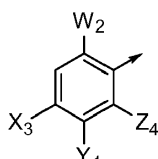
Ar1

Ar2

Ar3



Ar4



Ar5

25 en donde

W<sub>1</sub> es F;

W<sub>2</sub> es hidrógeno o F;

X<sub>1</sub> es hidrógeno, F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, halociclopropilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30 X<sub>2</sub> es hidrógeno, F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, halociclopropilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, o NO<sub>2</sub>;

X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, halociclopropilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, o NO<sub>2</sub>;

5 Y<sub>1</sub> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, o NO<sub>2</sub>;

Z<sub>1</sub> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

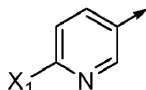
10 Z<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

Z<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

Z<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio; y

15 en donde cuando Ar es:

a)

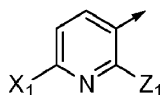


en ese caso X es N, CH, CF, CCl o CCH<sub>3</sub>;

con la condición de que:

- 20
- i) X<sub>1</sub> no es hidrógeno, F, Cl u OCH<sub>3</sub> cuando R<sub>2</sub> es Cl o vinilo y X es N;
  - ii) X<sub>1</sub> no es hidrógeno, Cl u OCH<sub>3</sub> cuando R<sub>2</sub> es Cl y X es CH;
  - iii) X<sub>1</sub> no es Cl cuando R<sub>2</sub> es Cl y X es CF; y
  - iv) X<sub>1</sub> no es CF<sub>3</sub>, ciclopropilo u OCH<sub>3</sub> cuando R<sub>2</sub> es OCH<sub>3</sub> y X es CF;

b)

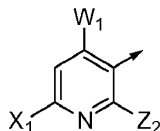


25

en ese caso X es N, CH o CF;

con la condición de que X<sub>1</sub> no es hidrógeno, CH<sub>3</sub>, u OCH<sub>3</sub> cuando R<sub>2</sub> es Cl y X es N;

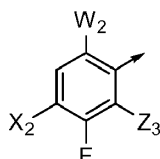
c)



30

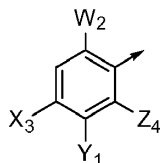
en ese caso X es N, CH o CF;

d)



en ese caso X es N, CH o CF; y

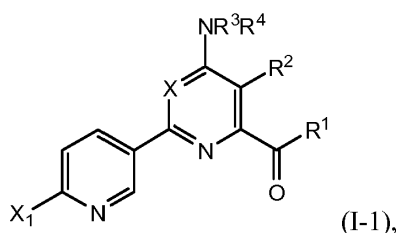
e)



en ese caso X es N, CH o CF;

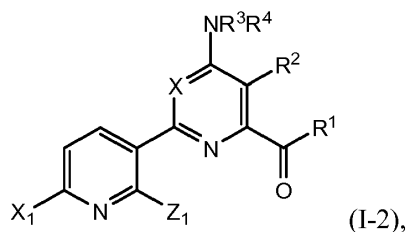
o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es N.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es CY.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R<sup>2</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, haloalquil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> amino, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, o ciano.
- 10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-1):



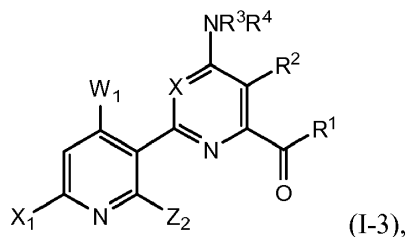
- 15 en donde X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-2):



en donde X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

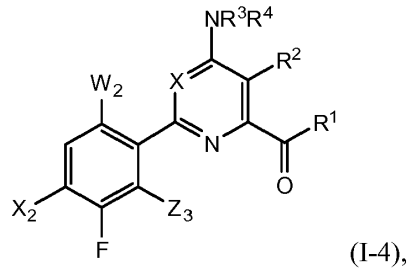
- 20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-3):



en donde X<sub>1</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

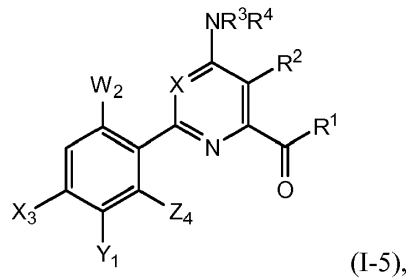
- 25 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-4):





en donde X<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-5):



5

en donde X<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6-10, en donde:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>

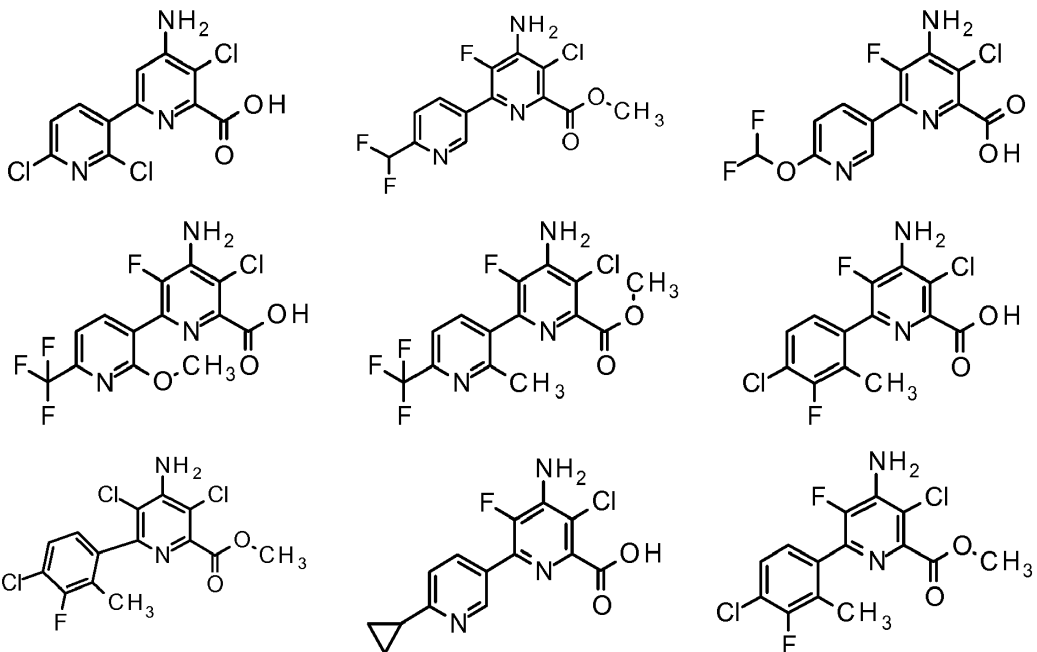
10

R<sup>2</sup> es halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio;

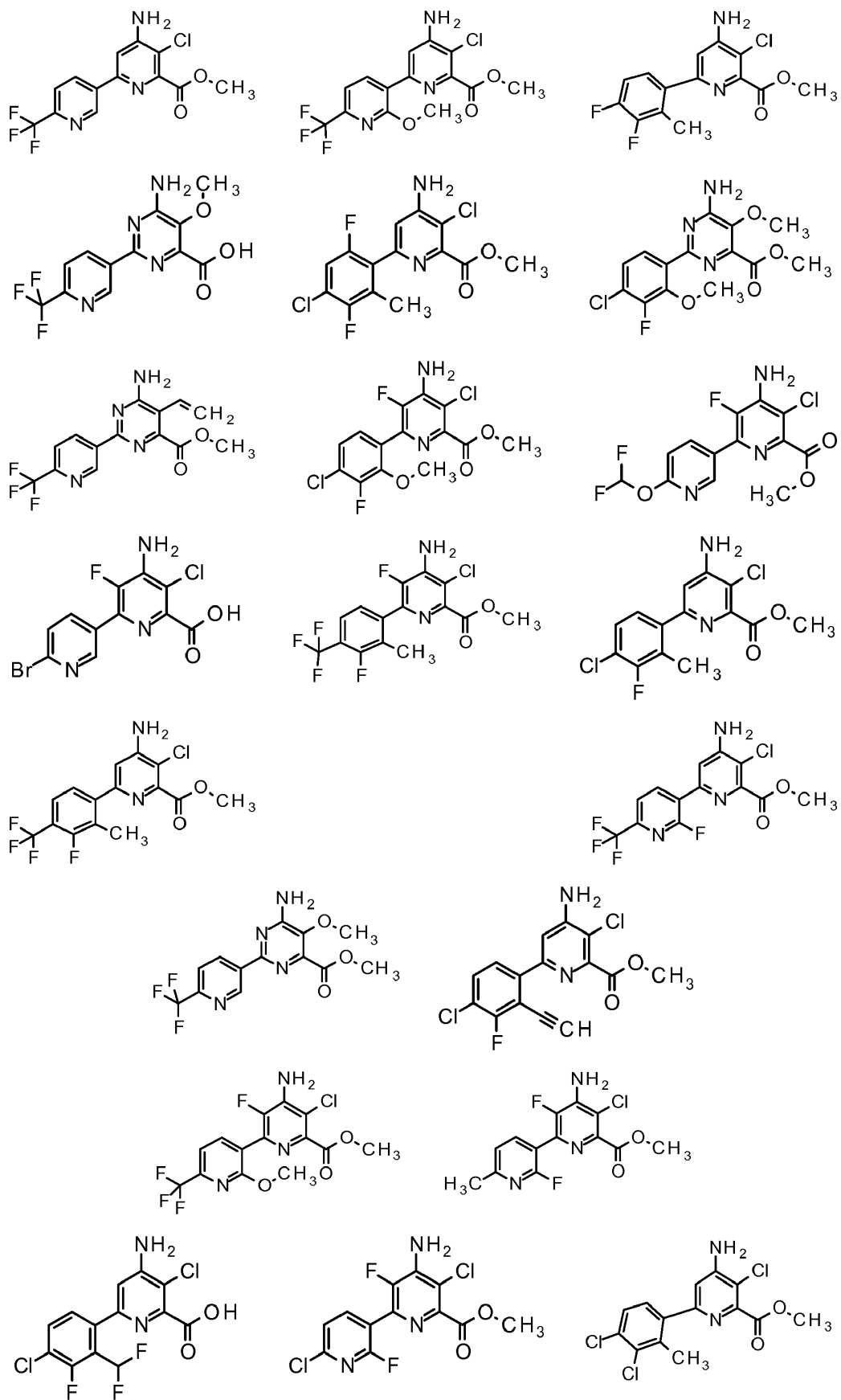
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; y

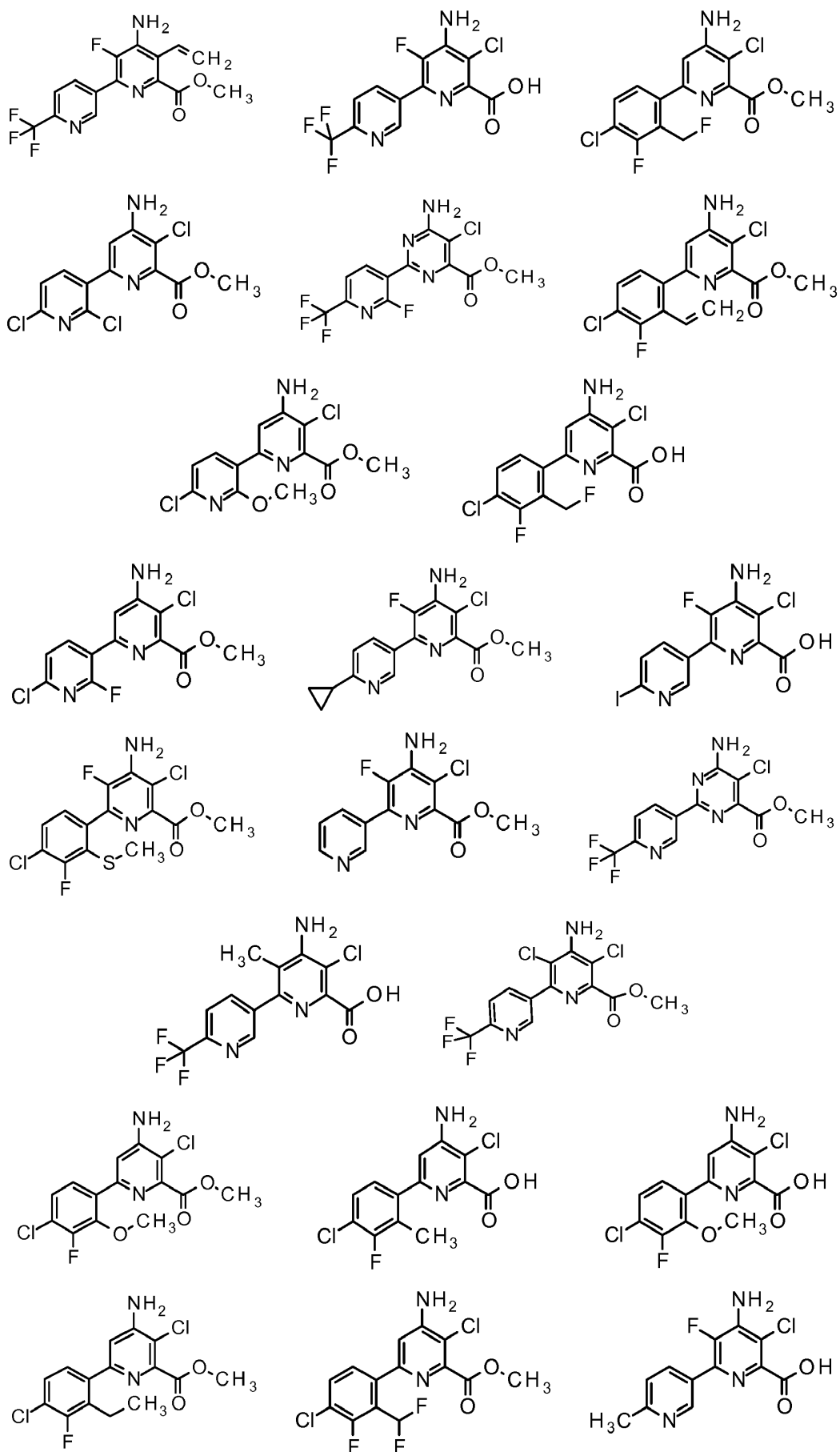
X es N, CH o CF.

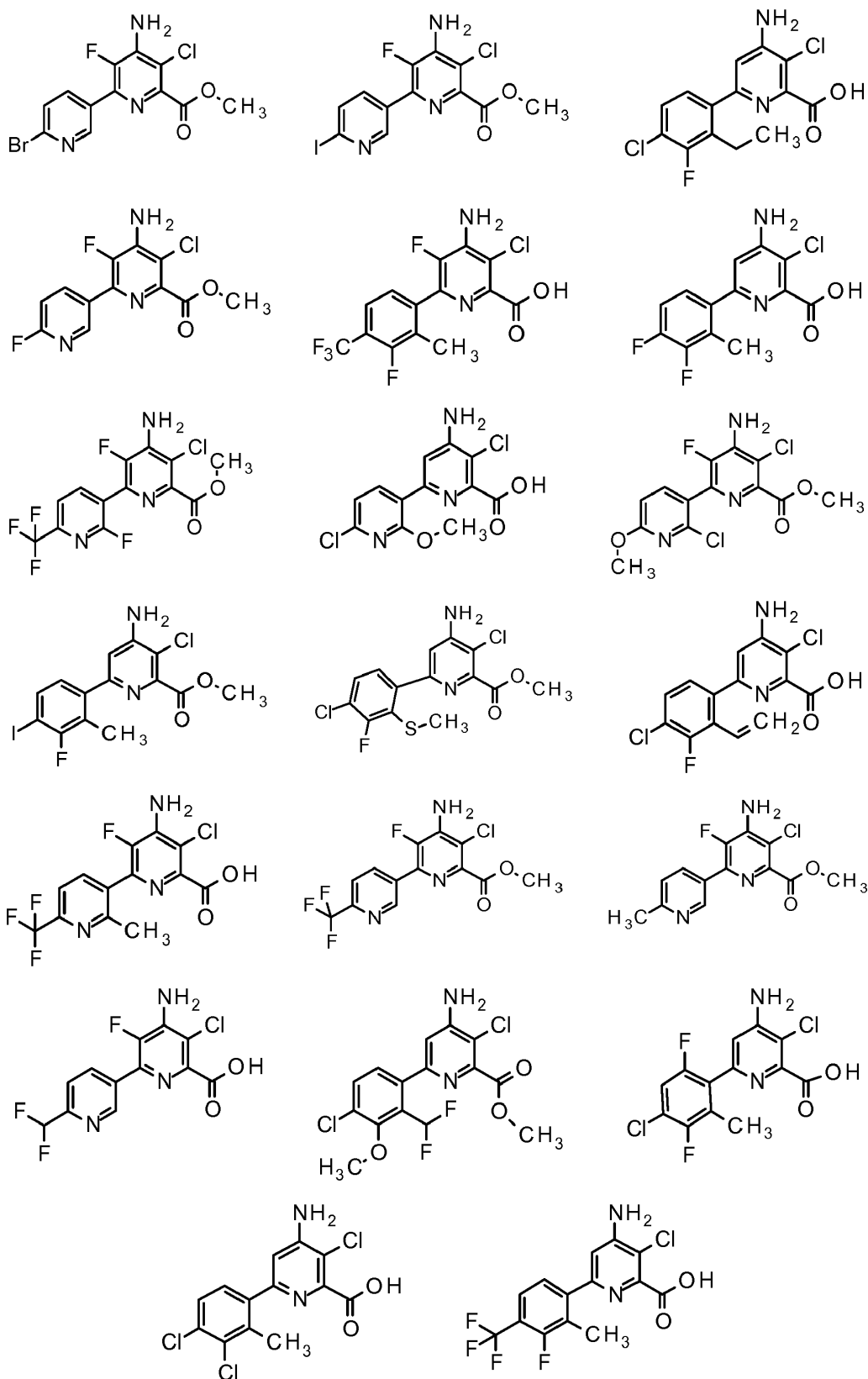
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

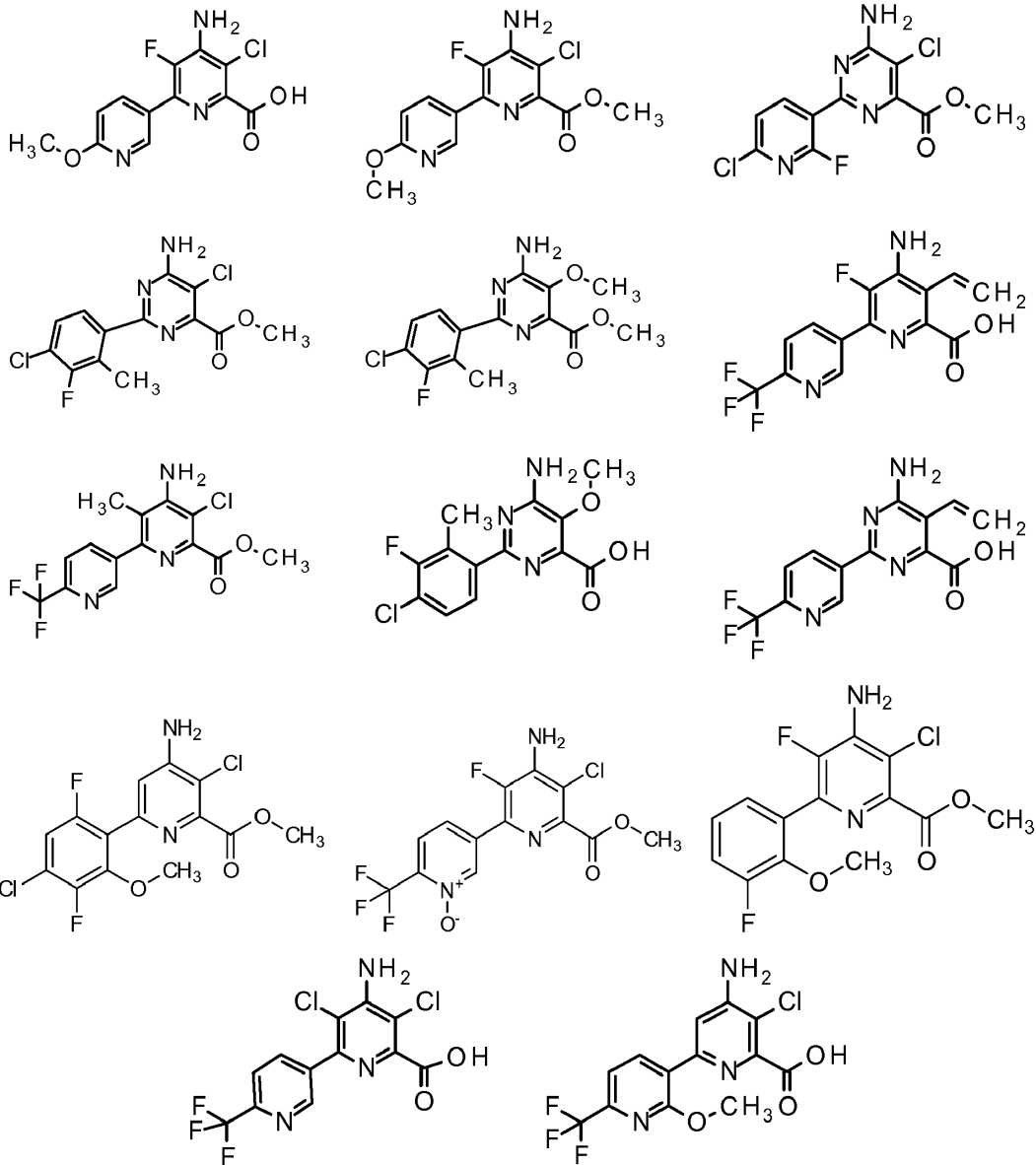


15









5

o un N-óxido o una sal aceptable desde el punto de vista agrícola de este.

13. Una composición herbicida que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un coadyuvante o portador aceptable desde el punto de vista agrícola, que comprende preferiblemente al menos un compuesto herbicida adicional y/o un protector.

10 14. Un método para reprimir la vegetación no deseable que comprende aplicar el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o la composición de la reivindicación 13.