

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 438**

51 Int. Cl.:

<b>A01N 43/40</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/65</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/73</b>	(2006.01)
<b>C07F 7/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/79</b>	(2006.01)
<b>A01N 55/00</b>	(2006.01)
<b>A01P 13/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2012 PCT/US2012/044970**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13003740**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012 E 12804735 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2725903**

54 Título: **3-alcoxi, tioalquilo y amino-4-amino-6-(sustituido)picolinatos y su uso como herbicidas**

30 Prioridad:

**30.06.2011 US 201161502888 P**

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

**23.11.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EPP, JEFFREY, B.;  
LOWE, CHRISTIAN, T.;  
RENGA, JAMES, M.;  
SCHMITZER, PAUL, R.;  
ECKELBARGER, JOSEPH, D.;  
GUENTHENSBERGER, KATHERINE, A.;  
SIDDALL, THOMAS, L.;  
YERKES, CARLA, N.;  
FISCHER, LINDSEY, GAYLE;  
GIAMPIETRO, NATALIE, CHRISTINE;  
KISTER, JEREMY y  
ROTH, JOSHUA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 795 438 T3

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

## DESCRIPCIÓN

3-alcoxi, tioalquilo y amino-4-amino-6-(sustituido)picolinatos y su uso como herbicidas

## Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense con n.º de serie 61/502.888, presentada el 30 de junio de 2011.

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a determinados 3-alcoxi, tioalquilo y amino-4-amino-6-(sustituido)picolinatos y sus derivados y al uso de estos compuestos como herbicidas.

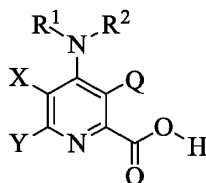
## Antecedentes de la invención

10 En la técnica, se han descrito varios ácidos picolínicos y sus propiedades pesticidas. La publicación de solicitud de patente estadounidense 2005/0176767 describe 3-sustituida-4-amino-6-sustituida picolinamidas como inhibidores de la integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La patente estadounidense 6.297.197 B2 describe ácidos  
 15 3-sustituido-4-amino-6-(sustituido)picolínicos y sus derivados y su uso como herbicidas. Los documentos JP 2007204458 A y WO 2007020936 A1 describen compuestos que tienen usos como agentes antimicóticos o antifúngicos. Las patentes estadounidenses 6.784.137 B2 y 7.314.849 B2 describen un género de ácidos 6-aril-4-aminopicolínicos y sus derivados y su uso como herbicidas. Las patentes estadounidenses 7.300.907 B2 y 7.642.220 B2 describen un género de ácidos 2-aril-6-amino-5-alcoxi-4-pirimidincarboxílicos y sus derivados y su uso como herbicidas. Actualmente, se ha descubierto que los 3-alcoxi, tioalquilo y amino-4-amino-6-(sustituido)picolinatos presentan una selectividad y una actividad herbicida similares.

## 20 Compendio de la invención

Determinados 3-alcoxi, tioalquilo y ácidos amino-4-amino-6-(sustituido)picolínicos y sus derivados son herbicidas con un espectro amplio de control de maleza contra una diversidad de malezas, incluyendo gramíneas, hojas anchas y juncias.

En la presente memoria, se proporcionan compuestos de Fórmula A:



A

25

en donde

Q representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, SR<sup>3</sup> o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

X representa H o halógeno;

Y representa Ar;

30 Ar representa un grupo fenilo o una piridina sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 35 haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CR<sup>4</sup>NOR<sup>3</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -NCR<sup>4</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

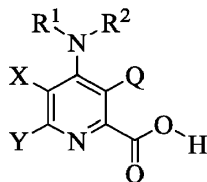
40 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

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

y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico, es decir, con respecto al

grupo ácido carboxílico de Fórmula A, una sal, un éster, una hidrazida de acilo, un imidato, un tioimidato, una amidina, una amida, un ortoéster, un cianuro de acilo, un haluro de acilo, un tioéster, un tionoéster, un ditioléster o un nitrilo agrícolamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A es un compuesto de Fórmula I:



I

5

en donde

Q representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X representa H o halógeno;

Y representa Ar;

10 Ar representa un grupo fenilo o una piridina sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinito C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfinito C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trialquilsililo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CR<sup>4</sup>NOR<sup>3</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -NCR<sup>4</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

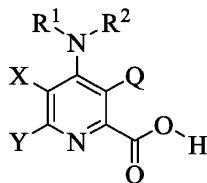
R<sup>4</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico, como se ha definido anteriormente.

25 Los compuestos preferidos de Fórmula A y Fórmula I incluyen independientemente aquellos en los que Q representa metoxi, X representa H o F, Y representa Ar, Ar representa fenilo *para*-sustituido con o sin otros sustituyentes y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan H.

30 La invención incluye composiciones herbicidas que comprenden una cantidad herbicidamente eficaz de un compuesto de Fórmula A y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico en mezcla con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable. La invención también incluye un método de uso de los compuestos y las composiciones de la presente invención para eliminar o controlar la vegetación no deseable mediante la aplicación de una cantidad herbicida del compuesto a la vegetación o al *locus* de la vegetación, así como al suelo o al agua antes de la emergencia de la vegetación.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A es un compuesto de Fórmula I\*:



I\*

35 en donde

Q representa SR<sup>3</sup> o NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

X representa H o halógeno;

Y representa Ar;

Ar representa un grupo fenilo o una piridina sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsililo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CR<sup>4</sup>NOR<sup>3</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -NCR<sup>4</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

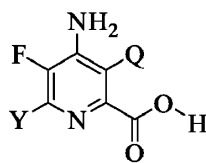
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

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

15 derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico, como se ha definido anteriormente.

La invención también incluye compuestos de Fórmula II



II

en donde

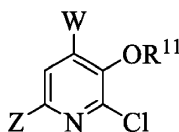
20 Q representa H o I; e

Y representa un grupo fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

y ésteres C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico,

con la condición de que el compuesto no sea metil 4-amino-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinato.

25 La invención también incluye compuestos de Fórmula IV



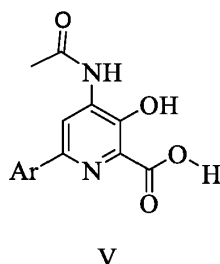
IV

en donde

W representa Br o NH<sub>2</sub>;

30 Z representa Br o un grupo fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>11</sup> representa H o -CHF<sub>2</sub>.

La invención también incluye compuestos de Fórmula V

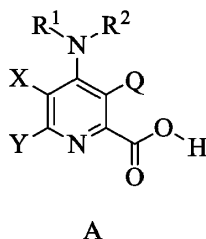


en donde

- 5 Ar representa un grupo fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y ésteres C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico.

### Descripción detallada de la invención

En la presente memoria, se proporcionan compuestos de Fórmula A:



10 en donde

Q representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, SR<sup>3</sup> o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

X representa H o halógeno;

Y representa Ar;

- 15 Ar representa un grupo fenilo o una piridina sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsililo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CR<sup>4</sup>NOR<sup>3</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -NCR<sup>4</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

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

y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico, como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, Q es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En algunas realizaciones, Q es metoxi.

- 30 En algunas realizaciones, Q es NH<sub>2</sub>.

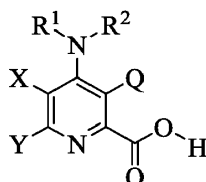
En algunas realizaciones, X es H o F.

En determinadas realizaciones, Ar representa fenilo *para*-sustituido con o sin otros sustituyentes. En realizaciones particulares, el fenilo *para*-sustituido no tiene ningún otro sustituyente. En realizaciones particulares, el fenilo *para*-

sustituido tiene otro sustituyente. En realizaciones particulares, el fenilo *para*-sustituido tiene otros dos sustituyentes. En realizaciones particulares, el fenilo *para*-sustituido tiene otros tres sustituyentes. En realizaciones particulares, el fenilo *para*-sustituido tiene otros cuatro sustituyentes. En determinadas realizaciones, el/los otro/s sustituyente/s es/son halógeno o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

- 5 En algunas realizaciones, Q representa metoxi, X representa H o F, Y representa Ar, Ar representa fenilo *para*-sustituido con o sin otros sustituyentes y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A es un compuesto de Fórmula I:



I

en donde

- 10 Q representa alcoxi C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

X representa H o halógeno;

Y representa Ar;

- 15 Ar representa un grupo fenilo o una piridina sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-4</sub>, alquiniloxi C<sub>2-4</sub>, alqueniltio C<sub>2-4</sub>, alquiniltio C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquenilo C<sub>2-6</sub>, haloalquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsililo C<sub>3-6</sub>, haloalqueniloxi C<sub>2-4</sub>, haloalquiniloxi C<sub>2-4</sub>, haloalqueniltio C<sub>2-4</sub>, haloalquiniltio C<sub>2-4</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CR<sup>4</sup>NOR<sup>3</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -NCR<sup>4</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

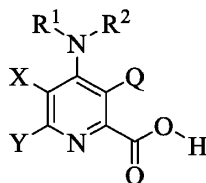
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

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

- 25 y derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico, como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A es un compuesto de Fórmula I\*:



I\*

en donde

- 30 Q representa SR<sup>3</sup> o NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

X representa H o halógeno;

Y representa Ar;

- 35 Ar representa un grupo fenilo o una piridina sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsililo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CR<sup>4</sup>NOR<sup>3</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -NCR<sup>4</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

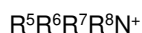
R<sup>4</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

10 derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico, como se ha definido anteriormente.

15 En determinadas realizaciones, estos compuestos se caracterizan por poseer un grupo ácido carboxílico o un derivado del mismo en la posición 2; un grupo alcoxi, haloalcoxi, tioalquilo, amino o aminoalquilo en la posición 3; un grupo amino o amino sustituido en la posición 4; y un sustituyente, preferiblemente, un grupo fenilo o piridilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido, en la posición 6 del anillo de piridina. Generalmente, se prefieren los compuestos en los que el metoxi está en la posición 3 del anillo de piridina. Los grupos arilo sustituidos preferidos incluyen fenilo *para*-sustituido con o sin otros sustituyentes.

20 Sin quedar limitados a ninguna teoría, se cree que los ácidos carboxílicos de Fórmula A son los compuestos que realmente eliminan o controlan la vegetación no deseable y se prefieren típicamente. Los análogos de estos compuestos en los que se deriva el grupo ácido del ácido picolínico para formar un sustituyente relacionado que se pueda transformar dentro de las plantas o el entorno en un grupo ácido poseen esencialmente el mismo efecto herbicida y están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, un "derivado agrícolamente aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad de ácido carboxílico en la posición 2, se define como cualquier sal, éster, hidrazida de acilo, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, cianuro de acilo, haluro de acilo, tioéster, tionóéster, ditioéster, nitrilo o cualquier otro derivado de ácido bien conocido en la técnica que (a) no afecta sustancialmente a la actividad herbicida del principio activo, p. ej., un 3-alcoxi, un tioalquilo y un ácido amino-4-amino-6-(sustituido)picolínico descritos en la presente memoria y (b) está o se puede hidrolizar, oxidar o metabolizar en las plantas o el suelo hacia el ácido picolínico de Fórmula A que, dependiendo del pH, está en forma disociada o no disociada. Los derivados agrícolamente aceptables preferidos del ácido carboxílico son sales, ésteres y amidas agrícolamente aceptables. En algunas realizaciones, el derivado agrícolamente aceptable es un éster de alquilo C<sub>1-8</sub> o éster de arilalquilo C<sub>6-12</sub>, p. ej., éster de bencilo.

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



35 en donde R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, cada uno, representa independientemente 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 grupos hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo, siempre que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> sean estéricamente compatibles. Adicionalmente, dos cualesquiera de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en conjunto, pueden representar un resto difuncional alifático que contenga de uno a doce átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o azufre. Las sales de los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante el tratamiento del compuesto con un hidróxido de metal, tal como hidróxido de sodio, con una amina, tal como amoniaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxiethylamina, morfolina, ciclohexilamina o bencilamina, o con un hidróxido de tetraalquilamonio, tal como hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de colina. Las sales de amina son, a menudo, las formas preferidas de los compuestos descritos en la presente memoria porque estas son solubles en agua y se prestan ellas mismas a la preparación de las composiciones herbicidas de base acuosa deseables.

50 Los ésteres adecuados incluyen aquellos derivados de alcoholes alquílicos sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o arilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, tales como alcohol metílico, alcohol isopropílico, 1-butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alcohol alílico, alcohol propargílico, ciclohexanol, o alcoholes bencílicos no sustituidos o sustituidos. Los alcoholes bencílicos se pueden sustituir con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los ésteres se pueden preparar mediante el acoplamiento de los ácidos picolínicos con el alcohol usando cualquier cantidad de agentes de activación adecuados, tales como aquellos usados para los acoplamientos peptídicos, tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o carbonil diimidazol (CDI); mediante la reacción de los ácidos picolínicos con agentes de alquilación, tales como haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo, en presencia de una base, tal como trietilamina o carbonato de litio; mediante la reacción del cloruro de ácido correspondiente de un ácido picolínico de Fórmula A con un alcohol adecuado; mediante la reacción del ácido picolínico correspondiente de Fórmula A con un alcohol adecuado, en presencia de un catalizador ácido, o mediante transesterificación.

Las amidas adecuadas incluyen aquellas derivadas de amoniaco o de aminas monosustituidas o disustituidas con 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>, tales como, pero sin limitación, dimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxiethylamina, ciclohexilamina, bencilamina, o aminas cíclicas o aromáticas con o sin heteroátomos adicionales, tales como, pero sin limitación, aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, tetrazol o morfolina, no sustituidas o sustituidas. Las amidas se pueden preparar mediante la reacción del correspondiente cloruro de ácido picolínico, anhídrido mixto o éster carboxílico de Fórmula A con amoniaco o una amina adecuada.

El término "alquilo", la expresión "alquilo sustituido con arilo", el término "alqueno" y el término "alquino", así como términos derivados, tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo", como se emplea en esta memoria, incluyen, dentro de su alcance, restos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos, no sustituidos o sustituidos. Los términos "alqueno" y "alquino" están destinados a incluir uno o más enlaces insaturados.

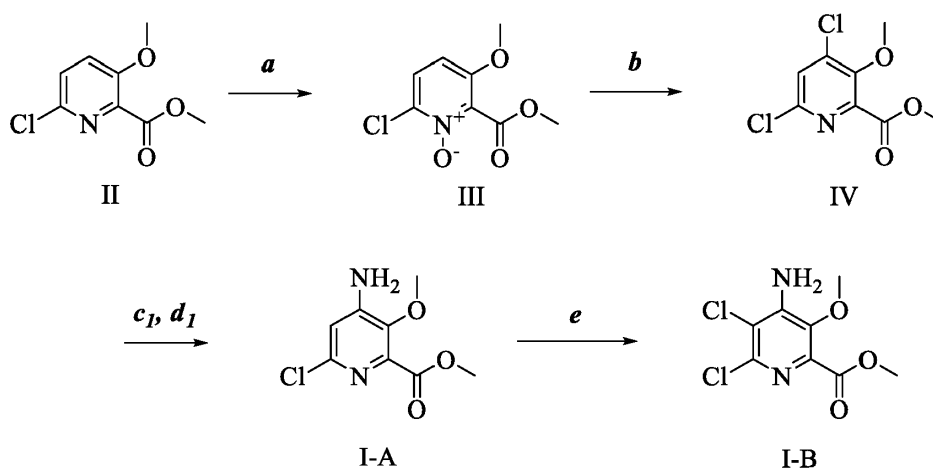
El término "arilo", así como términos derivados, tales como "ariloxi", se refiere a un grupo fenilo o un grupo piridina sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquenoiltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinoiltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsililo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenoiltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquinoiltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CR<sup>4</sup>NOR<sup>3</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -NCR<sup>4</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

A menos que se limite específicamente de otro modo, el término "halógeno", que incluye términos derivados, tales como "halo", se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" se refieren a grupos alquilo y alcoxi sustituidos con 1 a la cantidad máxima posible de átomos de halógeno.

Los compuestos de Fórmula A, p. ej., I e I\*, se pueden preparar usando procedimientos químicos bien conocidos. Los materiales de partida requeridos están disponibles en el mercado o se sintetizan fácilmente utilizando procedimientos convencionales.

Los 3-alcoxi-4-amino-6-(sustituido)picolinatos de Fórmula A, p. ej., I e I\*, se pueden preparar de varias maneras. El 3-metoxi-6-cloropicolinato de Fórmula II se puede oxidar hacia el correspondiente *N*-óxido de piridina de Fórmula III, como en la Etapa *a* del Esquema I, usando complejo de urea-peróxido de hidrógeno y anhídrido trifluoroacético en un disolvente no reactivo, tal como diclorometano, a una temperatura de 0 a 20 °C. La cloración del *N*-óxido de piridina de Fórmula III se puede lograr usando oxiclorigo de fósforo a entre 70 y 100 °C, como en la Etapa *b* del Esquema I, para proporcionar una mezcla de 1:1 de los 5,6- y 4,6-dicloro-3-metoxipicolinatos, que, después de la cromatografía, produce el 4,6-dicloropicolinato de Fórmula IV. En la Etapa *c*, el grupo 4-cloro se puede desplazar con azida de sodio en un disolvente aprótico polar, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), a 50 °C. El compuesto de 4-azidopicolinato resultante se puede reducir con borohidruro de sodio en un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico, para dar el 4-aminopicolinato de Fórmula I-A, como en la Etapa *d*. La cloración adicional del 4-aminopicolinato de Fórmula I-A se puede lograr con cloruro de sulfuro en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, como en la Etapa *e* del Esquema I, para proporcionar el 5,6-dicloropicolinato de Fórmula I-B. Los compuestos de Fórmula I-A, I-B, I-F, I-G e I-I, como se muestran en los siguientes Esquemas, no son según la Fórmula A reivindicada, en donde Y es Ar.

Esquema I

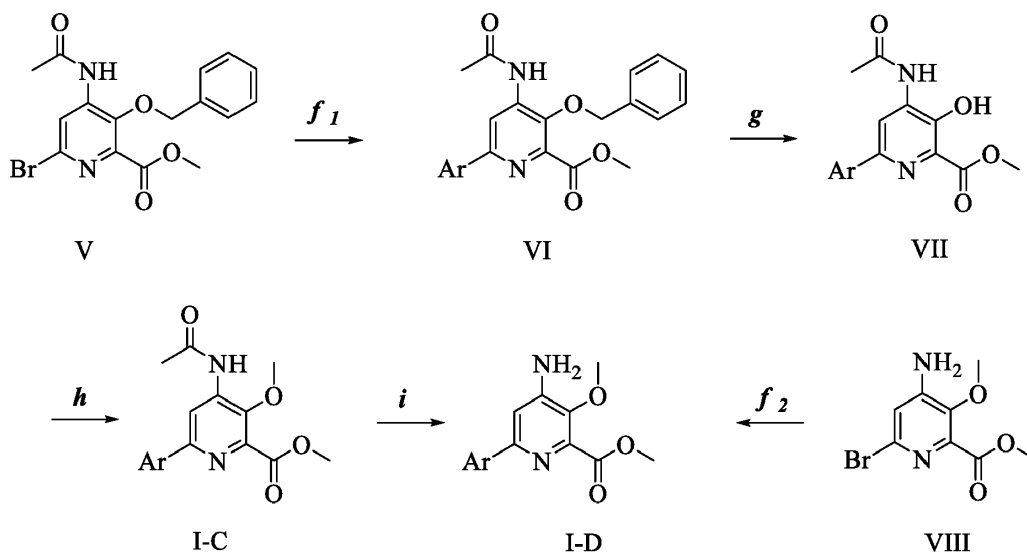




En la Etapa *f*<sub>1</sub> del Esquema II, el 6-bromopicolinato de Fórmula V (sintetizado mediante los procedimientos hallados en el documento WO 2005042524 de Kong, L. C. C. y col., (2005)) se puede convertir en el 6-arilpicolinato de Fórmula VI, en donde Ar es como se ha definido anteriormente, mediante el acoplamiento de Suzuki con un éster o ácido borónico, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), fluoruro de cesio y una mezcla de disolvente prótico polar, tal como 1,2-dimetoxietano-agua, a 100 °C en un reactor de microondas. El grupo bencilo se puede retirar del compuesto de Fórmula VI mediante hidrogenólisis con gas de hidrógeno, en presencia de un catalizador, tal como hidróxido de paladio sobre carbono, en un disolvente prótico polar, tal como alcohol etílico, para proporcionar el 3-hidroxipicolinato de Fórmula VII, en donde Ar es como se ha definido anteriormente, como en la Etapa *g* del Esquema II. En la Etapa *h*, el grupo 3-hidroxi se puede transformar mediante reacción con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico, para proporcionar el 3-metoxipicolinato de Fórmula I-C, en donde Ar es como se ha definido anteriormente. La retirada del grupo protector 4-acetilo del compuesto de Fórmula I-C se puede lograr mediante la reacción con cloruro de acetilo en un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico, para producir el 4-aminopicolinato de Fórmula I-D, en donde Ar es como se ha definido anteriormente. El 4-aminopicolinato de Fórmula I-D también se puede preparar a partir del 6-bromopicolinato, que se puede sintetizar como en la patente estadounidense 6.297.197 B1 de Fields, S. C. y col., 2 de octubre de 2001. En la Etapa *f*<sub>2</sub> del Esquema II, el acoplamiento de Suzuki del 6-bromopicolinato de Fórmula VIII con un éster o ácido borónico, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), fluoruro de cesio y una mezcla de disolvente prótico polar, tal como 1,2-dimetoxietano-agua, a 110 °C en un horno de microondas, proporciona el 4-aminopicolinato de Fórmula I-D, en donde Ar es como se ha definido anteriormente.

20

## Esquema II



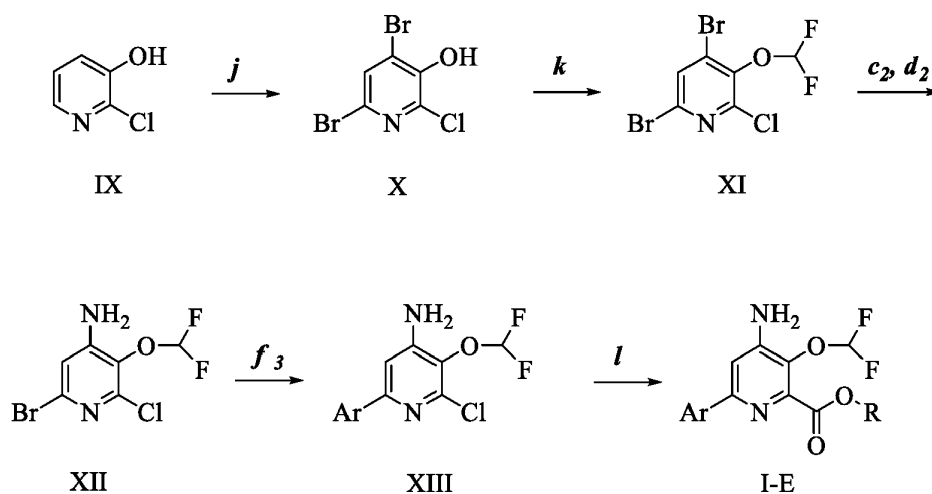
25

En la Etapa *j* del Esquema III, el 2-cloropiridin-3-ol de Fórmula IX se puede bromar con un reactivo de bromación, tal como *N*-bromosuccinimida, en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, para proporcionar el 4,6-dibromopiridin-3-ol de Fórmula X. El 4,6-dibromopiridin-3-ol de Fórmula X se puede transformar en la 3-difluorometoxi-4,6-dibromopiridina de Fórmula XI mediante la reacción con 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanona en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, a 100 °C en un reactor de microondas, como en la Etapa *k*. En las Etapas *c*<sub>2</sub> y *d*<sub>2</sub> del Esquema III, el grupo 4-bromo en el compuesto de Fórmula XI se puede desplazar con azida de sodio en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, a 65 °C. El compuesto de 4-azido resultante se puede reducir con borohidruro de sodio en un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico, para dar la 4-amino-6-bromopiridina de Fórmula XII. La 4-amino-6-bromopiridina de Fórmula XII se puede convertir en la 6-aril piridina de Fórmula XIII, en donde Ar es como se ha definido anteriormente, mediante el acoplamiento de Suzuki con un éster o ácido borónico, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), fluoruro de cesio y una mezcla de disolvente prótico polar, tal como 1,2-dimetoxietano-agua, a 110 °C en un reactor de microondas, como en la Etapa *f*<sub>3</sub> del Esquema III. En la Etapa *l*, la 6-aril piridina de Fórmula XIII se puede hacer reaccionar con monóxido de carbono en presencia de un catalizador, tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio(II), y trietilamina, en un disolvente prótico polar, tal como alcohol etílico, a 105 °C en un reactor de bomba para proporcionar el 6-arilpicolinato de Fórmula I-E, en donde Ar es como se ha definido anteriormente.

30

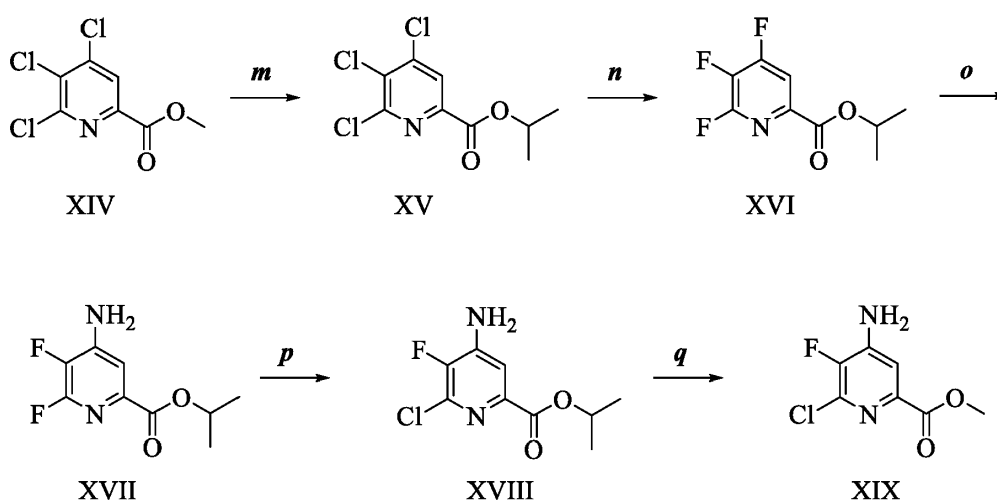
35

## Esquema III



En la Etapa *m* del Esquema IV, el 4,5,6-tricloropicolinato de Fórmula XIV se puede convertir en el correspondiente éster de isopropilo de Fórmula XV mediante reacción con alcohol isopropílico y ácido sulfúrico concentrado a temperatura de reflujo en condiciones de Dean-Stark. El éster de isopropilo de Fórmula XV se puede hacer reaccionar con una fuente de iones fluoruro, tal como fluoruro de cesio, en un disolvente aprótico polar, tal como sulfóxido de dimetilo, a 80 °C en condiciones de Dean-Stark para producir el isopropil 4,5,6-trifluoropicolinato de Fórmula XVI, como en la Etapa *n* del Esquema IV. En la Etapa *o*, el isopropil 4,5,6-trifluoropicolinato de Fórmula XVI se puede aminorar con una fuente de nitrógeno, tal como amoníaco, en un disolvente aprótico polar, tal como sulfóxido de dimetilo, para producir un 4-amino-5,6-difluoropicolinato de Fórmula XVII. El sustituyente de fluoro en la posición 6 del 4-amino-5,6-difluoropicolinato de Fórmula XVII se puede intercambiar con un sustituyente de cloro mediante el tratamiento con una fuente de cloruro, tal como cloruro de hidrógeno, en dioxano, en un reactor Parr a 100 °C para producir un 4-amino-5-fluoro-6-cloro-picolinato de Fórmula XVIII, como en la Etapa *p* en el Esquema IV. En la Etapa *q*, el 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula XVIII se transesterifica hacia el correspondiente éster de metilo de Fórmula XIX mediante la reacción con isopropóxido de titanio(IV) en alcohol metílico a temperatura de reflujo.

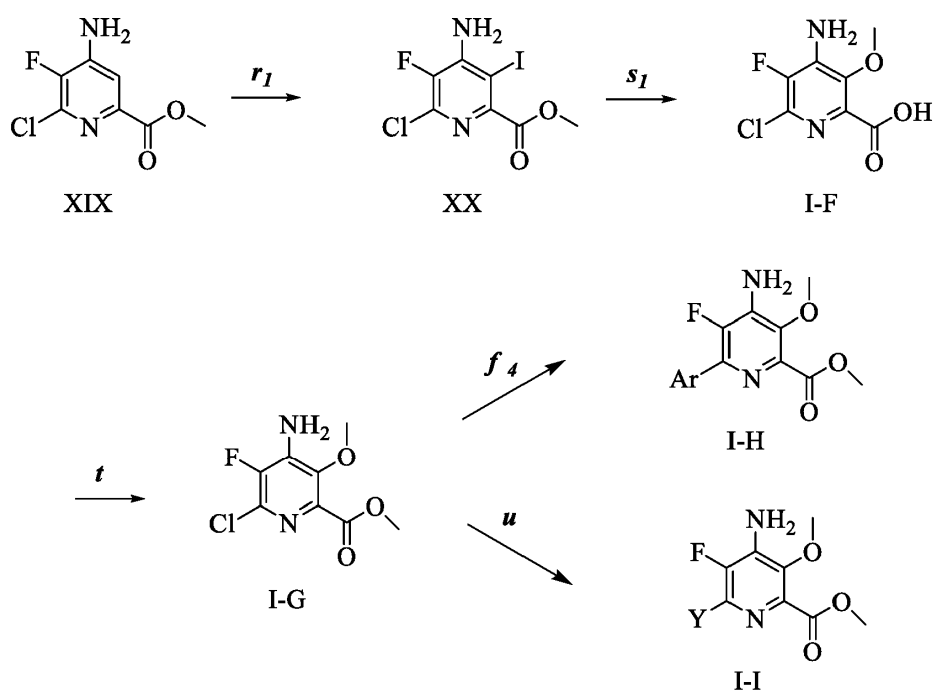
## Esquema IV



En la Etapa *r*<sub>1</sub> del Esquema V, el 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula XIX se puede transformar en el 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula XX mediante la reacción con reactivos de yodación, tales como ácido peryódico, y yodo en un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico, a temperatura de reflujo. El 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloro-picolinato de Fórmula XX se puede someter a tratamiento con carbonato de cesio y una cantidad catalítica de tanto yoduro de cobre(I) como 1,10-fenantrolina en presencia de un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico, a 65 °C para proporcionar un ácido 3-metoxi-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolínico de Fórmula I-F, como en la Etapa *s*<sub>1</sub> del Esquema V. El ácido picolínico resultante de Fórmula I-F se puede convertir en el 3-metoxi-

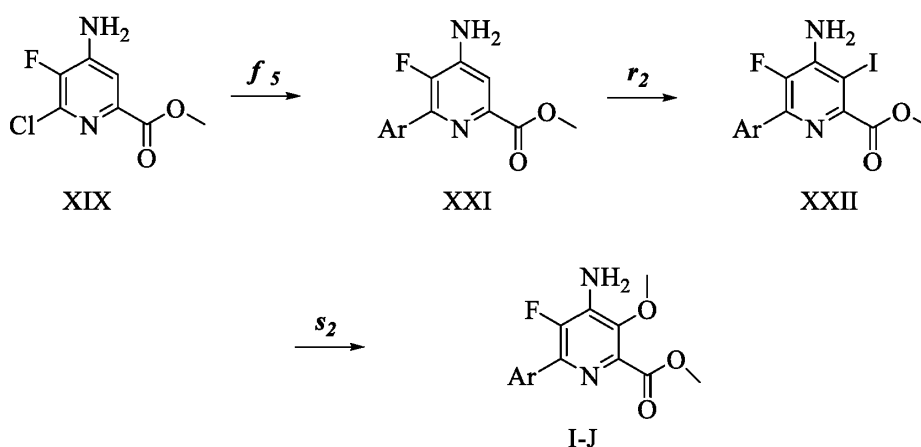
4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula I-G usando condiciones de esterificación convencionales, tales como mediante el tratamiento con cloruro de hidrógeno (gas) y alcohol metílico a 50 °C. En la Etapa *f*<sub>4</sub> del Esquema V, el acoplamiento de Suzuki del 3-metoxi-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula I-G con un éster o ácido borónico, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), fluoruro de potasio y una mezcla de disolvente prótico polar, tal como acetonitrilo-agua, a 110 °C en un horno microondas, proporciona el 6-arilpicolinato de Fórmula I-H, en donde Ar es como se ha definido anteriormente. En la Etapa *u* del Esquema V, el acoplamiento de Stille del 3-metoxi-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula I-G 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 1,2-dicloroetano a 120 °C en un reactor de microondas, proporciona un 6-(sustituido)picolinato de Fórmula I-I, en donde Y es alquilo, cicloalquilo, alquenido, haloalquenido y halocicloalquilo.

## Esquema V



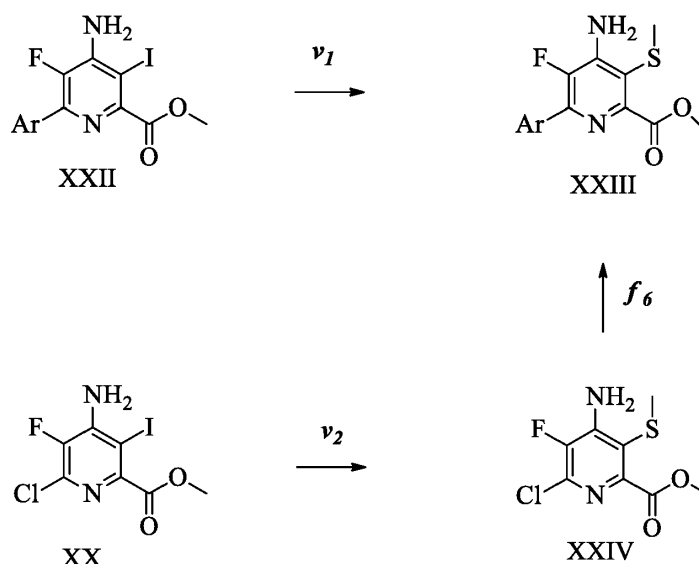
En la Etapa *f*<sub>5</sub> del Esquema VI, el acoplamiento de Suzuki del 3-metoxi-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula XIX, con un éster o ácido borónico, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), fluoruro de potasio y una mezcla de disolvente prótico polar, tal como acetonitrilo-agua, a 115 °C en un reactor de microondas, proporciona un 6-arilpicolinato de Fórmula XXI, en donde Ar es como se ha definido anteriormente. En la Etapa *r*<sub>2</sub> del Esquema VI, el 6-arilpicolinato de Fórmula XXI se puede transformar en el 3-yodo-6-arilpicolinato de Fórmula XXII mediante la reacción con reactivos de yodación, tales como ácido peryódico, y yodo en un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico, a temperatura de reflujo. El 3-yodo-6-arilpicolinato de Fórmula XXII se puede someter a tratamiento con carbonato de cesio y una cantidad catalítica de tanto yoduro de cobre(I) como 1,10-fenantrolina en presencia de un disolvente prótico polar, tal como alcohol metílico, a 70 °C para proporcionar un ácido 3-metoxi-6-arilpicolínico de Fórmula I-J, como en la Etapa *s*<sub>2</sub> del Esquema VI.

## Esquema VI



En la Etapa  $v_1$  del Esquema VII, un 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-arylpicolinato de Fórmula XXII se puede acoplar con tributilmetiltioestannano, usando un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), en un disolvente polar, tal como dimetilformamida, a 100 °C para proporcionar 3-metilthio-4-amino-5-fluoro-6-arylpicolinatos de Fórmula XXIII, en donde Ar es como se ha definido anteriormente. Como alternativa, en la Etapa  $v_2$  del Esquema VII, el 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de Fórmula XX se puede acoplar con tributilmetiltioestannano, usando un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), en un disolvente polar, tal como dimetilformamida, a 100 °C, para proporcionar el 3-metilthio-4-amino-5-fluoro-6-cloro picolinato de Fórmula XXIV. En la Etapa  $f_6$  del Esquema VII, los compuestos de Fórmula XXIV se pueden hacer reaccionar con un éster o ácido borónico, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), fluoruro de potasio y una mezcla de disolvente prótico polar, tal como acetonitrilo-agua, a 115 °C en un reactor de microondas para proporcionar compuestos de Fórmula XXIII.

## Esquema VII

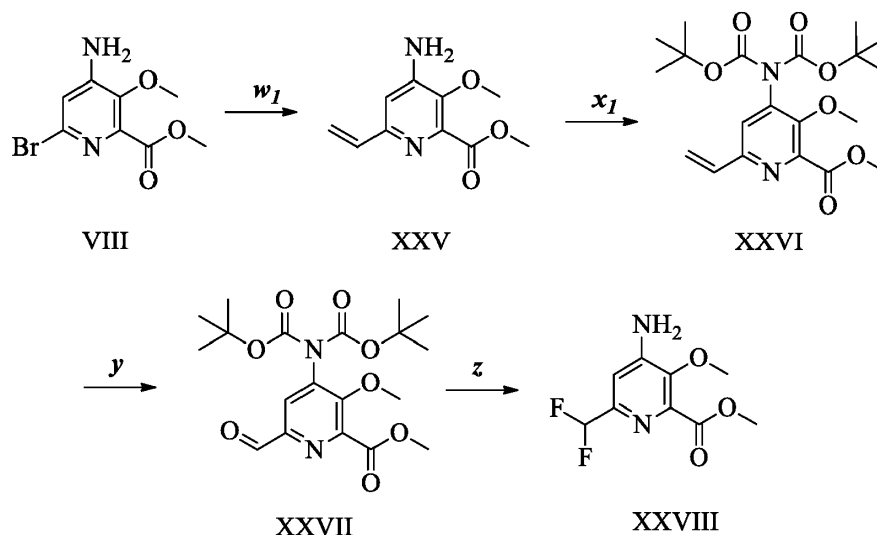


En la Etapa  $w_1$  del Esquema VIII, el metil 4-amino-6-bromo-3-metoxipicolinato conocido de Fórmula VIII (preparado como se describe en el documento WO 2001051468 de Fields, S. C. y col. ) se puede convertir en el 6-vinilpicolinato de Fórmula XXV mediante un acoplamiento de Stille usando viniltributilestaño y un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en un disolvente, como dicloroetano. En la Etapa  $x_1$ , el grupo amino se puede proteger como grupo bis(carbamato de *tert*-butilo) en el 6-vinilpicolinato de Fórmula XXVI en presencia de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente, como dicloroetano. En la Etapa  $y$ , el grupo vinilo se puede convertir en un grupo aldehído mediante ozonólisis en un disolvente, tal como diclorometano, y en presencia de un agente de reducción, como trifenilfosfina, para proporcionar el 6-formilpicolinato de Fórmula XXVII. En la Etapa

**z**, el 6-(difluorometil)picolinato de Fórmula XXVIII se puede preparar mediante una secuencia de reacción de dos etapas en un solo recipiente usando, en primer lugar, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (desoxoflúor) para convertir el grupo aldehído en el grupo difluorometilo en un disolvente, como diclorometano, seguida de la desprotección de los grupos carbamato usando ácido trifluoroacético.

5

## Esquema VIII



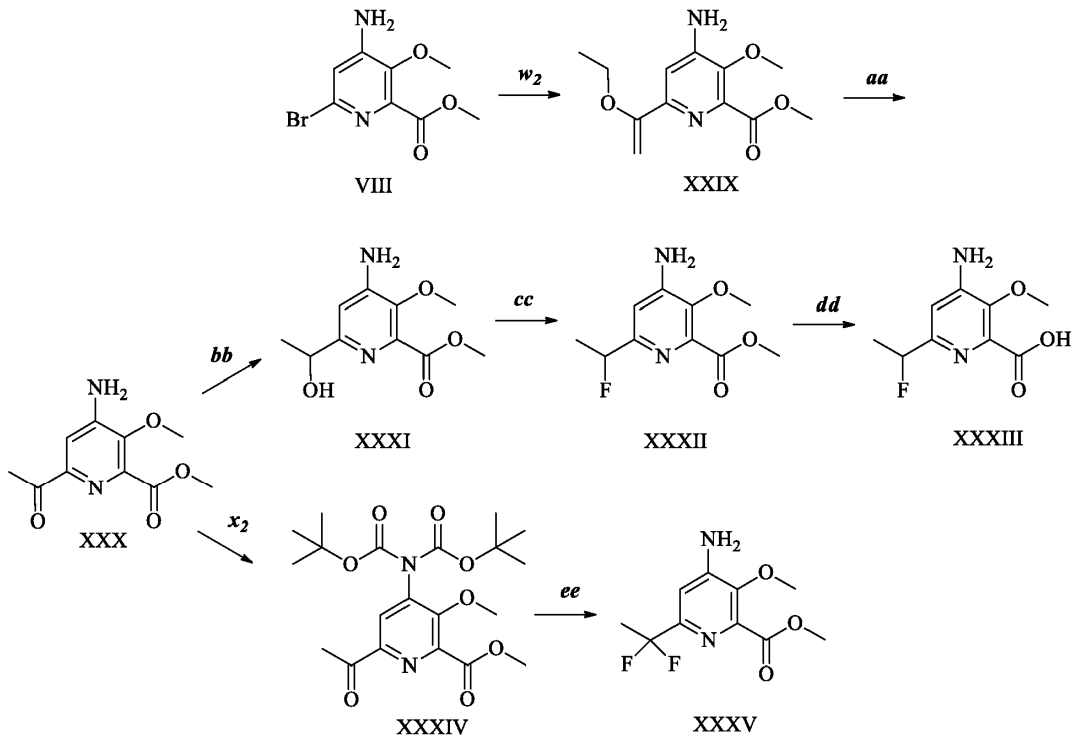
10

15

20

En la Etapa **w<sub>2</sub>** del Esquema IX, el metil 4-amino-6-bromo-3-metoxipicolinato de Fórmula VIII se puede convertir en el 6-(1-etoxivinil)picolinato de Fórmula XXIX mediante un acoplamiento de Stille usando (1-etoxivinil)tributylestaño y un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en un disolvente, como dicloroetano. En la Etapa **aa**, el 6-acetilpicolinato de Fórmula XXX se puede preparar mediante el tratamiento del 6-(1-etoxivinil)picolinato de Fórmula XXIX con una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico en un disolvente, como tetrahidrofurano. En la Etapa **bb**, el grupo cetona se puede reducir al grupo alcohol en el (1-hidroxiethyl)picolinato de Fórmula XXXI, mediante el uso de un agente de reducción, como borohidruro de sodio, en un disolvente, como metanol. En la Etapa **cc**, el grupo fluoro en el 6-(1-fluoroethyl)picolinato de Fórmula XXXII se puede introducir usando desoxoflúor en un disolvente, como diclorometano. El ácido 6-(1-fluoroethyl)picolínico de Fórmula XXXIII se puede obtener mediante la desesterificación del grupo éster de metilo, como en la Etapa **dd**, usando una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio en una mezcla de disolvente, como tetrahidrofurano y metanol. En la Etapa **x<sub>2</sub>**, el grupo amino se puede proteger como grupo bis(carbamato de *tert*-butilo) en el 6-acetilpicolinato de Fórmula XXXIV en presencia de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente, como dicloroetano. En la Etapa **ee**, el 6-(1,1-difluoroethyl)picolinato de Fórmula XXXV se puede preparar mediante una secuencia de reacción de dos etapas en un solo recipiente usando, en primer lugar, desoxoflúor para convertir el grupo metil cetona en el grupo difluoroethyl en un disolvente, como diclorometano, seguida de la desprotección de los grupos carbamato usando ácido trifluoroacético. El ácido se puede formar como en la Etapa **dd**.

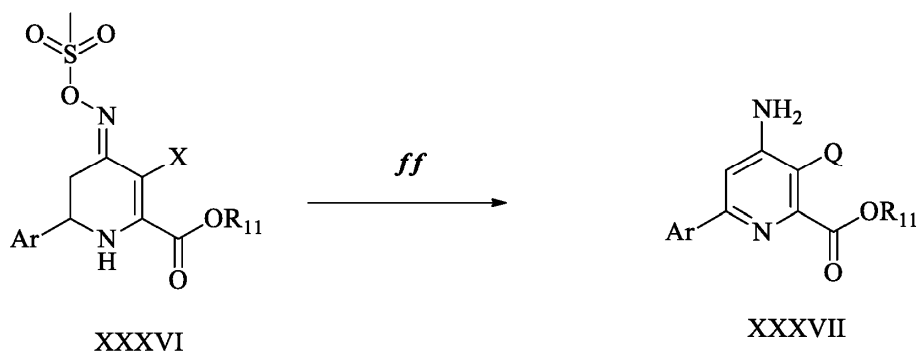
Esquema IX



5

En la Etapa **ff** del Esquema X, el compuesto de Fórmula XXXVI, donde Ar es como se ha definido anteriormente, X es cloro o bromo y  $R_{11}$  es un derivado de ácido (sintetizado como en las solicitudes de patentes estadounidenses 20100311981 y 20100311594 de Renga, J. M. y col.), se puede transformar mediante la reacción con un alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio puro o en un disolvente aprótico polar, tal como THF o DMSO, para proporcionar el compuesto de Fórmula XXXVII, en donde Ar y  $R_{11}$  son como se han definido anteriormente y Q es alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio.

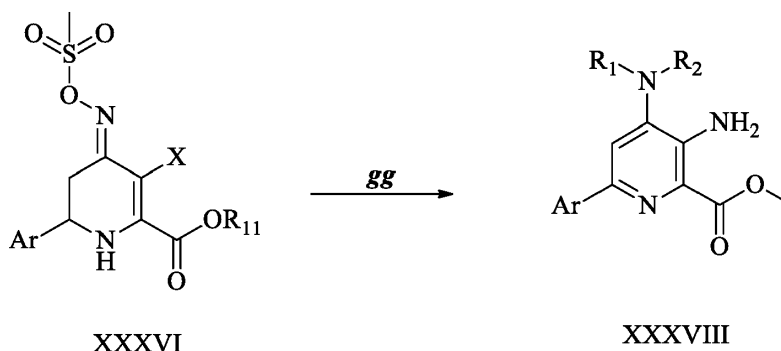
Esquema X



10

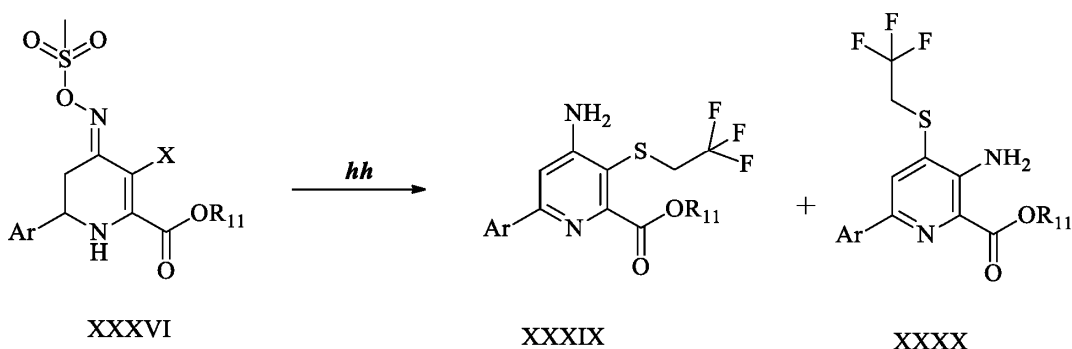
En la Etapa **gg** del Esquema XI, el compuesto de Fórmula XXXVI se puede convertir en un compuesto de Fórmula XXXVIII usando reactivos, tales como metilamina o dimetilamina, dependiendo del nivel de sustitución deseado.

## Esquema XI



5 En la Etapa *hh* del Esquema XII, los compuestos de Fórmula XXXVI se pueden convertir en una mezcla de regioisómeros de picolinato de Fórmula XXXIX y XXXX (4:1 de XXXIX/XXXX) mediante la adición de 2,2,2-trifluoroetanol en presencia de una base, como carbonato de potasio.

## Esquema XII



10 Los compuestos descritos en la presente memoria, obtenidos mediante cualquiera de estos procesos, se pueden recuperar mediante medios convencionales. Típicamente, la mezcla de reacción se acidifica con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico, y se extrae con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo o diclorometano. El disolvente orgánico y otros productos volátiles se pueden retirar mediante destilación o evaporación para obtener el compuesto deseado de Fórmula A, que se puede purificar mediante procedimientos convencionales, tales como mediante recristalización o cromatografía.

15 Se ha hallado que los compuestos descritos en la presente memoria son útiles como herbicidas de preemergencia y poseemergencia. Estos se pueden emplear a tasas de aplicación no selectivas (más altas) para controlar un espectro amplio de la vegetación en un área o a tasas de aplicación más bajas para el control selectivo de la vegetación no deseable. Las áreas de aplicación incluyen pastizales y pastos, arcnos y vías de circulación, líneas de alimentación y cualquier área industrial donde sea deseable el control de la vegetación no deseable. Otro uso es el control de la vegetación no deseada en cultivos, tales como de maíz, arroz y cereales. Estos también se pueden usar para controlar la vegetación no deseable en cultivos arbóreos, tales como de cítricos, manzana, caucho, aceite de palma, silvicultura y otros. Normalmente, se prefiere emplear los compuestos después de la emergencia. Además, normalmente, se prefiere usar los compuestos para controlar un espectro amplio de plantas leñosas, malezas de hoja ancha y gramínea y juncias.

25 El uso de los compuestos para controlar la vegetación no deseable en cultivos establecidos está especialmente indicado. Aunque cada uno de los compuestos abarcados por la Fórmula A está dentro del alcance de la invención, el grado de actividad herbicida, la selectividad de cultivo y el espectro de control de maleza obtenidos varían dependiendo de los sustituyentes presentes. Se puede identificar un compuesto adecuado para cualquier utilidad herbicida específica mediante el uso de la información presentada en la presente memoria y los ensayos rutinarios.

30 El término herbicida se usa en la presente memoria para referirse a un principio activo que elimina, controla o de otro modo modifica negativamente el crecimiento de las plantas. Una cantidad herbicidamente eficaz o de control de vegetación es una cantidad de principio activo que causa un efecto de modificación negativa e incluye desviaciones de desarrollo natural, eliminación, regulación, desecación, retardo y similares. Los términos plantas y vegetación incluyen semillas germinantes, plántulas emergentes, partes de plantas por encima y por debajo del terreno, tales

como brotes, raíces, tubérculos, rizomas y similares, y vegetación establecida.

Los compuestos de la presente invención presentan actividad herbicida cuando estos se aplican directamente a la planta o al *locus* de la planta, al suelo o al agua de avenida o riego en cualquier fase de crecimiento o antes de la plantación o emergencia. El efecto observado depende de la especie de planta a controlar, la fase de crecimiento de la planta, los parámetros de aplicación de la dilución y el tamaño de gota de pulverización, el tamaño de partícula de los componentes sólidos, las condiciones medioambientales en el momento del uso, el compuesto específico empleado, los adyuvantes y vehículos específicos empleados, el tipo de suelo, la calidad del agua y similares, así como la cantidad de producto químico aplicado. Estos y otros factores se pueden ajustar como se conoce en la técnica para promover una acción herbicida no selectiva o selectiva. Generalmente, se prefiere aplicar los compuestos descritos en la presente memoria después de la emergencia a una vegetación no deseable relativamente inmadura para lograr el control máximo de las malezas.

Las tasas de aplicación de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.000 gramos/hectárea (g/ha) se emplean, generalmente, en las operaciones de posemergencia; en las aplicaciones de preemergencia, generalmente, se emplean tasas de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.000 g/ha. Las tasas más altas designadas generalmente dan un control no selectivo de una amplia diversidad de vegetación no deseable. Las tasas más bajas típicamente dan un control selectivo y se pueden emplear en el *locus* de los cultivos.

Los compuestos herbicidas de la presente invención, a menudo, se aplican junto con uno o más herbicidas distintos para controlar una diversidad más amplia de vegetación no deseable. Cuando se usan junto con otros herbicidas, los compuestos actualmente reivindicados se pueden formular con el/los otro/s herbicida/s, mezclar en tanque con el/los otro/s herbicida/s o aplicar secuencialmente con el/los otro/s herbicida/s. Algunos de los herbicidas que se pueden emplear junto con los compuestos de la presente invención incluyen: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; acetocloro, acifluorofeno, aclonifeno, acroleína, alacloro, alidocloro, aloxidima, alcohol alílico, alorac, ametridiona, ametrina, ambuzina, amicarbazona, amidosulfurona, aminociclopiracloro, aminopirialida, amiprofós-metilo, amitrol, sulfamato de amonio, anilofós, anisurona, asulam, atratona, atrazina, azafenidina, azimsulfurona, aziprotrina, barbano, BCPC, beflubutamida, benazolina, bencarbazona, benfluralina, benfuresato, bensulfurona, bensulida, bentazona, benzadox, benzfendizona, benzipram, benzobiciclona, benzofenap, benzoflúor, benzoilprop, benztiazorona, biciclopirona, bifenox, bilanafós, bispiribac, bórax, bromacilo, bromobonilo, bromobutida, bromofenoxima, bromoxinilo, brompirazona, butacloro, butafenacilo, butamifós, butenacloro, butidazol, butiurona, butralina, butroxidima, buturona, butilato, ácido cacodílico, bufenstrol, clorato de calcio, cianamida de calcio, cambendicloro, carbasulam, carbetamida, carboxazol cloroprocarb, carfentrazona, CDEA, CEPC, clorometoxifeno, clorambeno, cloranocriilo, clorazifop, clorazina, clorobromurona, clorobufam, cloreturona, clorofenac, clorofenprop, cloroflurazol, cloroflurenol, cloridazona, clorimurona, cloronitrofenol, cloropona, clorotolurona, cloroxurona, cloroxinilo, cloroprofam, clorosulfurona, clorotal, clorotiamida, cinidona-etilo, cinmetilina, cinosulfurona, cisanilida, cletodima, clidodina, clodinafop, clofop, clomazona, clomeprop, cloprop, cloproxidima, clopiralida, cloransulam, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credazina, cresol, cumilurona, cianatrina, cianazina, cicloato, ciclosulfamurona, cicloxidima, ciclurona, cihalofop, ciperquat, ciprazina, ciprazol, cipromida, daimurona, dalapona, dazomet, delacloro, desmedifam, desmetrina, di-alato, dicamba, diclobenilo, dicloralurea, dicloromato, dicloroprop, dicloroprop-P, diclofop, diclosulam, dietamcuat, dietatilo, difenopenteno, difenoxurona, difenzocuat, diflufenicano, diflufenzopir, dimefurona, dimepiperato, dimetacloro, dimetametrina, dimetenamida, dimetenamida-P, dimexano, dimidazona, dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, difenamida, dipropetrina, dicuat, disul, ditiopir, diurona, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinazina, endotal, epronaz, EPTC, erbona, esprocarb, etalfluralina, etametsulfurona, etidimurona, etiolato, etofumesato, etoxifeno, etoxisulfurona, etinofeno, etnipromida, etobenzanida, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxasulfona, fenteracol, fentiaprop, fentrazamida, fenurona, sulfato ferroso, flamprop, flamprop-M, flazasulfurona, florasulam, fluzifop, fluzifop-P, fluzazolato, flucarbazona, flucetosulfurona, fluclopiralida, flufenacet, flufenicano, flufenpir, flumetsulam, flumezina, flumiclorac, flumioxazina, flumipropina, fluometurona, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoromidina, fluoronitrofenol, fluotiurona, flupoxam, flupropacilo, flupropanato, flupirsulfurona, fluridona, flurocloridona, fluroxipir, flurtamona, flutiacet, fomesafeno, foramsulfurona, fosamina, furiloxifeno, glufosinato, glufosinato-P, glifosato, halosafeno, halosulfurona, haloxidina, haloxifop, haloxifop-P, hexacloroacetona, hexaflurato, hexazinona, imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina, imazetapir, imazosulfurona, indanofano, indaziflam, yodobonilo, yodometano, yodosulfurona, yoxinilo, ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbamida, isocilo, isometiozina, isonorurona, isopolinato, isopropalina, isoproturona, isourona, isoxabeno, isoxaclorotol, isoxaflutol, isoxapirifop, carbutilato, cetoespíradox, lactofeno, lenacilo, linurona, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidida, mesoprazina, mesosulfurona, mesotriona, metam, metamifop, metamitrona, metazacloro, metazosulfurona, metflurazona, metabenztiazorona, metalpropalina, metazol, metiobencarb, metiozolina, metiurona, metometona, metoprotrina, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metildimurona, metobenzurona, metobromurona, metolacloro, metosulam, metoxurona, metribuzina, metsulfurona, molinato, monalida, monisourona, ácido monocloroacético, monolinurona, monurona, morfamcuat, MSMA, naproanilida, napropamida, naptalam, neburona, nicosulfurona, nipiraclorofeno, nitalina, nitrofenol, nitrofluorofeno, norflurazona, norurona, OCH, orbencarb, *orto*-diclorobenceno, ortosulfamurona, orizalina, oxadiargilo, oxadiazona, oxapirazona, oxasulfurona, oxaziclomefona, oxifluorofeno, paraflurona, paracuat, pebulato, ácido pelargónico, pendimetalina, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanocloro, pentoxazona, perfluidona, petoxamida, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzurona, acetato de fenilmercurio, picloram, picolinafeno, pinoxadeno, piperofós,



5 arsenita de potasio, azida de potasio, cianato de potasio, pretilacloro, primisulfurona, prociagina, prodiamina, profluaol, profluralina, profoxidima, proglinazina, prometona, prometrina, propacloro, propanilo, propaquizafop, propazina, profam, propisocloro, propoxicarbazona, propirisulfurona, propizamida, prosulfalina, prosulfocarb, prosulfurona, proxano, prinacloro, pidanona, piraclonilo, piraflufeno, pirasulfotol, pirazolinato, pirazosulfurona, pirazoxifeno, piribenzoxima, piributicarb, pircicloro, piridafol, piridato, pirifitalida, piriminobac, pirimisulfano, piritiobac, piroxasulfona, piroxsulam, quinclorac, quinmerac, quinoclamina, quinonamida, quizalofop, quizalofop-P, rodetanilo, rimsulfurona, saflufenacilo, S-metolacloro, sebutilazina, secbumetona, setoxidima, sidurona, simazina, simetona, simetrina, SMA, arsenita de sodio, azida de sodio, clorato de sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfometurona, sulfosulfurona, ácido sulfúrico, sulglicapina, swep, TCA, tebutam, tebutiurona, tefuriltriona, tembotriona, 10 tepraloxidima, terbacilo, terbucarb, terbucloro, terbumetona, terbutilazina, terbutrina, tetraflurona, tenicloro, tiazaflurona, tiazopir, tidiazimina, tidiazurona, tiencarbazona-metilo, tifensulfurona, tiobencarb, tiocarbazilo, tioclorima, topramezona, tralcoxidima, triafamona, tri-alato, triasulfurona, triaziflam, tribenurona, tricamba, tricopir, tridifano, trietazina, trifloxisulfurona, trifluralina, triflusulfurona, trifop, trifopsima, trihidroxitriazina, trimeturona, tripropindano, tritac, tritosulfurona, vernolato y xilacloro.

15 Los compuestos de la presente invención, generalmente, se pueden emplear en combinación con protectores herbicidas conocidos, tales como benoxacor, bentiocarb, brasinólida, cloquintocet (mexilo), ciometrinilo, daimurona, dicloromida, diciclonona, dimepiperato, disulfotona, fenclorazol-etilo, fenclorima, flurazol, fluxofenima, furilazol, proteínas harpin, isoxadifeno-etilo, mefenpir-dietilo, MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinilo, R29148 y amidas de ácido *N*-fenilsulfonilbenzoico, para potenciar su selectividad.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear, adicionalmente, para controlar la vegetación no deseable en muchos cultivos que se han hecho tolerantes o resistentes a estos u otros herbicidas mediante la manipulación genética o mediante mutación y selección. Los compuestos herbicidas de la presente invención se pueden usar, además, junto con glifosato, glufosinato, dicamba, imidazolinonas o 2,4-D en cultivos tolerantes a glifosato, tolerantes a glufosinato, tolerantes a dicamba, tolerantes a imidazolinona o tolerantes a 2,4-D. Generalmente, 25 se prefiere usar los compuestos de la invención en combinación con herbicidas que son selectivos para el cultivo que se somete a tratamiento y que complementan el espectro de malezas controladas mediante estos compuestos a la tasa de aplicación empleada. Generalmente, se prefiere aplicar los compuestos de la invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, ya sea como formulación de combinación o como mezcla de tanque. Similarmente, los compuestos herbicidas de la presente invención se pueden usar junto con inhibidores de la acetolactato sintasa 30 en cultivos tolerantes a los inhibidores de la acetolactato sintasa o inhibidores de la 4-hidroxifenil-piruvato-dioxigenasa en cultivos tolerantes a la hidroxifenil-piruvato-dioxigenasa.

Aunque es posible utilizar los compuestos descritos en la presente memoria, p. ej., los compuestos de 3-alcoxi, tioalquilo y amino-4-amino-6-(sustituido)picolinato de Fórmula A directamente como herbicidas, resulta preferible usar 35 estos en mezclas que contengan una cantidad herbicidamente eficaz del compuesto junto con al menos un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable. Los adyuvantes o vehículos adecuados no deben ser fitotóxicos en los cultivos valiosos, particularmente a las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones para el control selectivo de maleza en presencia de cultivos, y no deben reaccionar químicamente con los compuestos descritos en la presente memoria u otros ingredientes de la composición. Tales mezclas se pueden diseñar para su aplicación directa a las malezas o su *locus* o pueden ser concentrados o formulaciones que normalmente se diluyen con vehículos 40 y adyuvantes adicionales antes de la aplicación. Estos pueden ser sólidos, tales como, por ejemplo, polvos finos, gránulos, gránulos dispersables en agua o polvos humectables, o líquidos, tales como, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones. Estos también se pueden proporcionar como premezcla o mezcla de tanque.

45 Los adyuvantes y vehículos agrícolas adecuados que son útiles en la preparación de las mezclas herbicidas de la invención son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Algunos de estos adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, concentrado de aceite de cultivo (aceite mineral (85 %) + emulsionantes (15 %)); etoxilato de nonilfenol; sal de amonio cuaternario de bencilcocoalquildimetilo; combinación de hidrocarburos de petróleo, ésteres de alquilo, ácido orgánico y tensioactivo aniónico; poliglucósido de alquilo C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>; etoxilato de alcohol fosfatado; etoxilato de alcohol (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) primario natural; copolímero de bloques de di-*sec*-butilfenol EO-PO; protección terminal de polisiloxano-metilo; etoxilato de nonilfenol + nitrato de amonio-urea; aceite de semilla metilado emulsionado; etoxilato (8EO) 50 sintético de alcohol tridecílico; etoxilato (15 EO) de amina de sebo; dioleato-99 de PEG(400).

Los vehículos líquidos que se pueden emplear incluyen agua y disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos típicamente usados incluyen, pero no se limitan a, fracciones de petróleo o hidrocarburos, tales como aceite mineral, 55 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 madera y similares; ésteres de los aceites vegetales anteriores; ésteres de monoalcoholes o polialcoholes dihidricos, trihidricos u otros inferiores (que contienen 4-6 hidroxilo), tales como estearato de 2-etilhexilo, oleato de *n*-butilo, miristato de isopropilo, dioleato de propilen glicol, succinato de di-octilo, adipato de di-butilo, ftalato de di-octilo y similares; ésteres de ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos y policarboxílicos y similares. Los disolventes orgánicos 60 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 de propilen glicol y

monometil éter de dietilen glicol, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol amílico, etilen glicol, propilen glicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetil alquilamidas, dimetilsulfóxido, fertilizantes líquidos y similares. El agua es, generalmente, el vehículo elegido para la dilución de concentrados.

5 Los vehículos sólidos adecuados incluyen talco, arcilla de pirofilita, sílice, arcilla atapulgita, arcilla de caolín, diatomita, creta, tierra de diatomeas, cal, carbonato de calcio, arcilla de bentonita, tierra de batán, cáscaras de semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscara de nuez, lignina y similares.

Normalmente, resulta deseable incorporar uno o más agentes tensioactivos en las composiciones de la presente invención. Tales agentes tensioactivos se emplean ventajosamente en composiciones tanto sólidas como líquidas, especialmente aquellas diseñadas para diluirse con un vehículo 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 los tensioactivos usados convencionalmente en la técnica de la formulación y que también se pueden usar en las presentes formulaciones, entre otros, en *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, 1998, y en la *Encyclopedia of Surfactants*, Vol. I-III, Chemical Publishing Co., Nueva York, 1980-81. Los agentes tensioactivos típicos incluyen sales de alquil sulfatos, tales como lauril sulfato de dietanolamónio; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecilmecenosulfonato de calcio; productos de adición de óxido de alquileo-alquilfenol, tales como nonilfenol-etoxilato C<sub>18</sub>; productos de adición de óxido de alquileo-alcohol, tales como alcohol tridecílico-etoxilato C<sub>16</sub>; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftaleno-sulfonato, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; dialquil ésteres de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauril trimetilamónio; ésteres de polietilen glicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilen glicol; copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno; sales de ésteres de fosfato de monoalquilo y dialquilo; aceites vegetales o de semillas, tales como aceite de soja, aceite de colza/canola, 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 madera y similares; y ésteres de los aceites vegetales anteriores, particularmente ésteres de metilo.

A menudo, algunos de estos materiales, tales como aceites vegetales o de semillas y sus ésteres, se pueden usar indistintamente como adyuvante agrícola, como vehículo líquido o como agente tensioactivo.

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

La concentración de los principios activos en las composiciones herbicidas de la presente invención es, generalmente, de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 98 por ciento en peso. A menudo, se emplean concentraciones de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 90 por ciento en peso. En composiciones diseñadas para emplearse como concentrados, el principio activo, generalmente, está presente en una concentración de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 98 por ciento en peso, preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90 por ciento en peso. Tales composiciones se diluyen típicamente con un vehículo inerte, tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas normalmente aplicadas a las malezas o al *locus* de las malezas contienen generalmente de aproximadamente el 0,0001 a aproximadamente el 1 por ciento en peso de principio activo y preferiblemente contienen de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,05 por ciento en peso.

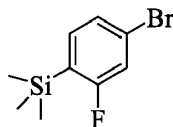
Las presentes composiciones se pueden aplicar a las malezas o su *locus* mediante el uso de espolvoreadores, pulverizadores y aplicadores de gránulos terrestres o aéreos convencionales, mediante su adición al agua de riego o avenida y mediante otros medios convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar los diversos aspectos de la presente invención y no se deben interpretar como limitaciones de las reivindicaciones.

### Ejemplos

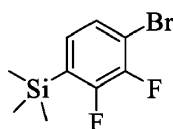
Consideraciones generales: se adquirieron espectros de flúor a 376 MHz en un espectrómetro Bruker DRX400. Los espectros se referían a triclorofluorometano (CFCl<sub>3</sub>) como patrón externo y típicamente se realizaron con desacoplamiento de protones.

## Ejemplo 1. Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)trimetilsilano



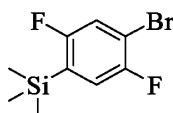
Una solución de *n*-butillitio (*n*-BuLi, 2,5 molar (M) en hexanos; 900 microlitros ( $\mu$ l), 2,2 milimoles (mmol), 1,1 equivalentes (equiv.)) se añadió a una solución agitada de 1,4-dibromo-2-fluorobenceno (500 miligramos (mg), 2,0 mmol, 1,0 equiv.) en éter de dietilo (Et<sub>2</sub>O; 10 mililitros (ml)) a -78 °C. La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a -78 ° durante 2 horas (h). Se añadió clorotrimetilsilano (TMSCl; 300  $\mu$ l, 2,4 mmol, 1,2 equiv.) y la solución de color amarillo pálido resultante se dejó calentar lentamente hasta 23 °C, permitiendo que el baño de hielo seco/acetona se fusionara, y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (H<sub>2</sub>O; 50 ml) y se extrajo con diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (350 mg, 71 %): IR (película delgada) 3.068 (w), 2.955 (m), 2.927 (m), 2.855 (w), 1.598 (w), 1.567 (w) cm<sup>-1</sup>; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,38 - 7,49 (m, 3H), 0,30 (s, 9H).

## Ejemplo 2. Preparación de (4-bromo-2,3-difluorofenil)trimetilsilano



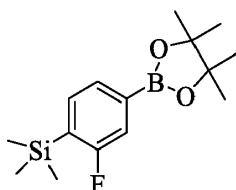
Se disolvió diisopropilamina (7,86 gramos (g), 78 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 104 ml) y se enfrió hasta -75 °C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 22,80 ml, 57,0 mmol) se añadió gota a gota y la solución se enfrió, de nuevo, hasta -75 °C. Se disolvió 1-bromo-2,3-difluorobenceno (10 g, 51,8 mmol) en THF (25,9 ml) y la solución se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C. A continuación, se añadió TMSCl (7,29 ml, 57,0 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (EtOAc) y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó dos veces más con H<sub>2</sub>O y se concentró. La destilación de Kugelrohr a 88 °C proporcionó al producto una mayor pureza, pero se destiló una impureza a esa temperatura. La destilación de Kugelrohr de ese destilado purificado a 75 °C condujo a un producto más puro, pero quedó algo de producto en el recipiente. Este proceso produjo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (3,0 g, 21,83 %, 90 % de pureza): RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,28 (ddd, *J* = 7,8, 5,2, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (ddd, *J* = 8,0, 4,8, 1,9 Hz, 1H), 0,32 (s, 9H); EIMS *m/z* 264, 266.

## Ejemplo 3. Preparación de (4-bromo-2,5-difluorofenil)trimetilsilano



A una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (5 g, 18,4 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidroso (60 ml) a -78 °C (baño de hielo seco/acetona) se añadió *n*-BuLi (7,72 ml, 19,31 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos (min) (color amarillo claro), a continuación, se añadió TMSCl (2,59 ml, 20,23 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa (ac.) saturada (sat.) de cloruro de amonio (acuoso) (NH<sub>4</sub>Cl; 150 ml) y el producto en bruto se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron (aceite de color naranja/marrón). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice (SiO<sub>2</sub>), eluyendo con hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,17 g, 86 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,20 (dd, *J* = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 0,31 (d, *J* = 0,9 Hz, 9H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -105,42, -115,48; EIMS *m/z* 266.

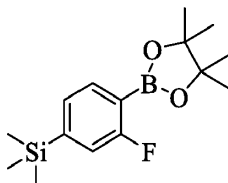
## Ejemplo 4. Preparación de (2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)trimetilsilano



Una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 8,5 ml, 21 mmol, 1,1 equiv.) se añadió a una solución agitada de (4-bromo-

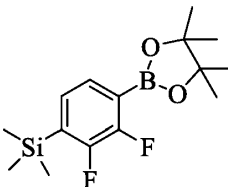
2-fluorofenil)trimetilsilano (4,8 g, 19 mmol, 1,0 equiv.) en THF (80 ml) a -78 °C. La solución de color naranja resultante se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,4 ml, 21 mmol, 1,1 equiv.) y la solución de color naranja turbia se dejó calentar lentamente hasta 23 °C, permitiendo que el baño de hielo seco/acetona se fusionara, y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (200 ml), se ajustó hasta aproximadamente un pH=4 usando ácido clorhídrico 1 M (HCl) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotatoria para proporcionar el producto en bruto, (2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano, en forma de un semisólido de color amarillo pálido (6,0 g, 99 % de rendimiento en bruto): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (dt, *J* = 7,5, 1 Hz, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 1,34 (s, 12H), 0,29 (d, *J* = 1 Hz, 9H).

10 Ejemplo 5. Preparación de (3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)trimetilsilano



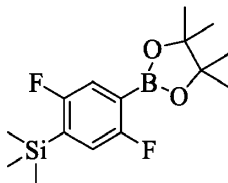
A una solución a -78 °C de 1,4-dibromo-2-fluorobenceno (4 g, 15,75 mmol) en THF (52,5 ml) se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 6,3 ml, 15,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,21 ml, 15,75 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h adicional. A continuación, se añadió una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 6,3 ml, 15,75 mmol), seguida, después de 30 min, de TMSCl (4,03 ml, 31,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla se vertió en una solución semisaturada de NH<sub>4</sub>Cl (300 ml) y el producto en bruto se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x). 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 aceite de color amarillo (4,87 g, 11,92 mmol, 76 % de rendimiento basado en una pureza del 72 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (dd, *J* = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 7,26 (dt, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,6, 0,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 12H), 0,26 (s, 9H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -104,02; EIMS *m/z* 294.

Ejemplo 6. Preparación de (2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano



Una solución de *n*-butillitio (1,4 M en ciclohexano; 19,17 ml, 26,8 mmol) se añadió a THF (53,7 ml) enfriado hasta -75 °C. A esta solución se añadió (2,3-difluorofenil)-trimetilsilano (preparado como en Heiss, C. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4, 669-675; 5,0 g, 26,8 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -75 °C durante 45 min, tiempo tras el que se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,49 g, 29,5 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se repartió entre Et<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidificó hasta un pH 3 con HCl 12 Normal (N). El producto se extrajo con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,03 g, 60 %): RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (ddd, *J* = 7,3, 4,4, 0,7 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 7,3, 4,1, 0,9 Hz, 1H), 1,36 (s, 12H), 0,32 (d, *J* = 0,9 Hz, 9H); EIMS *m/z* 312.

35 Ejemplo 7. Preparación de (2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano

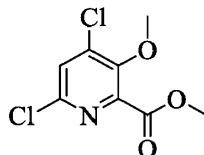


Una mezcla de (4-bromo-2,5-difluorofenil)trimetilsilano (10 g, 37,7 mmol), acetato de potasio (11,10 g, 113 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio(II)-dichlorometano (2,76 g, 3,77 mmol) y bis(pinacolato)diboro (10,53 g, 41,5 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO; 126 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (600 ml) y el producto en bruto se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color negro. El residuo se filtró a través de

40

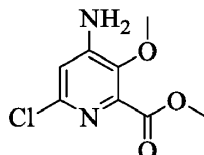
una almohadilla corta de gel de sílice y se lavó con Et<sub>2</sub>O. Después de la concentración, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color marrón anaranjado (12,14 g, 31,9 mmol, 85 % de rendimiento basado en una pureza del 82 %), que se usó sin una purificación adicional en la siguiente etapa: RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (dd, *J* = 7,8, 4,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 12H), 0,30 (d, *J* = 0,9 Hz, 9H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109,11, -110,92; EIMS *m/z* 312.

Ejemplo 8. Preparación de metil 4,6-dicloro-3-metoxipicolinato



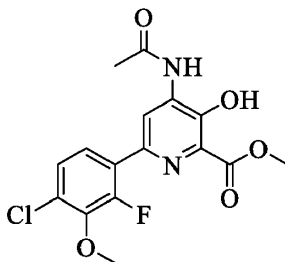
Se disolvió metil 6-cloro-3-metoxipicolinato (preparado como en la patente estadounidense 5.571.775 A de Van Heertum, J. C. y col., 5 de noviembre de 1996; 4,0 g, 20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (20 ml), se sometió a tratamiento con complejo de urea-peróxido de hidrógeno (4,0 g, 43 mmol), se enfrió hasta 0-5 °C, se agitó y se sometió a tratamiento en partes con anhídrido trifluoroacético (5,6 ml, 40 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 20 h. Se añadieron una parte adicional del complejo de urea-peróxido de hidrógeno (2,0 g) y anhídrido trifluoroacético (2,8 ml) y se continuó la agitación durante 4 h. La mezcla se agitó con solución de bisulfito de sodio al 10 % (NaHSO<sub>3</sub>) hasta que dar negativo en el papel de almidón-yoduro. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Este material se disolvió en oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>; 30 ml) y se calentó a 70 °C durante 2 h y, a continuación, a reflujo durante 3 h para producir una mezcla de 1:1 de los 4,5- y 4,6-dicloropicolinatos isoméricos. Después del enfriamiento, los productos volátiles se retiraron al vacío, el residuo se combinó con hielo y el producto se recogió en EtOAc. Esta solución se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC en inglés; eluyendo con acetonitrilo al 60 % (CH<sub>3</sub>CN)-H<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 23 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H); EIMS *m/z* 235.

Ejemplo 9. Preparación de metil 4-amino-6-cloro-3-metoxipicolinato (Compuesto 1 - no según las Fórmulas reivindicadas)



Se disolvió metil 4,6-dicloro-3-metoxipicolinato (320 mg, 1,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (DMF; 5 ml), se sometió a tratamiento con azida de sodio (130 mg, 2,0 mmol) y se calentó a 50 °C durante 5 h. Después del enfriamiento, la mezcla se agitó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 10 ml) y NaCl ac. sat. (1 x 10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Este material se disolvió en alcohol metílico (CH<sub>3</sub>OH; 15 ml), se sometió a tratamiento con borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>; 55 mg, 1,4 mmol) y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se sometió a tratamiento con H<sub>2</sub>O (10 ml) y los productos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (25 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y cloruro de sodio ac. sat. (NaCl; 10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 33 %): p.f. 78-79 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,76 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); EIMS *m/z* 216.

Ejemplo 11. Preparación de metil 4-acetamido-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxipicolinato

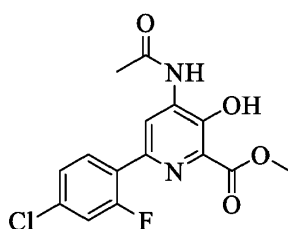


Se combinaron y calentaron metil 4-acetamido-3-(benciloxi)-6-bromopicolinato (preparado como en la publicación de solicitud de patente estadounidense 2005/0176767 de Kong, L. C. C. y col.; 1,5 g, 4,0 mmol), ácido (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (1,2 g, 5,9 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 278 mg, 0,4 mmol), fluoruro de cesio (CsF; 1,2 g, 7,9 mmol), 1,2-dimetoxietano (DME; 7 ml) y H<sub>2</sub>O (7 ml) en un microondas Biotage a 100 °C durante 15 min. Se añadió H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron con sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se

concentraron. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; 0-45 % de gradiente de EtOAc/ciclohexano) proporcionó metil 4-acetamido-3-(benciloxi)-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinato en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 115-120 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 5H), 7,24 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,88 (s, 3H); ESIMS *m/z* 459 ([M+H]<sup>+</sup>).

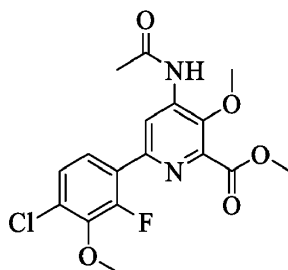
El metil 4-acetamido-3-(benciloxi)-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-picolinato producido en la primera etapa se disolvió en alcohol etílico (EtOH; 100 ml) y se añadió una cantidad catalítica de hidróxido de paladio (Pd(OH)<sub>2</sub>) en carbono (2 puntas de espátula). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h y el paladio se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; 0-50 % de gradiente de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,431 g, 29 % de rendimiento en las dos etapas): p.f. 168-172 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,28 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H); ESIMS *m/z* 369 ([M+H]<sup>+</sup>).

Metil 4-acetamido-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipicolinato



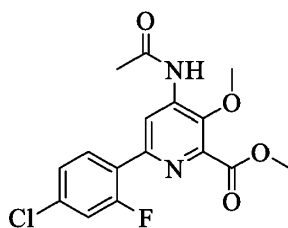
Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 11, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanquecino: p.f. 201-206 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,27 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 8,4, 2,0, 0,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ESIMS *m/z* 339 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 12. Preparación de metil 4-acetamido-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto 3)



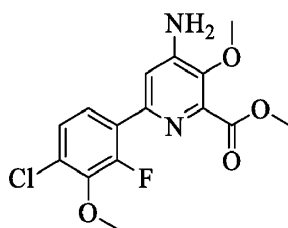
Se combinaron metil 4-acetamido-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxipicolinato (568 mg, 1,54 mmol), trifetilfosfina (404 mg, 1,54 mmol), azodicarboxilato de dietilo (243 μl, 1,54 mmol) y CH<sub>3</sub>OH (94 μl, 2,31 mmol) en THF y se dejaron agitar durante 24 h. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; 0-50 % de gradiente de EtOAc/ciclohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (255 mg, 43 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ESIMS *m/z* 383 ([M+H]<sup>+</sup>).

Metil 4-acetamido-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto 4)



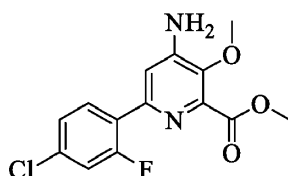
Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 12, el compuesto del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo: RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 8,4, 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ESIMS *m/z* 353 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 13. Preparación de metil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto 5)



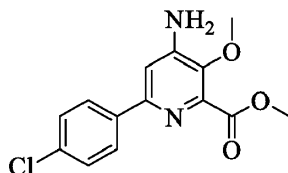
Se disolvió metil 4-acetamido-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxipicolinato (209 mg, 0,55 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (10 ml) y se añadió cloruro de acetilo (194  $\mu$ l, 2,73 mmol) gota a gota a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 3 h. A continuación, se añadió cloruro de acetilo (194  $\mu$ l, 2,73 mmol) adicional y la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; 0-50 % de gradiente de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (30 mg, 16 %): p.f. 114-118 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,61 (dd, *J* = 8,5, 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,96 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H); ESIMS *m/z* 341 ([M+H]<sup>+</sup>), 339 ([M-H]<sup>-</sup>).

10 Metil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto 6)



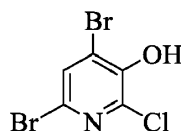
Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 13, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco: p.f. 139-144 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,96 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 2,0, 0,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H); ESIMS *m/z* 311 ([M+H]<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 14. Preparación de metil 4-amino-6-(4-clorofenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto 7)



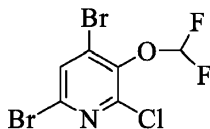
A una solución de metil 4-amino-6-bromo-3-metoxipicolinato (preparado como en la patente estadounidense 6.297.197 B1 de Fields, S. C. y col., 2 de octubre de 2001; 500 mg, 1,9 mmol) en una mezcla de 1:1 de DME (4,5 ml) y H<sub>2</sub>O (4,5 ml) se añadió 2-(4-clorofenil)-1,3,2-dioxaborinano (561 mg, 2,7 mmol), CsF (288 mg, 1,9 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (26 mg, 0,1941 mmol). La reacción se calentó a 110 °C en un microondas CES durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a continuación, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (eluyendo con el 5 % de Et<sub>2</sub>O en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y con el 0,05 % de ácido acético (HOAc)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (245 mg, 44 %): RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), ESIMS *m/z* 291 ([M-H]<sup>-</sup>).

Ejemplo 15. Preparación de 4,6-dibromo-2-cloropiridin-3-ol



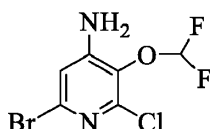
Se disolvieron 2-cloropiridin-3-ol (2 g, 15,44 mmol) y *N*-bromosuccinimida (NBS; 6,05 g, 34,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (75 ml) y se agitaron en un matraz de fondo redondo cubierto con papel de aluminio durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se aplicó a la parte superior de una columna de gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto se eluyó de la columna (5-40 % de gradiente de EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (4,2 g, 95 %): RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,60 (s, 1H), 5,85 (s, 1H); ESIMS *m/z* 286 ([M-H]<sup>-</sup>).

## Ejemplo 16. Preparación de 4,6-dibromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)piridina



Se añadieron carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ; 5,01 g, 36,3 mmol) y  $H_2O$  (4 ml) a un recipiente de reacción de microondas. Se disolvió 4,6-dibromo-2-cloropiridin-3-ol (0,359 g, 1,25 mmol) en  $CH_3CN$  (4 ml) y se añadió al recipiente de reacción de microondas. A continuación, se añadió 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanona (0,953 g, 5,00 mmol) y el recipiente de reacción de microondas se selló. La mezcla de reacción se calentó con agitación vigorosa con una barra de agitación grande en un reactor de microondas Biotage a 100 °C durante 4 h. (La mezcla de reacción es bifásica y la reacción no avanzará hasta completarse sin agitación vigorosa). A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ . La fase orgánica se lavó una vez más con  $H_2O$ , se secó y se concentró. El producto se disolvió de nuevo en  $CH_2Cl_2$  y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente de elución. El eluyente se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro de baja fusión (0,325 g, 0,963 mmol, 77 %): RMN en  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,73 (s, 1H), 6,63 (t,  $J = 73,1$ , 1H); EIMS  $m/z$  337.

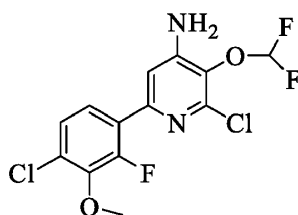
## Ejemplo 17. Preparación de 6-bromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-4-amina



Se disolvió 4,6-dibromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)piridina (780 mg, 2,312 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió azida de sodio (180 mg, 2,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h y la evolución de la reacción se examinó mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS en inglés). La reacción parecía estar casi completa. El producto se repartió entre  $Et_2O$  y  $H_2O$ . A continuación, la fase acuosa se extrajo dos veces más con  $Et_2O$ . Los extractos orgánicos se combinaron, se diluyeron con éter de petróleo, se lavaron dos veces con  $H_2O$ , se secaron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , gradiente de EtOAc/hexano) para producir 4-azido-6-bromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)piridina (0,335 g, 48,4 %): RMN en  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,26 (s, 1H), 6,59 (t,  $J = 73,6$ , 1H).

A continuación, se disolvió 4-azido-6-bromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)piridina (0,563 g, 1,880 mmol) en  $CH_3OH$  (15 ml) y se añadió  $NaBH_4$  (0,107 g, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, punto en el que el análisis cromatográfico de capa delgada (TLC en inglés) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ . La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , gradiente de EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,398 g, 77 %): p.f. 138-140 °C; RMN en  $^1H$  (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  6,98 (t,  $J = 73,1$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 14,6$  Hz, 2H); EIMS  $m/z$  274.

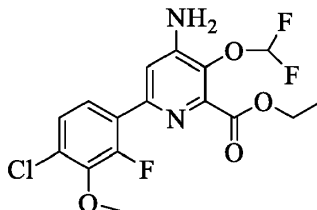
## Ejemplo 18. Preparación de 2-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(difluorometoxi)piridin-4-amina



Se combinaron 6-bromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-4-amina (368 mg, 1,346 mmol), 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinano (395 mg, 1,615 mmol),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (47,2 mg, 0,067 mmol) y CsF (409 mg, 2,69 mmol) en DME (2 ml) y  $H_2O$  (2 ml) y se calentaron en un reactor de microondas Biotage a 110 °C durante 15 min. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ . La fase orgánica se secó, se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , gradiente de EtOAc/hexano). Este proceso produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,4 g, 84 %): p.f. 152-154 °C; RMN en  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,63 - 7,50 (m, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,7$ , 1,6, 1H), 7,16 (d,  $J = 1,8$ , 1H), 7,02 (t,  $J = 73,4$ , 1H), 6,70 (s, 2H), 3,93 (d,  $J = 0,8$ , 3H); ESIMS  $m/z$  354 ( $[M+H]^+$ ), 352 ( $[M-H]^-$ ).



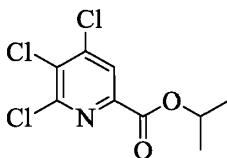
Ejemplo 19. Preparación de etil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(difluorometoxi)picolinato (Compuesto 8)



Se combinaron 2-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(difluorometoxi)piridin-4-amina (0,2 g, 0,566 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) ((C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>P)<sub>2</sub>Fe•PdCl<sub>2</sub>; 0,041 g, 0,057 mmol) y trietilamina (Et<sub>3</sub>N; 0,158 ml, 1,133 mmol) en EtOH (5 ml) en un reactor de bomba de 45 ml. El reactor de bomba se presurizó hasta 2,75 MPa (400 libras por pulgada cuadrada (psi)) con monóxido de carbono (CO) y la reacción se calentó a 105 °C durante 40 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón pequeño de gel de sílice utilizando EtOAc como eluyente. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de hexano/EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79 mg, 35,7 %): RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (dd, *J* = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,72 (t, *J* = 75,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 391 ([M+H]<sup>+</sup>), 389 ([M-H]<sup>-</sup>); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -79,74, -132,19.

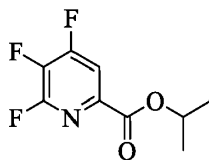
El Compuesto 9 en la Tabla 1 se sintetizó como en el Ejemplo 19.

Ejemplo 20. Preparación de propan-2-il 4,5,6-tricloropicolinato



Se suspendió metil 4,5,6-tricloropicolinato (preparado como en la patente estadounidense 6.784.137 B2 de Balko, T. W. y col., 31 de agosto de 2004; 14,19 g, 59,0 mmol) en 2-propanol (150 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una trampa de Dean-Stark y un condensador de reflujo. Se añadió ácido sulfúrico (98 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 8,07 g, 82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. Después de 20 h a reflujo, la mayoría del 2-propanol (100 ml) se suspendió por destilación. La mezcla de reacción restante se solidificó tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se agitó con EtOAc (500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl ac. sat. y, a continuación, se filtró a través de Celite. El extracto orgánico se concentró hasta 150 ml mediante evaporación rotatoria. Se añadió hexano (100 ml) y la solución se almacenó a -20 °C durante una noche. Los cristales se recogieron, se lavaron con hexano y se secaron al aire (7,58 g, p.f. 104,6-105,7 °C). Se obtuvo un segundo cultivo mediante la concentración del filtrado para dar un total de 10,36 g (65 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H, piridina H), 5,16 (septuplete, *J* = 6,3 Hz, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H, CHMe<sub>2</sub>); RMN en <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,9 (CO<sub>2</sub>R), 150,6, 145,9, 145,0, 133,1, 125,4 (C3), 70,7 (CHMe<sub>2</sub>), 21,7 (Me). Anal. Calc. en C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: C, 40,26; H, 3,00; N, 5,22. Hallado: C, 40,25; H, 3,02; N, 5,22.

Ejemplo 21. Preparación de propan-2-il 4,5,6-trifluoropicolinato

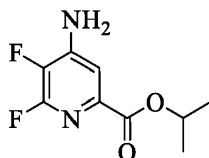


Un matraz de tres bocas de 250 ml se equipó con un agitador mecánico, una trampa de Dean-Stark con entrada de nitrógeno y un termopar. El matraz se purgó con nitrógeno y se añadió CsF (23,38 g, 154 mmol). Se añadió DMSO anhidro (124 ml) y la suspensión se evacuó/rellenó (5x) con nitrógeno. La suspensión se calentó a 80 °C durante 30 min. El DMSO (20 ml) se retiró por destilación al vacío a 75 °C para retirar cualquier agua residual. Se añadió propan-2-il 4,5,6-tricloropicolinato (13,45 g, 50,1 mmol) contra una purga de nitrógeno. La mezcla de reacción se evacuó/rellenó (3x) y se calentó a 100 °C durante 1 h con agitación vigorosa.

Un segundo matraz de tres bocas de 250 ml se equipó con un agitador mecánico, una trampa de Dean-Stark con entrada de nitrógeno y un termopar. El matraz se purgó con nitrógeno y se añadió CsF (24,41 g, 0,160 mmol). Se añadió DMSO anhidro (30 ml) y la suspensión se evacuó/rellenó (5x) con nitrógeno. La suspensión se calentó hasta 80 °C durante 30 min. El DMSO (22 ml) se retiró por destilación al vacío a 75 °C para retirar el agua residual. La mezcla de reacción enfriada en el primer matraz se filtró con cánula en el segundo matraz con nitrógeno. La mezcla de reacción se evacuó/rellenó (5x) y, a continuación, se calentó a 100 °C durante 1 h y, a continuación, durante 90 min

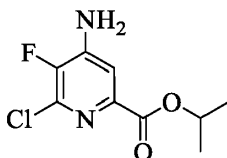
adicionales a 110 °C. El análisis de una alícuota mediante cromatografía de gases (GC en inglés) mostró el 96 % de propan-2-il 4,5,6-trifluoropicolinato con solo el 1,4 % de propan-2-il 5-cloro-4,6-difluoropicolinato presente. La solución de producto en bruto se usó directamente en la etapa de aminación sin una purificación adicional. Como alternativa, el producto se puede aislar mediante tratamiento acuoso, extracción con EtOAc y secado para dar un aceite de color canela claro: RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (dd,  $J_{\text{F-H}} = 4,5, 8,7$  Hz, 1H, H3), 5,30 (septuplete,  $J_{\text{H-H}} = 6,3$  Hz, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 1,44 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6,3$  Hz, 6H,  $\text{CHMe}_2$ ); RMN en  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,2 (s,  $\text{CO}_{2i}\text{Pr}$ ), 157,3 (ddd,  $J_{\text{F-C}} = 266, 8, 6$  Hz, C4/C6), 152,2 (ddd,  $J_{\text{F-C}} = 241, 12, 5$  Hz, C4/C6), 141,1 (dt,  $J_{\text{F-C}} = 14, 7$  Hz, C2), 137,0 (ddd,  $J_{\text{F-C}} = 270, 31, 13$  Hz, C5), 113,8 (dd,  $J_{\text{F-C}} = 17, 4$  Hz, C3), 70,4 (s,  $\text{CHMe}_2$ ), 21,33 (s, Me); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -74,29 (dd,  $J_{\text{F-F}} = 24, 22$  Hz, F6), -112,67 (ddd,  $J_{\text{F-F}} = 22, 19, J_{\text{F-H}} = 8,3$  Hz, F4), -151,58 (ddd,  $J_{\text{F-F}} = 24, 19, J_{\text{F-H}} = 4,7$  Hz, F5).

10 Ejemplo 22. Preparación de propan-2-il 4-amino-5,6-trifluoropicolinato



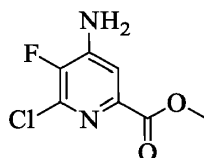
La mezcla de reacción del Ejemplo 21 se filtró para eliminar las sales de Cs y las sales se lavaron con DMSO (50 ml). La solución de lavado de DMSO se añadió a la solución de DMSO (150 ml) que se había saturado con amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) durante 15 min. El matraz se mantuvo en un baño frío que mantenía la temperatura próxima a 16 °C. Se burbujeó  $\text{NH}_3$  a través de la mezcla de reacción durante 30 min, tiempo durante el que se formó un precipitado de color blanco. Después de 90 min, el análisis de una alícuota mediante GC mostró un único pico principal del producto de 4-amino. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. (100 ml), seguido de  $\text{H}_2\text{O}$  (400 ml). La solución acuosa se extrajo en  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 150 ml) y, a continuación, EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 x 150 ml) y, a continuación, con NaCl ac. sat. Los extractos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron hasta dar un sólido de color canela, que se lavó con 1:1 de hexano- $\text{Et}_2\text{O}$  para dar un polvo de color canela claro (5,57 g, 51,4 % en global): p.f. 168-170 °C; RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d,  $J_{\text{F-H}} = 5,5$  Hz, 1H, piridina H), 5,22 (septuplete,  $J = 6,2$  Hz, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 4,75 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1,35 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H,  $\text{CHMe}_2$ ); RMN en  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ) (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  162,8 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 151,2 (dd,  $J_{\text{F-C}} = 228, 12$  Hz, C6), 146,5 (dd,  $J_{\text{F-C}} = 9, 6$  Hz, C2/C4), 139,3 (dd,  $J_{\text{F-C}} = 16, 5$  Hz, C2/C4), 133,8 (dd,  $J_{\text{F-C}} = 252, 31$  Hz, C5), 112,3 (C3), 68,8 ( $\text{CHMe}_2$ ), 21,5 (Me); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -91,9 (d,  $J_{\text{F-F}} = 26,6$  Hz, F6), -163,9 (dd,  $J_{\text{F-F}} = 26,6, J_{\text{H-F}} = 5,6$  Hz, F5). Anal. Calc. en  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 50,00; H, 4,66; N, 12,96. Hallado: C, 49,96; H, 4,65; N, 12,91.

Ejemplo 23. Preparación de propan-2-il 4-amino-6-cloro-5-fluoropicolinato



Se disolvió propan-2-il 4-amino-5,6-difluoropicolinato (4,25 g, 19,7 mmol) en HCl (4 m en dioxano; 65 ml) en un reactor Parr Hastalloy agitado de 100 ml. El reactor se calentó a 100 °C durante 2 h. Tras el reposo a temperatura ambiente durante una noche, se formó un sólido cristalino de color amarillo. Este sólido no era soluble en EtOAc, pero se disolvió tras la agitación con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (500 ml) y EtOAc (300 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 x 50 ml) y, a continuación, con NaCl ac. sat. Los extractos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido blanquecino. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (120 g de columna de sílice; 0-100 % de gradiente de hexano-EtOAc) para dar un sólido de color blanco (2,11 g, 46 %): p.f. 190,7-192,4 °C; RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,543 (d,  $J_{\text{F-H}} = 5,7$  Hz, 1H), 6,91 (s a, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5,09 (septuplete,  $J = 6$  Hz, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 1,29 (d,  $J = 6$  Hz, 6H,  $\text{CHMe}_2$ ); RMN en  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ) (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  162,8 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 144,8 (d,  $J_{\text{F-C}} = 12$  Hz, C2/C4), 143,4 (d,  $J_{\text{F-C}} = 254$  Hz, C5), 142,7 (d,  $J_{\text{F-C}} = 4,8$  Hz, C2/C4), 136,5 (d,  $J_{\text{F-C}} = 17$  Hz, C6), 112,8 (d,  $J_{\text{F-C}} = 5$  Hz, C3), 68,9 ( $\text{CHMe}_2$ ), 21,6 (Me); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -141,0 (d,  $J_{\text{F-H}} = 6$  Hz). Anal. Calc. en  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ : C, 46,47; H, 4,33; N, 13,75. Hallado: C, 46,50; H, 4,33; N, 11,96.

Ejemplo 24. Preparación de metil 4-amino-6-cloro-5-fluoropicolinato



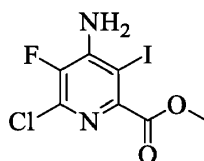
Se disolvió isopropil 4-amino-6-cloro-5-fluoropicolinato (1,35 g, 5,80 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  anhidroso (50 ml), se sometió a tratamiento con isopropóxido de titanio(IV) (300 mg, 2,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 h. Después del

enfriamiento, los productos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (30 ml). Esta solución se agitó con H<sub>2</sub>O (1 ml) durante 20 min y, a continuación, se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con NaCl ac. sat. (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el compuesto del título (1,2 g, 97 %): p.f. 180-183 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -131,36, -131,42, -135,47, -135,53; EIMS *m/z* 204.

Otro método de producción de este producto intermedio es el siguiente:

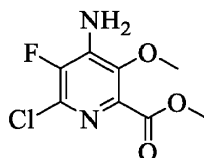
A una solución de ácido 4-amino-6-cloro-5-fluoropicolínico (23,8 g, 125 mmol) en MeOH (400 ml), enfiada en un baño de agua-hielo, se añadió cloruro de tionilo (11,78 ml, 162 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura interna de 50 °C, durante 8 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre sulfato de Mg, se filtraron y se concentraron al vacío para dar metil 4-amino-6-cloro-5-fluoropicolinato (21,9 g, 107 mmol, 86 % de rendimiento).

Ejemplo 25. Preparación de metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-yodopicolinato



Se disolvió metil 4-amino-6-cloro-5-fluoropicolinato (2,2 g, 10,8 mmol) en alcohol metílico (20 ml). La solución se sometió a tratamiento con ácido peryódico (880 mg, 3,9 mmol) y yodo (2,2 g, 8,6 mmol) y, a continuación, se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se enfrió y los productos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y, a continuación, se agitó con solución de NaHSO<sub>3</sub> al 10 % (20 ml) durante 10 min. La fase orgánica se separó y se lavó con NaCl ac. sat. (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (5-50 % de gradiente de EtOAc-hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (2,5 g, 70 %): p.f. 149-151 °C; ESIMS *m/z* 330 ([M]<sup>+</sup>); RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,17 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, OMe); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -135,79 (s).

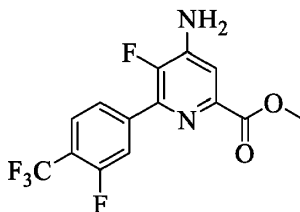
Ejemplo 26. Preparación de metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto **10** - no según las Fórmulas reivindicadas)



A un matraz de 1 litro (l) seco se añadió metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-yodopicolinato (50 g, 151 mmol) y carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 99 g, 303 mmol). Se añadió CH<sub>3</sub>OH (378 ml) y la solución se roció con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron 1,10-fenantrolina (6,00 g, 30,3 mmol) y yoduro de cobre(I) (CuI; 2,88 g, 15,13 mmol) y el matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó hasta 65 °C con nitrógeno. Después de 12 h, se añadió, de nuevo, CuI (2,88 g, 15,13 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento hasta que se observó el consumo del yodopicolinato. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. Al residuo en bruto se añadió EtOAc (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se acidificó hasta un pH=2 con HCl concentrado (conc.) y, posteriormente, se extrajo con (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolínico.

El ácido en bruto se sometió a tratamiento con CH<sub>3</sub>OH (200 ml) saturado con cloruro de hidrógeno (HCl; g) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. Tras el consumo del ácido, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y NaCl ac. sat. (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El éster en bruto se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema de eluyente de gradiente de EtOAc y hexanos, seguido de recristalización en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura (10,1 g, 36 % de rendimiento global en las dos etapas): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,67 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -135,15 (s); EIMS *m/z* 234.

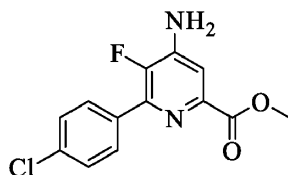
Ejemplo 27. Preparación de metil 4-amino-5-fluoro-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)picolinato



5 A un vial de microondas de 5 ml se añadió metil 4-amino-6-cloro-5-fluoropicolinato (500 mg, 2,44 mmol), 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (851 mg, 2,93 mmol), fluoruro de potasio (KF; 369 mg, 6,35 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (172 mg, 0,24 mmol). Posteriormente, se añadieron CH<sub>3</sub>CN (3,0 ml) y H<sub>2</sub>O (3,0 ml) y el vial de reacción se selló y calentó en un microondas Biotage a 115 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío.

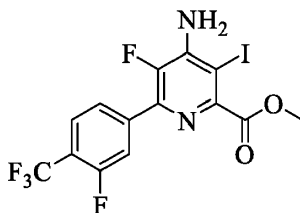
10 El producto en bruto se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema de eluyente de gradiente de EtOAc y hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (570 mg, 70 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,94 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 3H), 7,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -59,96, -59,99, -115,69, -144,18, -144,20; ESIMS *m/z* 333,21 ([M+H]<sup>+</sup>).

Metil 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoropicolinato



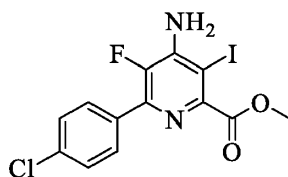
15 Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 27, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanquecino: RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -145,01; ESIMS *m/z* 281,48 ([M+H]<sup>+</sup>), 279,85 ([M-H]<sup>-</sup>).

Ejemplo 28. Preparación de metil 4-amino-5-fluoro-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-yodopicolinato



20 Se disolvió metil 4-amino-5-fluoro-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)picolinato (500 mg, 1,51 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (0,6 ml) en un matraz de fondo redondo. Se añadieron ácido peryódico (123 mg, 0,542 mmol) y yodo (306 mg, 1,204 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con un tubo de secado durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se lavó con el 10 % de tiosulfato de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; 2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, anhidroso, se filtraron y se concentraron proporcionando metil 4-amino-5-fluoro-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-yodopicolinato (635 mg, 92 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (dd, *J* = 14,8, 6,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -60,02 (t, *J* = 12,4 Hz), -115,50 (td, *J* = 12,2, 7,6 Hz), -139,91 (s); ESIMS *m/z* 459,62 ([M+H]<sup>+</sup>).

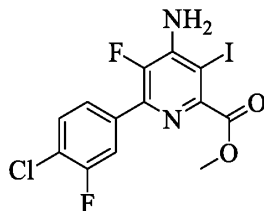
30 Metil 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-yodopicolinato



Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 28, el compuesto del título se aisló en forma de un semisólido de color

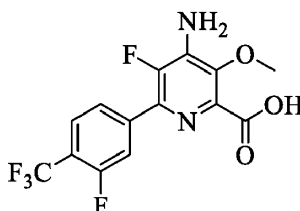
rojo: RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,85 (dd,  $J = 8,5, 1,1$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,75 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -140,67; ESIMS  $m/z$  407,69 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Metil 4-amino-6-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-3-yodopicolinato (Compuesto **91**)



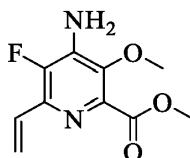
- 5 Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 28, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color rosa pálido: RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77-7,84 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -140,15, -115,85. ESIMS  $m/z$  425 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 423 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Ejemplo 29. Preparación de ácido 4-amino-5-fluoro-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-metoxipicolínico (Compuesto **11**)



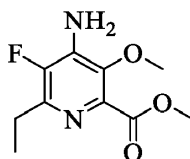
- 10 Se añadieron metil 4-amino-5-fluoro-3-yodopicolinato (0,2 g, 0,437 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,284 g, 0,873 mmol), 1,10-fenantrolina (17 mg, 0,087 mmol) y  $\text{CuI}$  (8,3 mg, 0,044 mmol) a un matraz de fondo redondo seco con nitrógeno. Se añadió  $\text{CH}_3\text{OH}$  (4,4 ml) y la reacción se calentó a  $70^\circ\text{C}$  hasta el consumo completo del yodopicolinato. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo en bruto se acidificó con  $\text{HCl}$  2 M y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,126 g, 80 %) en forma de un semisólido de color rojo: RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 - 7,63 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 4,08 (s, 3H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -59,91, -59,93, -59,94, -115,72, -115,75, -140,39; ESIMS  $m/z$  347,81 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).
- 15

Ejemplo 30. Preparación de metil 4-amino-5-fluoro-3-metoxi-6-vinilpicolinato (Compuesto **12** - no según las Fórmulas reivindicadas)



- 20 Se calentó una mezcla de metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (405 mg, 1,73 mmol), tributil(vinil)estannano (1,097 g, 3,46 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (181 mg, 0,26 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,5 ml) a  $120^\circ\text{C}$  en un microondas Biotage durante 30 min. La cromatografía en columna (0-40 % de  $\text{EtOAc}$ /hexanos) de la mezcla de reacción en bruto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,38 g, 97 %): RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,88 (ddd,  $J = 17,5, 11,1, 1,4$  Hz, 1H), 6,33 (dd,  $J = 17,5, 1,6$  Hz, 1H), 5,57 (ddd,  $J = 11,1, 1,6, 0,7$  Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -143,2; ESIMS  $m/z$  227 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).
- 25

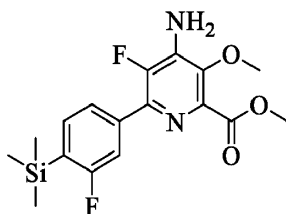
Ejemplo 31. Preparación de metil 4-amino-6-etil-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto **13** - no según las Fórmulas reivindicadas)



- 30 Al metil 4-amino-5-fluoro-3-metoxi-6-vinilpicolinato (0,32 g, 1,42 mmol) en  $\text{EtOAc}$  (5 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % ( $\text{Pd/C}$ ; 0,16 g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche, se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar metil 4-amino-6-etil-5-fluoro-3-metoxipicolinato (0,21 g, 0,92 mmol) en forma de un sólido de color blanco: p.f.  $110,5-113,0^\circ\text{C}$ ; RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,41 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,81 (cd,  $J = 7,6, 2,7$  Hz, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H); RMN en  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,2, 148,6, 146,2,

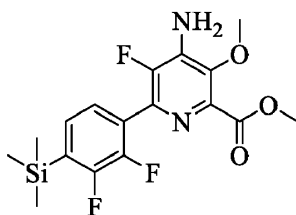
144,2, 136,8, 136,1, 61,5, 52,7, 25,3, 12,9; RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -142,6; EIMS  $m/z$  228.

Ejemplo 32. Preparación de metil 4-amino-5-fluoro-6-(3-fluoro-4-(trimetilsilil)fenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto 14)



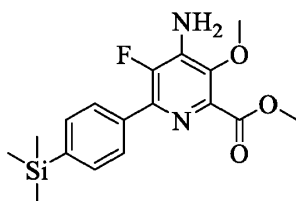
5 A un vial de seguridad de microondas de 5 ml se añadieron metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (0,400 g, 1,705 mmol), (2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano (0,690 g, 2,344 mmol), KF (0,297 g, 5,11 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,120 g, 0,170 mmol). Se añadió una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml) y el vial de reacción se tapó y colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 20 min a 115 °C con control externo de la temperatura del sensor de infrarrojos (IR) desde el lado del recipiente. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) y la capa orgánica se filtró a través de un tapón de algodón. Se combinó una extracción adicional que usaba EtOAc (25 ml) con el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (50 g). Después de la filtración de los productos orgánicos combinados a través de un tapón de algodón y la concentración en un evaporador rotatorio, el residuo se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema de eluyente de gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa claro (333 mg, 53 %): RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 7,6, 5,9$  Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 0,33 (s, 9H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -100,72, -140,12; ESIMS  $m/z$  367 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ejemplo 33. Preparación de metil 4-amino-6-(2,3-difluoro-4-(trimetilsilil)fenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto 15)



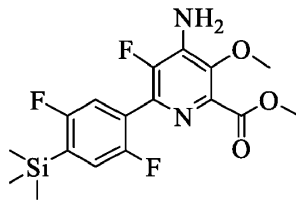
20 A un vial de microondas de 20 ml se añadieron metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (0,80 g, 3,41 mmol), (2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano (1,28 g, 4,09 mmol), carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; 0,36 g, 3,41 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,24 g, 0,34 mmol). Posteriormente, se añadieron  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,7 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5,7 ml) y el vial de reacción se selló y calentó en un microondas Biotage hasta 115 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema de eluyente de gradiente de EtOAc y hexanos para producir metil 4-amino-6-(2,3-difluoro-4-(trimetilsilil)fenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (0,99 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 123-125 °C; RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (ddd,  $J = 7,6, 5,5, 1,1$  Hz, 1H), 7,20 (ddd,  $J = 7,7, 4,5, 1,4$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 0,41 - 0,28 (m, 9H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -127,39, -127,45, -127,46, -137,48, -137,56, -140,78, -140,85, -140,86, -140,92; ESIMS  $m/z$  383,20 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Metil 4-amino-5-fluoro-3-metoxi-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato (Compuesto 16)



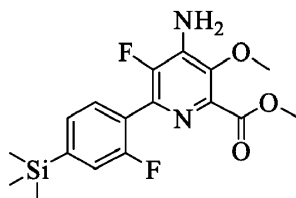
35 Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 33, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color rojo: RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,63 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -141,15; ESIMS  $m/z$  349,59 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ejemplo 34. Preparación de metil 4-amino-6-(2,5-difluoro-4-(trimetilsilil)fenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto 17)



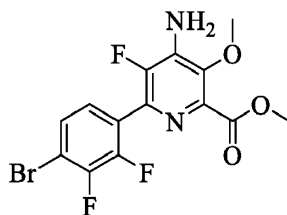
Se suspendieron (2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano (1,785 g, 4,69 mmol, 82 % de pureza), metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (1 g, 4,26 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,542 g, 5,11 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,299 g, 0,426 mmol) en una mezcla de 3:1 de CH<sub>3</sub>CN (7,99 ml) y H<sub>2</sub>O (2,66 ml) en un vial de microondas. La mezcla de reacción se irradió a 90 °C durante 20 min. La reacción se controló mediante TLC y cromatografía líquida de ultrarrendimiento (UPLC en inglés). La mezcla se vertió en una solución de NaCl ac. semisat. y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, ISCO, columna de 120 g, gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,977 g, 60 %): p.f. 137-139 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (dd, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 0,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 9H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -107,12, -121,88, -137,27; ESIMS *m/z* 384 ([M]<sup>+</sup>).

Metil 4-amino-5-fluoro-6-(2-fluoro-4-(trimetilsilil)fenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto 18)



Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 34, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 127-129 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 10,1, 0,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 0,28 (s, 9H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,17, -137,36; ESIMS *m/z* 367 ([M+H]<sup>+</sup>).

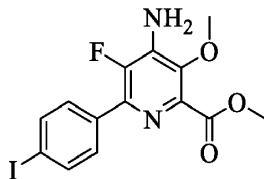
Ejemplo 35. Preparación de metil 4-amino-6-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto 19)



Se disolvió metil 4-amino-5-fluoro-3-metoxi-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato (300 mg, 0,78 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (3,9 ml) y, a continuación, se añadió bromo (0,402 ml, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) y se añadió el 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo, además, con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema de eluyente de gradiente de EtOAc y hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (123 mg, 40 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,67 (ddd, *J* = 8,3, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -131,44, -131,45, -131,46, -131,50, -131,50, -131,51, -131,52, -136,12, -136,14, -136,19, -136,20, -136,22, -136,26, -136,28, -138,65, -138,72; ESIMS *m/z* 392,06 ([M+H]<sup>+</sup>).

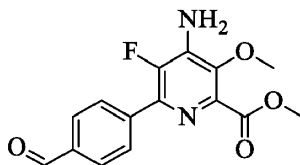
Los Compuestos 20-22 en la Tabla 1 se sintetizaron como en el Ejemplo 35.

Ejemplo 36. Preparación de metil 4-amino-5-fluoro-6-(4-yodofenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto **23**)



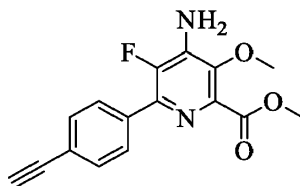
- 5 Se disolvió metil 4-amino-5-fluoro-3-metoxi-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato (239 mg, 0,686 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,4 ml) y monoclورو de yodo (78  $\mu$ l, 1,557 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se inactivó con el 10 % de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante RP-HPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (270 mg, 98 %): RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 6,54 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -140,64; ESIMS  $m/z$  403,61 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).
- 10 Los Compuestos **24-28** en la Tabla 1 y el metil 4-amino-6-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato se sintetizaron como en el Ejemplo 36.

Ejemplo 37. Preparación de metil 4-amino-5-fluoro-6-(4-formilfenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto **29**)



- 15 A un vial de seguridad de microondas de 5 ml se añadió metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (0,400 g, 1,705 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (0,435 g, 1,875 mmol), KF (0,297 g, 5,11 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,120 g, 0,170 mmol). Se añadió una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml) y el vial de reacción se tapó y colocó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 20 min a 115  $^\circ\text{C}$  con control externo de la temperatura del sensor de infrarrojos desde el lado del recipiente. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) y la capa orgánica se filtró a través de un tapón de algodón. Se combinó una extracción adicional que usaba EtOAc (25 ml) con el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (50 g). Después de la filtración de los productos orgánicos combinados a través de un tapón de algodón y la concentración en un evaporador rotatorio, el residuo se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema de eluyente de gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color canela (335 mg, 65 %): RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,08 (s, 1H), 8,09 (dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz, 2H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139,69; ESIMS  $m/z$  305 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 303 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).
- 20
- 25

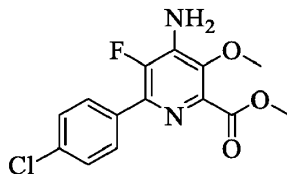
Ejemplo 38. Preparación de metil 4-amino-6-(4-etinilfenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto **30**)



- 30 A un vial de reacción de 20 ml se añadieron metil 4-amino-5-fluoro-6-(4-formilfenil)-3-metoxipicolinato (0,41 g, 1,347 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,372 g, 2,69 mmol) y  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 ml). Se añadió dimetil 1-diazo-2-oxopropilfosfonato (0,311 g, 1,617 mmol) en una parte. Después de la agitación durante 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) y se lavó con el 5 % de  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  (5 g), se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema de eluyente de gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (297 mg, 73 %): RMN en  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,15 (s, 1H); RMN en  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139,97; ESIMS  $m/z$  301 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 299 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).
- 35



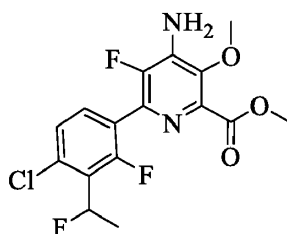
Ejemplo 39. Preparación de metil 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto **31**)



A una solución de metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (200 mg, 0,852 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1,246 ml) y H<sub>2</sub>O (1,246 ml) se añadieron 2-(4-clorofenil)-1,3,2-dioxaborinano (251 mg, 1,279 mmol), KF (149 mg, 2,56 mmol), acetato de paladio(II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>; 19,14 mg, 0,085 mmol) y sal trisódica de ácido trifenilfosfina-3,3',3''-trisulfónico (100 mg, 0,170 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage de sobremesa a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (eluyendo con el 10 % de EtOAc/40 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/50 % de hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color canela (191 mg, 72,1 %): p.f. 93-94 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), ESIMS *m/z* 311 ([M+H]<sup>+</sup>), 309 ([M-H]<sup>-</sup>).

El Compuesto **32** en la Tabla 1 se sintetizó como en el Ejemplo 39.

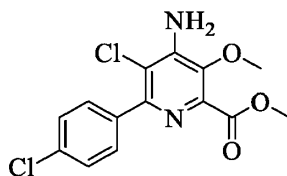
Ejemplo 40. Preparación de metil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto **33**)



Se combinaron metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (0,400 g, 1,705 mmol), 2-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (preparado como se describe en el documento WO2009029735 A1 20090305; 0,671 g, 2,216 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,120 g, 0,170 mmol) y KF (0,258 g, 4,43 mmol) en una mezcla de 1:1 de CH<sub>3</sub>CN (2,84 ml) y H<sub>2</sub>O (2,84 ml). La mezcla de reacción se irradió en un microondas Biotage a 115 °C en un vial sellado durante 20 min. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente del 5-40 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón-naranja adherente (0,545 g, 81 %): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,29 (dt, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 6,39 - 6,03 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H), 1,85 - 1,68 (m, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -113,81, -113,87, -113,90, -113,95, -137,05, -137,14, -175,47, -175,52; ESIMS *m/z* 375 ([M+H]<sup>+</sup>), 373 ([M-H]<sup>-</sup>).

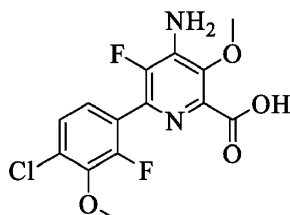
Los Compuestos **34-43** y **69** en la Tabla 1 se sintetizaron como en el Ejemplo 40.

Ejemplo 41. Preparación de metil 4-amino-5-cloro-6-(4-clorofenil)-3-metoxipicolinato (Compuesto **44**)



A un vial de microondas de 5 ml se añadieron metil 4-amino-6-bromo-5-cloro-3-metoxipicolinato (200 mg, 0,677 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (116 mg, 0,744 mmol), KF (102 mg, 1,760 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (48 mg, 0,068 mmol). Posteriormente, se añadieron CH<sub>3</sub>CN (1,1 ml) y H<sub>2</sub>O (1,1 ml) y el vial de reacción se selló y calentó en un microondas Biotage a 115 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema de eluyente de gradiente de EtOAc y hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (106 mg, 47 %): p.f. 139-141 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); ESIMS *m/z* 326,00 ([M-H]<sup>-</sup>).

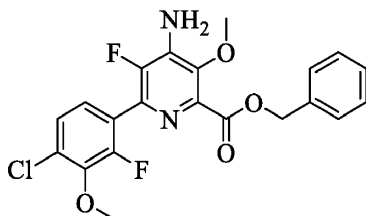
Ejemplo 42. Preparación de ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoro-3-metoxipicolínico (Compuesto 45)



Se disolvió metil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (0,77 g, 2,15 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (14 ml) y se añadió hidróxido de sodio 2 N (NaOH; 4,3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se acidificó con HCl 2 N y se concentró para retirar la mayoría de CH<sub>3</sub>OH. El precipitado que se formó se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (668 mg, 90 %): p.f. 143-146 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,02 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -128,66, -128,74, -134,93, -135,01; ESIMS *m/z* 345 ([M+H]<sup>+</sup>), 343 ([M-H]<sup>-</sup>).

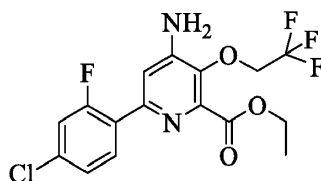
Los Compuestos **46-65** y **70-71** en la Tabla 1 se sintetizaron como en el Ejemplo 42.

Ejemplo 43. Preparación de bencil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato (Compuesto 66)



A una solución de ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoro-3-metoxipicolínico (140 mg, 0,406 mmol) en DMSO (1,354 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67,4 mg, 0,487 mmol) y (bromometil)benceno (76 mg, 0,447 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 min en un microondas Biotage. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se separaron de la capa acuosa en un separador de fases Biotage. A continuación, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con el 0-50 % de acetona en hexanos) para proporcionar un sólido de color blanco (125 mg, 69 %): p.f. 119 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,98 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), ESIMS *m/z* 436 ([M+H]<sup>+</sup>), 434 ([M-H]<sup>-</sup>).

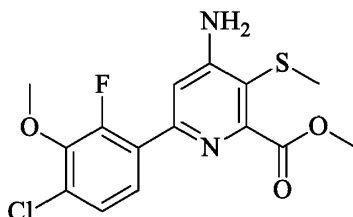
Ejemplo 44. Preparación de etil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)picolinato (Compuesto 67)



A una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (3,9 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54 mg, 3,9 mmol) se añadió (*E*)-etil 3-bromo-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(((metilsulfonil)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropicolinato (preparado como en la publicación de solicitud de patente estadounidense 2010/0311594 A1 de Renga, J. M. y col., jueves, 9 de diciembre de 2010; 450 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, a continuación, se diluyó con Ft<sub>2</sub>O y se lavó con HCl 1 M. Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con el 0-50 % de EtOAc/hexanos proporcionando un sólido blanquecino: 190 mg, 74 %): p.f. 123-135 °C; RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,15 (dd, *J* = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,46 (m, 4H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 393 ([M+H]<sup>+</sup>), 391 ([M-H]<sup>-</sup>).

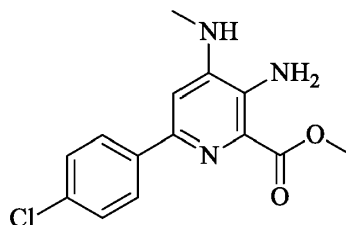
El Compuesto **68** en la Tabla 1 se sintetizó como en el Ejemplo 44.

Ejemplo 57. Preparación de etil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(metiltio)picolinato (Compuesto **88**)



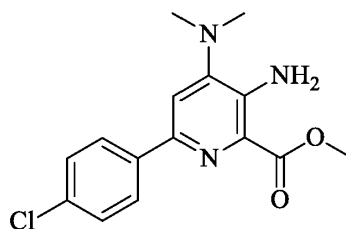
A una solución de (*E*)-metil 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-(((metilsulfonyl)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato (200 mg, 0,44 mmol) en DMSO (1,4 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (181 mg, 1,3 mmol), seguido de tiometóxido de sodio (93 mg, 1,3 mmol). Después de 10 min, la reacción se inactivó con solución de HCl 1 M y, a continuación, se extrajo con éter de dietilo. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con el 30 % de Et<sub>2</sub>O en pentano para producir y proporcionar un sólido de color marrón (56 mg, 34 %): p.f. 93-94 °C; RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (dd, *J* = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,47 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,30 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 369 ([M-H]).

Ejemplo 58. Metil 3-amino-6-(4-clorofenil)-4-(metilamino)picolinato (Compuesto **86**)



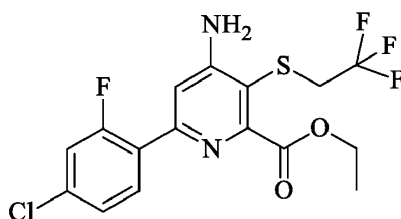
A una solución de (*E*)-metil 3-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(((metilsulfonyl)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato (100 mg, 0,254 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió metanamina 2 M en THF (0,8 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y, a continuación, esta se diluyó con H<sub>2</sub>O. El producto se desprendió de la solución y se recogió en un embudo Buchner y se secó al vacío para producir un sólido de color marrón (49 mg, 66 %): p.f. 178-200 °C; RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 292 ([M+H]<sup>+</sup>), 290 ([M-H]).

Ejemplo 59. Metil 3-amino-6-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)picolinato (Compuesto **87**)



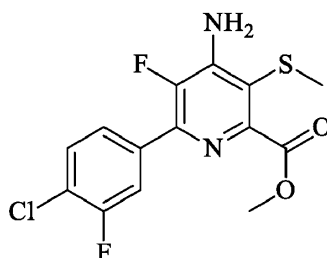
A una solución de (*E*)-metil 3-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(((metilsulfonyl)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato (100 mg, 0,254 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió dimetilamina 2 M en THF (0,8 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y, a continuación, esta se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con el 20 % de EtOAc en pentano para proporcionar un sólido de color marrón (45 mg, 58 %): p.f. 153-154 °C, RMN en <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,79 (s, 6H); ESIMS *m/z* 306 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 60. Etil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)picolinato (Compuesto **89**)



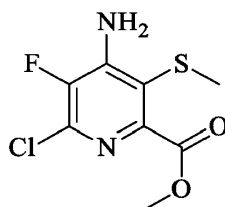
5 A una solución de (*E*)-etil 3-bromo-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(((metilsulfonyl)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato (200 mg, 0,43 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,4 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (235 mg, 1,7 mmol). La solución se agitó durante 1 h y, a continuación, se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. Los residuos se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un sólido de color amarillo (130 mg, 75 %, 80 % puro, el 20 % restante es etil 3-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(((2,2,2-trifluoroetil)tio)picolinato): RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 16H), 5,20 (s, 2H), 4,48 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (c, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -66,36 (s), -113,57 (s); ESIMS *m/z* 409 ([M+H]<sup>+</sup>), 407 ([M-H]<sup>-</sup>).

Ejemplo 61. Preparación de metil 4-amino-6-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-3-(metiltio)picolinato (Compuesto 93)



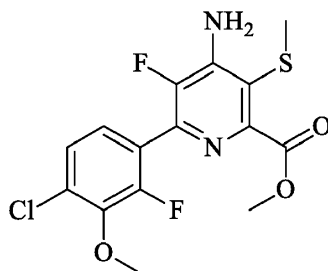
10 Se disolvieron metil 4-amino-6-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-3-yodopicolinato (420 mg, 0,99 mmol) y tri-*n*-butilmetiltioestannano (530 mg, 1,6 mmol) en 5 ml de DMF seca. La solución se purgó con una corriente de nitrógeno durante 10 min, se sometió a tratamiento con cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (70 mg, 0,01 mmol) y yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,01 mmol) y se calentó hasta 100 °C. Después de 5 h, se añadieron 350 mg adicionales, 1,0 mmol, del estannano y se continuó el calentamiento durante 8 h más. Después del enfriamiento, la mezcla se agitó con 10 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo y, a continuación, se filtró a través de un tapón de lana de vidrio para retirar los sólidos de color amarillo. La fase orgánica se separó y se agitó con 25 ml de solución de bifluoruro de potasio ac. al 10 % durante 30 min. Después de la filtración a través de tierra de diatomeas, la solución se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de NaCl sat., se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0-40 % de acetato de etilo-hexano. Después de la evaporación de los disolventes, el producto oleoso se agitó con hexano para producir un sólido de color blanco que se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 260 mg del producto escrito en forma de un sólido de color blanco: p.f. 125-126 °C; RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (dd, *J* = 28,9, 9,5 Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -115,10, -143,40; ESIMS *m/z* 345 ([M+H]<sup>+</sup>), 343 ([M-H]<sup>-</sup>).

25 Ejemplo 62. Preparación de metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-(metiltio)picolinato (Compuesto 74)



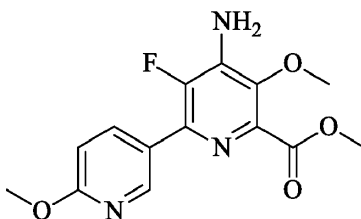
30 Se combinaron metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-yodopicolinato (1,5 g, 4,6 mmol), tri-*n*-butilmetiltioestannano (2,5 g, 7,3 mmol), cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (320 mg, 0,46 mmol) y yoduro de cobre (I) (90 mg, 0,46 mmol) en 15 ml de DMF desaireada y seca y se calentaron hasta 80 °C. Después de 3 h, se añadió otra parte de 2,5 g del estannano y se continuó el calentamiento durante 18 h. Después del enfriamiento, la mezcla se agitó con 25 ml de solución de bifluoruro de potasio al 10 % durante 20 min. La mezcla heterogénea se agitó con 100 ml de acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas para retirar los sólidos espesos. La fase orgánica separada se lavó dos veces con 15 ml de agua, 15 ml de NaCl sat., se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-25 % de acetato de etilo-DCM. El residuo gomoso se agitó con hexano para producir el producto escrito en forma de un sólido de color blanco, 800 mg. P.f.: 75-77 °C. RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,35 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -138,81. EIMS *m/z* 250.

Ejemplo 63. Preparación de metil 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoro-3-(metiltio)picolinato (Compuesto 94)



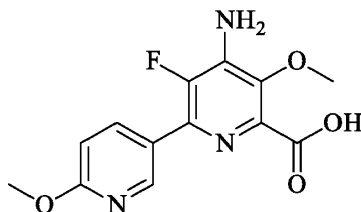
Se combinaron metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-(metiltio)picolinato (300 mg, 1,2 mmol), 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (450 mg, 1,6 mmol), fluoruro de cesio (370 mg, 2,4 mmol) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (84 mg, 0,12 mmol) en 5 ml de 1:1 de acetonitrilo-agua y se calentaron en un reactor de microondas a 115 °C durante 30 min. La mezcla se agitó con 30 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 10 ml de NaCl sat., se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílice con un gradiente del 0-40 % de acetato de etilo-hexano. El material gomoso se agitó con hexano para producir el compuesto escrito en forma de un sólido de color blanco, 60 mg. P.f.: 113-117 °C. RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 - 7,24 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,98 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -127,97, -128,06, -140,43, -140,52. ESIMS *m/z* 375 ([M+H]<sup>+</sup>), 373 ([M-H]<sup>-</sup>).

Ejemplo 64. Preparación de metil 4-amino-3-fluoro-5,6'-dimetoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato (Compuesto 75)



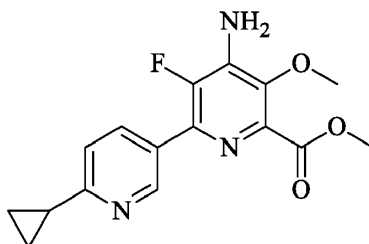
En un tubo, se cargaron metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (500 mg, 2,131 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (391 mg, 2,56 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (78 mg, 0,107 mmol) y fluoruro de cesio (647 mg, 4,26 mmol) en forma de sólidos. El tubo se selló y cargó con atmósfera inerte. A continuación, se diluyeron los sólidos con dioxano (5.700 μl) y agua (1.400 μl). La suspensión resultante se calentó hasta 85 °C durante 18 h. La solución de reacción se vertió en una solución de salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó (cromatografía ultrarrápida: sílice, 5-50 % de EtOAc en 16 CV de hexanos; C<sub>18</sub> del 5-100 % de ACN en 16 CV de H<sub>2</sub>O) para producir metil 4-amino-3-fluoro-5,6'-dimetoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato (186 mg, 0,605 mmol, 28,4 % de rendimiento). ESIMS en *m/z* 308 (M+H)<sup>+</sup>. RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,53 (s, 2H), 6,95 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (ddd, *J* = 8,6, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H). RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -141,20.

Ejemplo 65. Preparación de ácido 4-amino-3-fluoro-5,6'-dimetoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxílico (Compuesto 78)



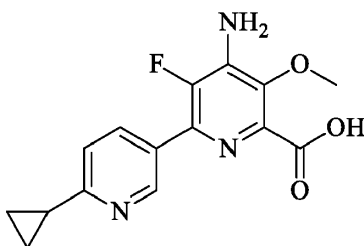
A una solución de metil 4-amino-3-fluoro-5,6'-dimetoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato (100 mg, 0,325 mmol) en THF (1,0 ml), MeOH (1,000 ml) y agua (0,500 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1,430 mmol) en forma de un sólido. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, la solución de reacción se concentró al vacío hasta sequedad. El sólido resultante se suspendió en H<sub>2</sub>O y el pH se ajustó hasta 3,8, formando un ppt. La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 4-amino-3-fluoro-5,6'-dimetoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxílico (80,1 mg, 0,273 mmol, 84 % de rendimiento). ESIMS en *m/z* 294 (M+H)<sup>+</sup>. RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,78 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,47 (s, 2H), 6,95 (dd, *J* = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (ddd, *J* = 8,7, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 8,61 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 13,02 (s, 1H). RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -141,78.

Ejemplo 66. Preparación de metil 4-amino-6'-ciclopropil-3-fluoro-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato (Compuesto **76**)



5 En un tubo, se cargaron metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-metoxipicolinato (500 mg, 2,131 mmol) (~90 % puro), ácido (6-ciclopropilpiridin-3-il)borónico (417 mg, 2,56 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (78 mg, 0,107 mmol) y fluoruro de cesio (647 mg, 4,26 mmol) en forma de sólidos. El tubo se selló y cargó con atmósfera inerte. A continuación, los sólidos se diluyeron con dioxano (5,7 ml) y agua (1,4 ml). La suspensión resultante se calentó hasta 85 °C durante 18 h. La solución de reacción se vertió en una solución de salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó (cromatografía ultrarrápida: sílice, 5-50 % de EtOAc en 16 CV de hexanos; C<sub>18</sub> del 5-100 % de ACN en 16 CV de H<sub>2</sub>O) para producir metil 4-amino-6'-ciclopropil-3-fluoro-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato (0,218 g, 0,687 mmol, 32,2 % de rendimiento). ESIMS en *m/z* 318 (M+H)<sup>+</sup>. RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,99 (tt, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 4H), 2,17 (tt, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,55 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 8,77 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H). RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -141,19.

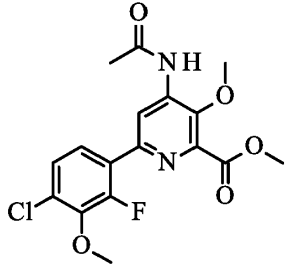
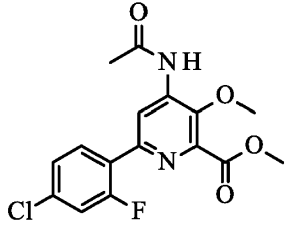
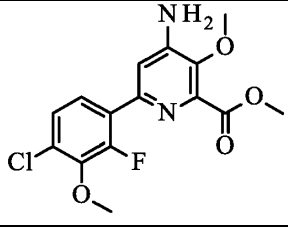
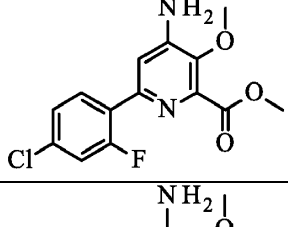
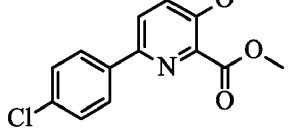
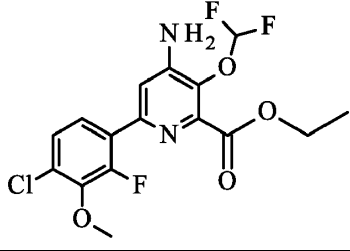
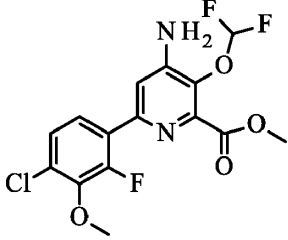
Ejemplo 67. Preparación de ácido 4-amino-6'-ciclopropil-3-fluoro-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxílico (Compuesto **77**)

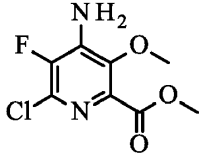
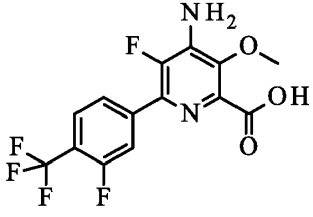
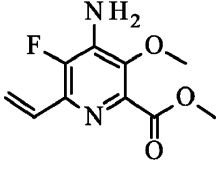
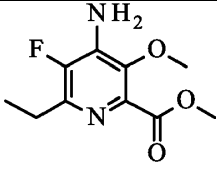
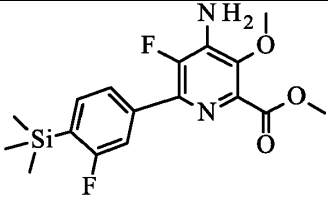
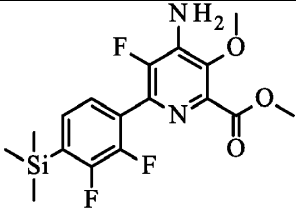
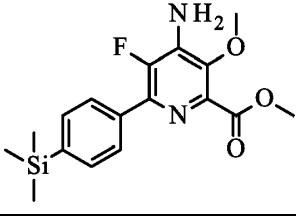
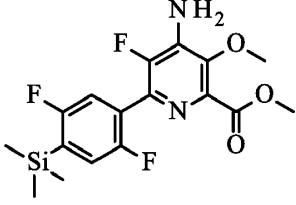


15 A una solución de metil 4-amino-6'-ciclopropil-3-fluoro-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato (100 mg, 0,315 mmol) en THF (1,00 ml), MeOH (1,000 ml) y agua (0,500 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (65 mg, 1,549 mmol) en forma de un sólido. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, la solución de reacción se concentró al vacío hasta sequedad. El sólido resultante se suspendió en H<sub>2</sub>O y el pH se ajustó hasta 4,0, formando un ppt. La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 4-amino-6'-ciclopropil-3-fluoro-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-carboxílico (50,0 mg, 0,165 mmol, 52,3 % de rendimiento). ESIMS en *m/z* 304 (M+H)<sup>+</sup>. RMN en <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,92 - 1,06 (m, 4H), 2,17 (tt, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 8,05 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 8,81 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 13,03 (s, 1H). RMN en <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -141,73.

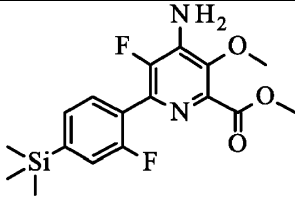
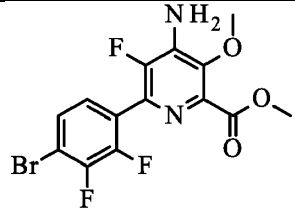
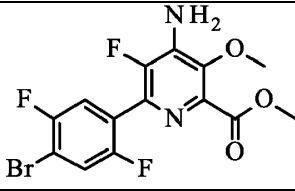
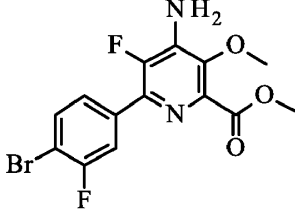
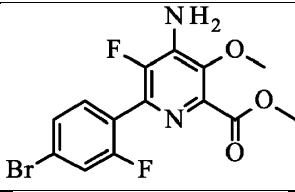
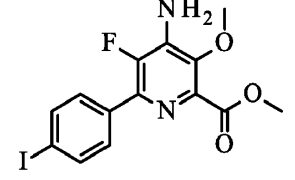
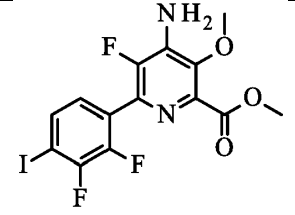
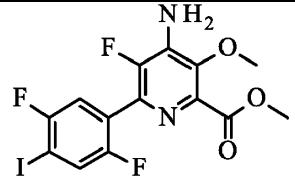
Tabla 1. Estructuras de los Compuestos en los Ejemplos

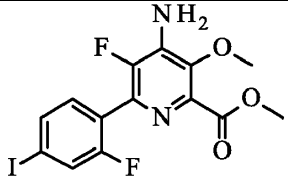
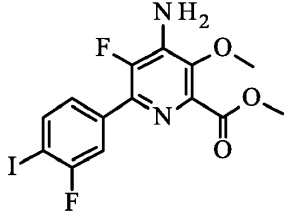
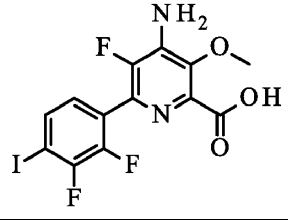
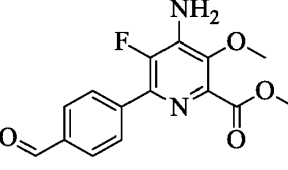
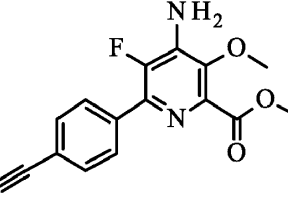
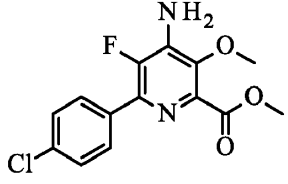
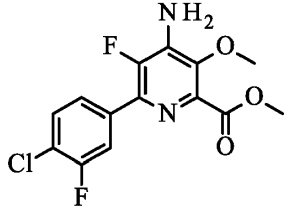
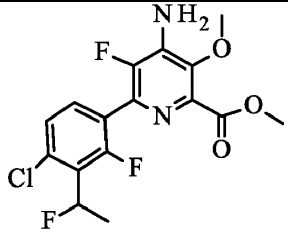
Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
1*		9	Metil 4,6-dicloro-3-metoxipicolinato

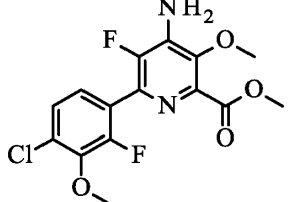
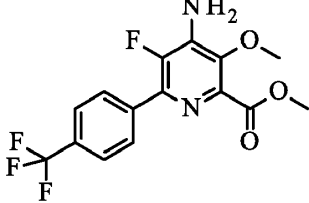
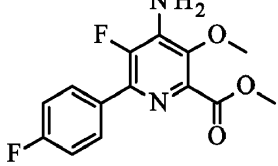
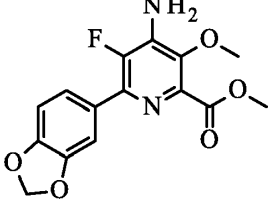
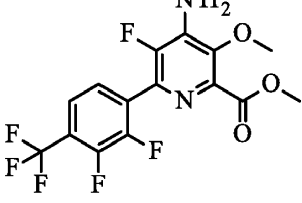
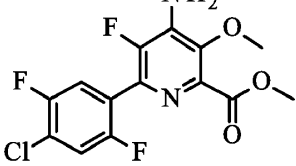
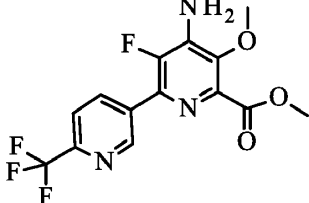
Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
3		12	Metil 4-acetamido-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxipicolinato
4		12	Metil 4-acetamido-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipicolinato
5		13	Compuesto 3
6		13	Compuesto 4
7		14	Metil 4-amino-6-bromo-3-metoxipicolinato
8		19	2-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(difluorometoxi)piridin-4-amina
9		19	2-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(difluorometoxi)piridin-4-amina

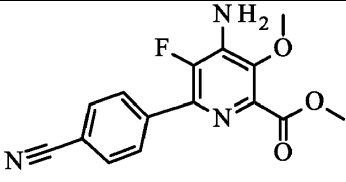
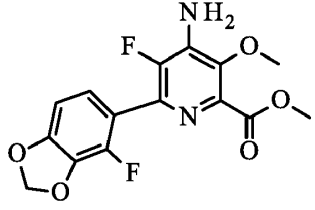
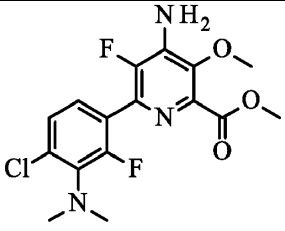
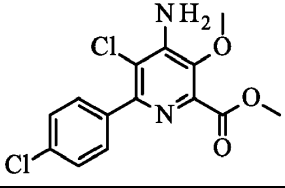
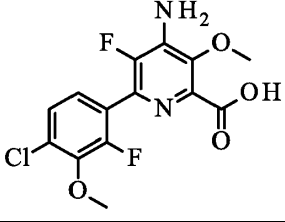
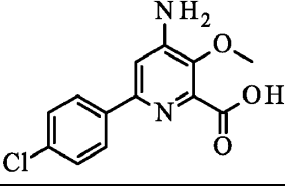
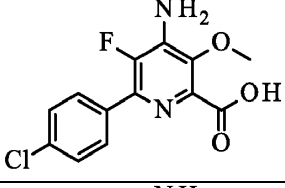
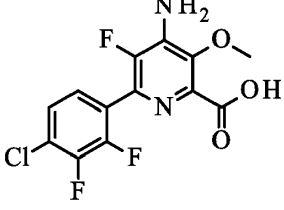
Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
10*		26	Metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-yodopicolinato
11		29	Metil 4-amino-5-fluoro-3-yodopicolinato
12*		30	Compuesto 10
13*		31	Compuesto 12
14		32	Compuesto 10; (2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano
15		33	Compuesto 10; (2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano
16		33	Compuesto 10
17		34	Compuesto 10; (2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano

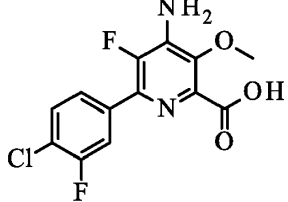
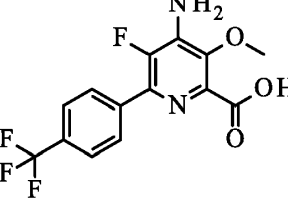
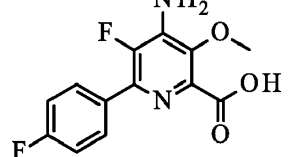
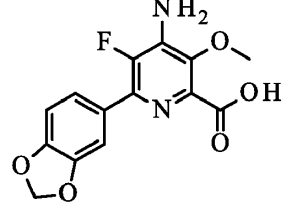
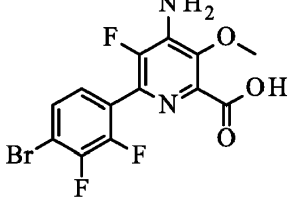
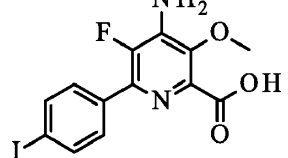
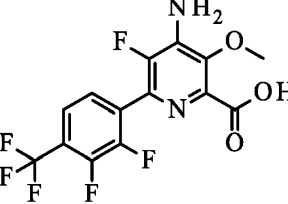
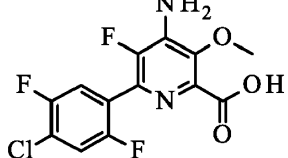


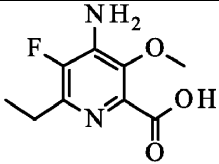
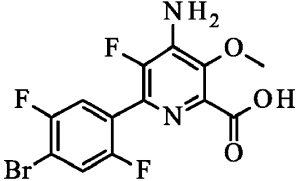
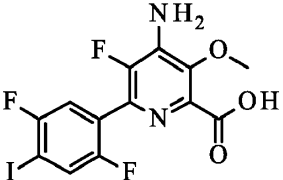
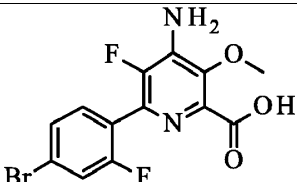
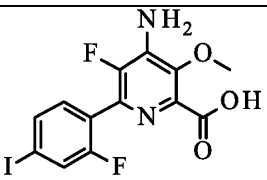
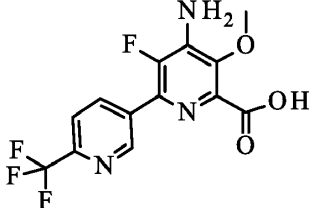
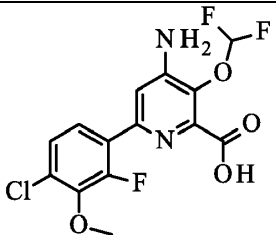
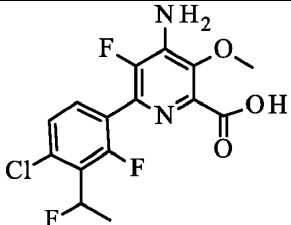
Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
18		34	Compuesto 10; (3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)trimetilsilano
19		35	Compuesto 15
20		35	Compuesto 17
21		35	Compuesto 14
22		35	Compuesto 18
23		36	Compuesto 16
24		36	Compuesto 15
25		36	Compuesto 17

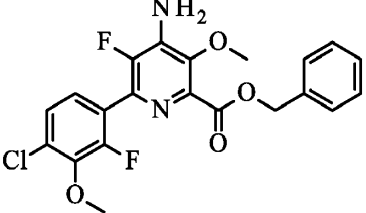
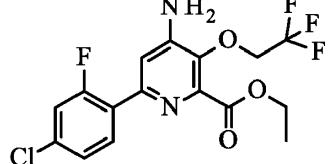
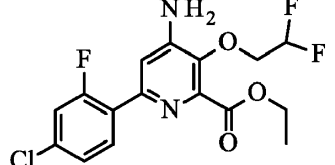
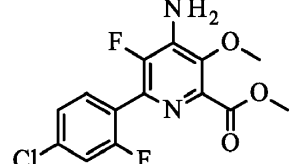
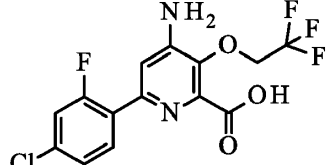
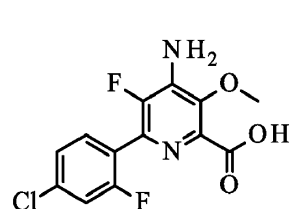
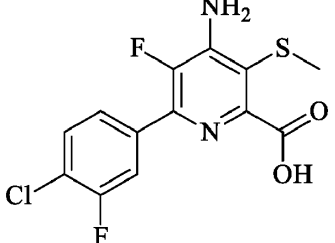
Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
26		36	Compuesto 18
27		36	Compuesto 14
28		42	Compuesto 24
29		37	Compuesto 10
30		38	Compuesto 29
31		39	Compuesto 10
32		39	Compuesto 10
33		40	Compuesto 10

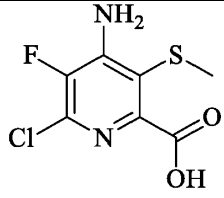
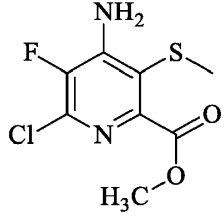
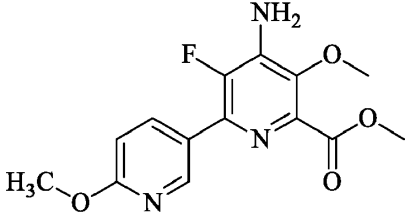
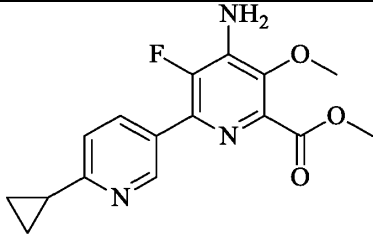
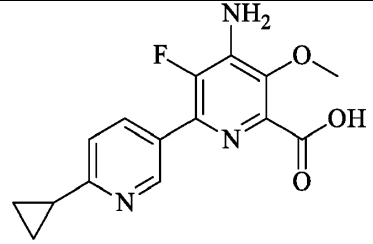
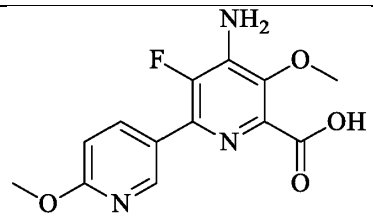
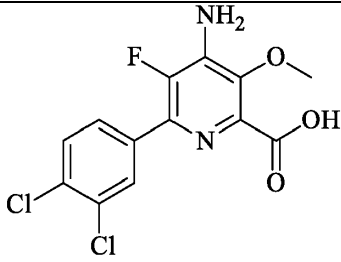
Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
34		40	Compuesto 10
35		40	Compuesto 10
36		40	Compuesto 10
37		40	Compuesto 10
38		40	Compuesto 10
39		40	Compuesto 10
40		40	Compuesto 10

Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
41		40	Compuesto 10
42		40	Compuesto 10
43		40	Compuesto 10
44		41	Metil 4-amino-6-bromo-5-cloro-3-metoxipicolinato
45		42	Compuesto 5
46		42	Compuesto 7
47		42	Compuesto 31
48		42	Metil 4-amino-6-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-5-fluoro-3-metoxipicolinato

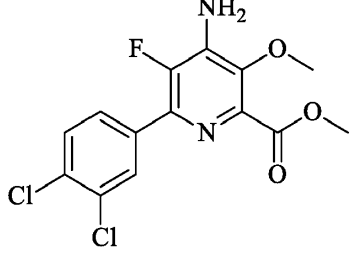
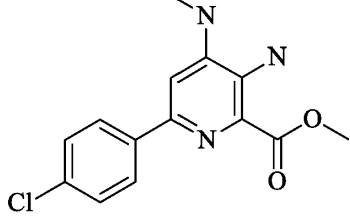
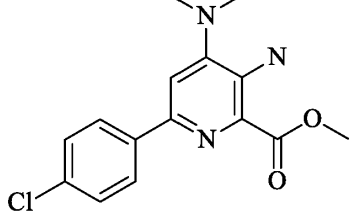
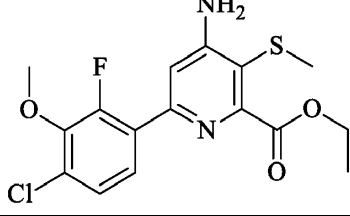
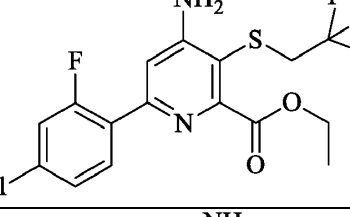
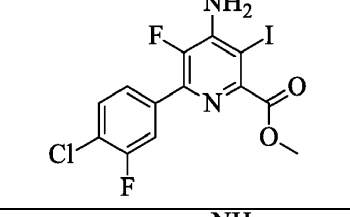
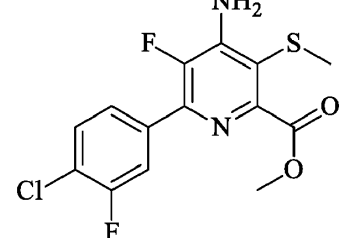
Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
49		42	Compuesto 32
50		42	Compuesto 35
52		42	Compuesto 36
53		42	Compuesto 37
54		42	Compuesto 19
55		42	Compuesto 23
56		42	Compuesto 38
57		42	Compuesto 39

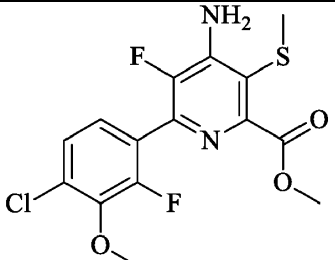
Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
58*		42	Compuesto 13
59		42	Compuesto 20
60		42	Compuesto 25
61		42	Compuesto 22
62		42	Compuesto 26
63		42	Compuesto 40
64		42	Compuesto 9
65		42	Compuesto 33

Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
66		43	Compuesto 45
67		44	(E)-etil 3-bromo-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(((metilsulfonil)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropicolinato
68		44	(E)-etil 3-bromo-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(((metilsulfonil)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropicolinato
69		40	Compuesto 10
70		42	Compuesto 67
71		42	Compuesto 69
72		42	Compuesto 93

Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
73		42	Compuesto 74
74		62	Metil 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-yodopicolinato
75		64	Compuesto 10
76		66	Compuesto 10
77		67	Compuesto 76
78		65	Compuesto 75
79		65	Compuesto 80



Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
80		66	Compuesto 10
86		58	(E)-metil 3-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(((metilsulfonil)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato
87		59	(E)-metil 3-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(((metilsulfonil)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato
88		57	(E)-metil 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-(((metilsulfonil)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato
89		60	(E)-etil 3-bromo-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(((metilsulfonil)oxi)imino)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato
91		28	Metil 4-amino-6-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoropicolinato
93		61	Compuesto 91

Número de Compuesto	Estructura	Preparado como se describe en el Ejemplo:	Precursor
94		63	Compuesto 74

\* no según las Fórmulas reivindicadas

Tabla 2. Datos analíticos de los Compuestos en la Tabla 1

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> m/z	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
1*	Sólido de color blanco	78-79	EIMS m/z 216	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 6,76 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H)	
3	Aceite de color amarillo		383 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	
4	Aceite de color amarillo		353 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 8,4, 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	
5	Sólido blanquecino	114-118	341 ([M+H] <sup>+</sup> ), 339 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,61 (dd, J = 8,5, 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,96 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H)	
6	Sólido de color blanco	139-144	311 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,0, 0,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H)	
7	Aceite de color marrón		291 ([M-H] <sup>-</sup> )	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H)	

ES 2 795 438 T3

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> m/z	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
8	Sólido de color blanco		391 ([M+H] <sup>+</sup> ), 389 ([M-H] <sup>-</sup> )	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,66 (dd, <i>J</i> = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 6,72 (t, <i>J</i> = 75,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 1,42 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -79,74, -132,19
9	Sólido de color blanco	162-164	375 ([M-H] <sup>+</sup> )	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,63 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,75 (t, <i>J</i> = 57 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,975 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 3H)	
10*	Sólido de color púrpura		EIMS m/z 234	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 4,67 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -135,15 (s)
11	Semisólido de color rojo		347,81 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,83 - 7,63 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 4,08 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -59,91, -59,93, -59,94, -115,72, -115,75, -140,39
12*	Líquido de color amarillo		227 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 6,88 (ddd, <i>J</i> = 17,5, 11,1, 1,4 Hz, 1H), 6,33 (dd, <i>J</i> = 17,5, 1,6 Hz, 1H), 5,57 (ddd, <i>J</i> = 11,1, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -143,2
13*	Sólido de color blanco	110,5-113,0	EIMS m/z 228	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 4,41 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,81 (cd, <i>J</i> = 7,6, 2,7 Hz, 2H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)	RMN en <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 146,2, 144,2, 136,8, 136,1, 61,5, 52,7, 25,3, 12,9; RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -142,6
14	Aceite de color rosa claro		367 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,66 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 7,6, 5,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 0,33 (s, 9H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -100,72, -140,12
15	Sólido de color blanco	123-125	383,20 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,32 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 5,5, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (ddd, <i>J</i> = 7,7, 4,5, 1,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 0,41 - 0,28 (m, 9H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -127,39, -127,45, -127,46, -137,48, -137,56, -140,78, -140,85, -140,86, -140,92
16	Sólido de color rojo		349,59 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -141,15
17	Sólido de color amarillo	137-139	384 ([M] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,23 (dd, <i>J</i> = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 0,33 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 9H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -107,12, -121,88, -137,27
18	Sólido de color amarillo	127-129	367 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,56 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 10,1, 0,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 0,28 (s, 9H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -116,17, -137,36

ES 2 795 438 T3

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> m/z	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
19	Sólido de color blanco		392,06 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,67 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -131,44, -131,45, -131,46, -131,50, -131,51, -131,52, -131,50, -131,51, -131,52, -136,12, -136,14, -136,19, -136,20, -136,22, -136,26, -136,28, -138,65, -138,72
20	Sólido de color naranja	116-118	391 ([M] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,40 (d, <i>J</i> = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -113,12, -117,61, -137,22
21	Sólido de color blanco		375 ([M+H] <sup>+</sup> ), 372 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,75 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -107,19, -139,83
22	Aceite gomoso de color naranja		373 ([M] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,48 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,97 (s, 6H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -111,54, -137,36
23	Sólido de color naranja		403,61 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,86 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 6,54 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -140,64
24	Sólido de color blanco		EIMS m/z 439,33 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,84 - 7,70 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -119,00, -119,06, -136,73, -136,80, -136,81, -136,87, -138,61, -138,69
25	Sólido de color blanco	127-129	439 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 7,6, 5,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -100,21, -118,29, -137,17
26	Sólido de color marrón	dec	421 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,97 (s, 6H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -111,86, -137,30
27	Sólido de color naranja adherente		421 ([M+H] <sup>+</sup> ), 420 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 7,68 (ddd, <i>J</i> = 9,3, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (dt, <i>J</i> = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -93,82, -139,71
28	Sólido blanquecino	145-147	425,22 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13,15 (s, 1H), 7,86-7,71 (m, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -119,08, -119,14, -136,61, -136,67, -136,69, -136,75, -139,25, -139,33
29	Sólido de color canela		305 ([M+H] <sup>+</sup> ), 303 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 10,08 (s, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 2H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -139,69

ES 2 795 438 T3

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> m/z	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
30	Sólido blanquecino		301 ([M+H] <sup>+</sup> ), 299 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,15 (s, 1H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -139,97
31	Sólido de color canela	93-94	311 ([M+H] <sup>+</sup> ), 309 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, acetona-d <sub>6</sub> ) 7,96 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,91 (s, 1H)	
32	Sólido de color rosado	109-110	EIMS m/z 328	(400 MHz, acetona-d <sub>6</sub> ) 7,93 - 7,78 (m, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H)	
33	Sólido de color marrón-naranja adherente		375 ([M+H] <sup>+</sup> ), 373 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,29 (dt, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 6,39 - 6,03 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,97 (d, J = 2,1 Hz, 6H), 1,85 - 1,68 (m, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -113,81, -113,87, -113,90, -113,95, -137,05, -137,14, -175,47, -175,52
34	Sólido blanquecino	133,5-135,5	360 ([M+H] <sup>+</sup> ), 358 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,27 - 7,21 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,98 - 3,97 (m, 9H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -128,8, -137,4
35	Sólido blanquecino	97-99	343,24 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (d, J = 3,5 Hz, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -62,71, -140,31
36	Sólido de color blanco	141-143	295,49 ([M+H] <sup>+</sup> ), 293,04 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,92 - 7,75 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) -112,76, -141,18
37	Sólido blanquecino	110-112	321,1 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) -140,87
38	Sólido de color blanco	139-141	379,57 ([M+H] <sup>+</sup> ), 377,49 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,75 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) -59,83 (d, J = 12,5 Hz), -136,46 - -138,21 (m), -138,55 (d, J = 28,4 Hz), -140,24 - -141,37 (m)
39	Sólido de color rosa	120-123	347 ([M+H] <sup>+</sup> ), 346 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,42 (dd, J = 8,9, 6,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,98 (m, 6H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -117,4, -120,8, -137,2
40	Sólido de color blanco	130-132	344 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 9,25 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -67,96, -140,19, -140,20, -140,21
41	Sólido de color amarillo-naranja		302 ([M+H] <sup>+</sup> ), 300 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -139,91

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> <i>m/z</i>	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
42	Sólido de color canela		339 ([M+H] <sup>+</sup> ), 337 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,07 (dd, <i>J</i> = 8,2, 6,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -137,74, -139,47
43	Sólido de color marrón	113-115	372,44 ([M+H] <sup>+</sup> ), 370,49 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -120,48, -120,55, -138,35, -138,42
44	Sólido de color blanco	139-141	326,00 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)	
45	Sólido de color blanco	143-146	345 ([M+H] <sup>+</sup> ), 343 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,30 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,02 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -128,66, -128,74, -134,93, -135,01
46	Sólido blanquecino	165	279 ([M+H] <sup>+</sup> ), 277 ([M-H] <sup>-</sup> )	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,88 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 3,70 (s, 3H)	
47	Sólido de color blanco		297 ([M+H] <sup>+</sup> ), 295 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13,06 (s, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,3 Hz, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 6,46 (s, 2H), 3,78 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 3H)	
48	Sólido blanquecino	151	333 ([M+H] <sup>+</sup> ), 331 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,58 - 7,48 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,97 (s, 3H)	
49	Sólido blanquecino	137	315 ([M+H] <sup>+</sup> ), 313 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,78 (s, 3H)	
50	Sólido de color blanco	135-137	330,234 ([M+H] <sup>+</sup> ), 329,98 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,97 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 1,67 (s, 1H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -62,81, -137,90
52	Sólido blanquecino	149-151	281,8 ([M+H] <sup>+</sup> ), 279,7 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12,97 (s, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 7,6, 5,7 Hz, 2H), 6,45 (s, 2H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -112,85, -141,74
53	Sólido de color blanco	223-225	308,1 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,32 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,74 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -147,68
54	Sólido de color blanco		375,98 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,67 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,37 (s, 2H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -131,62 (ddd, <i>J</i> = 22,9, 6,3, 1,7 Hz), -135,83 - -136,35 (m), -139,80 (d, <i>J</i> = 27,9 Hz)

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> m/z	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
55	Sólido de color naranja		387,87 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12,99 (d, <i>J</i> = 70,4 Hz, 1H), 7,96 - 7,77 (m, 2H), 7,71 - 7,54 (m, 2H), 6,46 (s, 2H), 3,77 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -141,18 (s)
56	Sólido de color blanco	133-135	367,2 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13,14 (d, <i>J</i> = 72,7 Hz, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 19,3, 11,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -59,81 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz), -137,11 - -138,15 (m), -139,22 (d, <i>J</i> = 29,8 Hz), -140,65 (dt, <i>J</i> = 25,2, 12,5 Hz)
57	Sólido de color blanco	153,5-155,0	333 ([M+H] <sup>+</sup> ), 331 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,07 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -117,2, -120,2, -135,0
58*	Sólido de color blanco	148,5-150,5	215 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 6,26 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (cd, <i>J</i> = 7,6, 2,6 Hz, 2H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -139,6
59	Sólido de color amarillo	147-148	376 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,88 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -113,74, -117,64, -138,88
60	Sólido de color blanco	132-134	425 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -101,29, -118,82, -138,86
61	Sólido de color marrón claro	dec	359 ([M] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,69 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 6,54 (s, 2H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -111,91, -139,22
62	Sólido de color marrón claro	143-145	407 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,79 (dd, <i>J</i> = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -112,65, -139,16
63	Sólido de color blanco	160-162	332 ([M+H] <sup>+</sup> ), 330 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13,19 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -66,41, -141,10
64	Sólido de color blanco	169-171	363 ([M+H] <sup>+</sup> )	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> = 73,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H)	
65	Sólido de color marrón		361 ([M+H] <sup>+</sup> ), 359 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,58 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,17 (dc, <i>J</i> = 19,8, 6,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,73 (dd, <i>J</i> = 23,1, 6,6 Hz, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) -114,32, -114,37, -114,39, -114,44, -139,01, -139,09, -172,70, -172,75
66	Sólido de color blanco	118	436 ([M+H] <sup>+</sup> ), 434 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,98 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 3H), 3,85 (s, 3H)	

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> m/z	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
67	Sólido blanquecino	123-125	393 ([M+H] <sup>+</sup> ), 391 ([M-H] <sup>-</sup> )	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8,00 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,46 (m, 4H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H)	
68	Sólido de color canela			(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,99 (dd, J = 11,9, 5,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 3H), 6,13 (tt, J = 55,0, 3,9 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 80,7 Hz, 2H), 4,47 (tt, J = 12,3, 6,2 Hz, 2H), 4,27 (td, J = 13,9, 3,9 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H)	
69	Semisólido blanquecino		329,0 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) -112,06, -112,14, -138,59, -138,67
70	Sólido de color marrón claro		365 ([M+H] <sup>+</sup> ), 363 ([M-H] <sup>-</sup> )	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,95 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,56 (c, J = 9,0 Hz, 2H)	
71	Sólido de color blanco		315,47 ([M+H] <sup>+</sup> ), 313,99 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,78 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) -107,18, -107,26, -134,44, -134,52
72	Sólido blanquecino	168-170	331 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO) δ 13,38 (s, 1H), 7,81 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO) δ -115,93, -143,45
73	Sólido de color blanco	176-178	237 ([M+H] <sup>+</sup> ), 235 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, DMSO) δ 13,58 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 2,23 (s, 2H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO) δ -140,08
74	Sólido de color blanco	75-77	EIMS m/z 250	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,35 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -138,81
75			308 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,53 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (ddd, J = 8,6, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 2,0 Hz, 1H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -141,20
76			318 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,99 (tt, J = 7,6, 2,7 Hz, 4H), 2,17 (tt, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,55 (s, 2H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 8,77 (t, J = 2,0 Hz, 1H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -141,19



ES 2 795 438 T3

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> m/z	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
77			304 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,92 - 1,06 (m, 4H), 2,17 (tt, <i>J</i> = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 8,05 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 8,81 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 13,03 (s, 1H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -141,73
78			294 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 3,78 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,47 (s, 2H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 8,61 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 13,02 (s, 1H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -141,78
79			331 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 3,78 (s, 3H), 6,54 (s, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 13,10 (s, 1H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -140,72
80			331 ([M+H] <sup>+</sup> )	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 3,78 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,61 (s, 2H), 7,70 - 7,88 (m, 2H), 7,95 - 8,05 (m, 1H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -140,26
86	Sólido de color marrón	178-200	292 ([M+H] <sup>+</sup> )	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,98 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H)	
87	Sólido de color marrón	153-154	306 ([M+H] <sup>+</sup> )	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,79 (s, 6H)	
88	Sólido de color marrón	93-94	369 ([M-H] <sup>-</sup> )	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,47 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 3H), 2,30 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 3H), 1,43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)	
89	Sólido de color amarillo		409 ([M+H] <sup>+</sup> ), 407 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 16H), 5,20 (s, 2H), 4,48 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (c, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -66,36, -113,57
91			425 ([M+H] <sup>+</sup> ), 423 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,77-7,84 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -140,15, -115,85.
93	Sólido de color blanco	125-126	345 ([M+H] <sup>+</sup> ), 343 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,77 (dd, <i>J</i> = 28,9, 9,5 Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -115,10, -143,40

Número de Compuesto	Aspecto	p.f. (°C)	ESIMS <sup>1</sup> m/z	RMN en <sup>1</sup> H (intensidad de campo, disolvente) δ	Otra RMN (intensidad de campo, disolvente) δ
94	Sólido de color blanco	113-117	375 ([M+H] <sup>+</sup> ), 373 ([M-H] <sup>-</sup> )	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,27 - 7,24 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,98 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	RMN en <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ -127,97, -128,06, -140,43, -140,52

<sup>1</sup>A menos que se indique de otro modo, los datos de espectrometría de masas son de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESIMS en inglés).

\* no según las Fórmulas reivindicadas

Ejemplo 69. Preparación de composiciones herbicidas

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

#### CONCENTRADOS EMULSIONABLES

##### 5 Formulación A

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 12 (no según las Fórmulas reivindicadas)	26,2
Poliglicol 26-3 Emulsionante no iónico (polímero de bloques de (di-sec-butil)fenilpoli(oxipropileno) con oxietileno). El contenido de polioxietileno es de aproximadamente 12 moles.	5,2
Witconate P12-20 (Emulsionante aniónico (dodecibenceno sulfonato de calcio-60 % en peso activo)	5,2
Aromatic 100 (Disolvente aromático de la gama xileno)	63,4

##### Formulación B

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 66	3,5
Sunspray 11N (aceite parafínico)	40,0
Poliglicol 26-3	19,0
Aceite oleico	1,0
Disolvente aromático de la gama xileno	36,5

##### Formulación C

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 68	13,2
Stepon C-65	25,7
Ethomeen T/25	7,7
Ethomeen T/15	18,0
Disolvente aromático de la gama xileno	35,4

10 Estos concentrados se pueden diluir con agua para dar emulsiones de concentraciones adecuadas para el control de las malezas.

# ES 2 795 438 T3

## POLVOS HUMECTABLES

### Formulación D

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 46	26,0
Poliglicol 26-3	2,0
Polyfon H	4,0
Zeosyl 100 (SiO <sub>2</sub> hidratado precipitado)	17,0
Arcilla Barden + productos inertes	51,0

### Formulación E

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 55	62,4
Polyfon H (sal de sodio de sulfonato de lignina)	6,0
Sellogen HR (naftaleno sulfonato de sodio)	4,0
Zeosyl 100	27,6

- 5 El principio activo se aplica a los vehículos correspondientes y, a continuación, estos se mezclan y trituran para producir polvos humectables de excelente humectabilidad y potencia de suspensión. Mediante la dilución de estos polvos humectables con agua, resulta posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para el control de las malezas.

## GRÁNULOS DISPERSABLES EN AGUA

### Formulación F

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 48	26,0
Sellogen HR	4,0
Polyfon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Arcilla de caolinita	48,0

- 10 El principio activo se añade a la sílice hidratada, que se mezcla, a continuación, con los otros ingredientes, y se tritura hasta dar un polvo. El polvo se aglomera con agua y se tamiza para proporcionar gránulos en el intervalo de malla de -10 a +60. Mediante la dispersión de estos gránulos en agua, resulta posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para el control de las malezas.

- 15 GRÁNULOS

### Formulación G

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 58 (no según las Fórmulas reivindicadas)	5,0
Celetom MP-88	95,0

- 20 El principio activo se aplica en un disolvente polar, tal como *N*-metil pirrolidinona, ciclohexanona, *gamma*-butirolactona, etc., al vehículo Celetom MP 88 o a otros vehículos adecuados. Los gránulos resultantes se pueden aplicar a mano, mediante un aplicador de gránulos, avión, etc. con el fin de controlar las malezas.

Formulación H

	<u>% EN PESO</u>
Compuesto 28	1,0
Polyfon H	8,0
Nekal BA 77	2,0
Estearato de zinc	2,0
Arcilla Barden	87,0

Todos los materiales se combinan y trituran hasta dar un polvo, a continuación, se añade agua y la mezcla de arcilla se agita hasta que se forma una pasta. La mezcla se extruye a través de un troquel para proporcionar gránulos del tamaño adecuado.

5 Ejemplo 70. Evaluación de la actividad herbicida posemergente

Ensayo posemergente I: se plantaron semillas o carozos de las especies de plantas de ensayo deseadas en una mezcla de plantación Sun Gro Metro-Mix® 360, que típicamente tiene un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente el 30 por ciento, en macetas de plástico con un área de superficie de 64 centímetros cuadrados. Cuando se requería garantizar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 7-21 días en un invernadero con un fotoperíodo aproximado de 15 h, que se mantuvo a aproximadamente 23-29 °C durante el día y a 22-28 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua en una base regular y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas de 1.000 vatios de haluro de metal suspendidas, según fue necesario. Las plantas se emplearon para realizar ensayos cuando estas alcanzaron la fase de primera o segunda hojas verdaderas.

15 Una cantidad pesada, determinada mediante la tasa más alta a someter a ensayo, de cada compuesto de ensayo se colocó en un vial de vidrio de 25 ml y se disolvió en 4 ml de una mezcla de 97:3 en v/v de acetona y DMSO para obtener soluciones madre concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones madre concentradas obtenidas se diluyeron con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Aplus 411F y tensioactivo Triton® X-155 en una relación en v/v de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 para obtener soluciones de pulverización que contenían las tasas de aplicación más altas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales mediante la dilución en serie de 12 ml de la solución de tasa alta en una solución que contenía 2 ml de una mezcla de 97:3 en v/v de acetona y DMSO y 10 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Aplus 411F y tensioactivo Triton X-155 en una relación en v/v de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa alta. Los requisitos del compuesto 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 de planta con un pulverizador de oruga Mandel suspendido equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 43 cm (18 pulgadas) por encima de la altura de dosel de plantas promedio. Las plantas de control se pulverizaron de la misma manera con la muestra para ensayo en blanco de disolvente.

Las plantas sometidas a tratamiento y las plantas de control se colocaron en un invernadero, como se ha descrito anteriormente, y se regaron mediante riego subterráneo para prevenir la retirada por lavado de los compuestos de ensayo. Después de 14 días, se determinó visualmente el estado de las plantas de ensayo en comparación con el de las plantas no sometidas a tratamiento y se puntuó en una escala del 0 al 100 por ciento, donde el 0 corresponde a ningún daño y el 100 corresponde a una eliminación completa. Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se dan en las Tabla 3 y la Tabla 8.

Tabla 3. Actividad herbicida del Ensayo posemergente I

		<b>Reducción de crecimiento visual (%) - 14 días después de la aplicación</b>						
<b>Número de Compuesto</b>	<b>Tasa de aplicación (g de p.a./ha)</b>	<b>ABUTH</b>	<b>CHEAL</b>	<b>EPHHL</b>	<b>ECHCG</b>	<b>CYPES</b>	<b>ORYSA</b>	<b>ZEAMX</b>
<b>3</b>	140	100	100	100	0	0	0	10
<b>4</b>	140	80	100	100	0	0	0	0
<b>5</b>	70	100	100	100	80	20	0	60

ES 2 795 438 T3

		Reducción de crecimiento visual (%) - 14 días después de la aplicación						
Número de Compuesto	Tasa de aplicación (g de p.a./ha)	ABUTH	CHEAL	EPHHL	ECHCG	CYPES	ORYSA	ZEAMX
6	140	60	100	100	0	20	5	0
7	140	90	100	95	0	0	0	0
8	280	25	30	90	0	0	0	0
11	140	100	100	100	100	50	12	80
19	70	85	100	100	75	90	0	70
20	70	85	100	100	80	50	0	80
21	70	85	100	100	50	70	0	50
22	140	60	100	100	90	50	0	70
23	140	70	100	100	80	100	0	70
24	140	60	65	100	50	100	0	75
25	140	70	90	100	85	100	0	70
26	140	10	90	100	55	50	0	75
27	140	60	90	100	60	100	0	70
28	70	70	100	100	80	40	5	70
30	140	50	100	100	0	100	0	70
31	140	100	100	100	95	100	15	85
32	140	95	100	100	90	100	0	75
33	140	100	100	100	80	100	0	70
34	140	100	100	100	100	100	10	90
35	140	75	100	100	80	100	0	70
36	140	100	100	100	0	100	0	60
37	140	55	100	100	100	100	0	75
38	140	85	90	100	10	50	0	75
39	70	80	100	100	80	100	0	75
40	140	80	100	100	50	100	0	70
41	140	80	100	100	0	100	0	70
42	140	60	90	100	0	10	0	75
43	140	90	100	100	80	50	0	70
44	140	50	100	0	0	100	0	15
45	140	100	100	100	100	100	0	65
46	140	100	100	100	15	0	0	0
47	140	100	100	100	100	100	45	85

ES 2 795 438 T3

		Reducción de crecimiento visual (%) - 14 días después de la aplicación						
Número de Compuesto	Tasa de aplicación (g de p.a./ha)	ABUTH	CHEAL	EPHHL	ECHCG	CYPES	ORYSA	ZEAMX
48	140	90	100	100	90	100	0	80
49	140	100	100	100	100	100	25	90
50	140	90	90	100	70	100	30	75
52	140	-	100	100	60	100	0	50
53	140	80	100	0	80	100	15	75
54	70	90	90	100	90	100	5	85
55	132	85	90	100	100	100	10	80
56	140	80	90	100	100	50	10	75
57	70	85	100	100	90	70	0	75
59	70	80	100	100	100	50	5	70
60	70	60	90	100	95	50	15	75
61	140	80	100	100	95	100	10	75
62	140	15	100	100	100	50	8	75
63	140	90	100	100	95	100	50	80
64	280	50	85	95	0	0	0	10
65	140	100	100	100	65	100	0	70
66	140	100	100	100	60	100	0	80
67	280	25	50	35	0	0	0	0
68	180	100	90	100	0	90	0	10
69	70	85	0	100	30	100	0	10
70	280	50	25	100	0	85	0	75
71	70	80	90	100	85	100	0	70
72	140	80	100	100	0	90	30	60
73	140	10	10	50	0	0	0	0
74	140	0	0	0	0	0	0	0
75	140	90	85	85	0	95	0	85
76	140	85	80	97	0	95	0	50
77	140	80	75	95	85	90	65	95
78	70	80	97	80	85	80	50	80
79	70	80	100	95	70	90	15	80
80	70	70	85	90	0	93	0	50
86	280	40	95	50	NE	0	0	0

		Reducción de crecimiento visual (%) - 14 días después de la aplicación						
Número de Compuesto	Tasa de aplicación (g de p.a./ha)	ABUTH	CHEAL	EPHHL	ECHCG	CYPES	ORYSA	ZEAMX
87	140	90	90	100	40	90	0	0
88	140	100	100	100	100	60	0	80
89	140	30	70	90	0	0	0	0
93	140	30	90	50	0	0	0	0
94	140	60	85	65	0	0	0	0

ABUTH: yute chino (*Abutilon theophrasti*)

CHEAL: cenizo (*Chenopodium album*)

EPHHL: flor de pascua silvestre (*Euphorbia heterophylla*)

ECHCG: pasto dentado (*Echinochloa crus-galli*)

5 CYPES: juncia avellanada (*Cyperus esculentus*)

ORYSA: arroz silvestre (*Oryza sativa*)

ZEAMX: maíz (*Zea mays*)

g de p.a./ha: gramos de principio activo por hectárea

NE: no sometido a ensayo

10 Mediante la aplicación del análisis de probit bien aceptado, como describe J. Berkson en *Journal of the American Statistical Society*, **48**, 565 (1953) y D. Finney en "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1952), se pueden usar los datos anteriores para calcular los valores de GR<sub>20</sub>, GR<sub>50</sub> y GR<sub>80</sub>, que se definen como los factores de reducción de crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida requerida para eliminar o controlar el 20 por ciento, 50 por ciento u 80 por ciento, respectivamente, de una planta diana.

15 Tabla 4. Actividad herbicida de diversos compuestos con selectividad hacia el maíz

		Reducción de crecimiento visual (%) - 14 días después de la aplicación				
Número de Compuesto	Tasa de aplicación (g de p.a./ha)	CHEAL	ABUTH	POLCO	ZEAMX	TRZAS
6	140	100	85	100	20	50
	70	100	85	100	10	45
	35	100	80	NE	0	15
	17,5	100	75	100	0	0
	8,75	90	50	0	0	0
	GR <sub>20</sub>	<8,75	<8,75	10,7	132	47,5
	GR <sub>50</sub>	<8,75	6,42	12,4	>140	109
	GR <sub>80</sub>	<8,75	38,1	14,3	>140	>140
45	140	100	100	100	65	65
	70	100	100	100	60	60
	35	100	100	100	55	55
	17,5	100	100	100	50	20
	8,75	90	90	100	50	10
	GR <sub>20</sub>	<8,75	<8,75	<8,75	<8,75	14,3
	GR <sub>50</sub>	<8,75	<8,75	<8,75	12,4	53,5

	GR <sub>80</sub>	<8,75	<8,75	<8,75	>140	>140
<b>46</b>	280	100	100	100	0	75
	140	100	100	100	0	70
	70	100	95	100	0	40
	35	95	85	90	0	20
	17,5	90	80	80	0	15
	GR <sub>20</sub>	<17,5	<17,5	<17,5	>280	27,1
	GR <sub>50</sub>	<17,5	<17,5	<17,5	>280	91,7
	GR <sub>80</sub>	<17,5	19,7	18,6	>280	310
<b>47</b>	140	100	100	100	85	50
	70	100	100	100	80	45
	35	100	95	100	75	30
	17,5	100	95	100	55	15
	8,75	90	90	100	40	0
	GR <sub>20</sub>	<8,75	<8,75	<8,75	<8,75	30,6
	GR <sub>50</sub>	<8,75	<8,75	<8,75	12,6	98,6
	GR <sub>80</sub>	<8,75	<8,75	<8,75	74,1	>140

CHEAL: cenizo (*Chenopodium album*)

ABUTH: yute chino (*Abutilon theophrasti*)

POLCO: alforfón silvestre (*Polygonum convolvulus*)

ZEAMX: maíz (*Zea mays*)

5 TRZAS: trigo harinero (*Triticum aestivum*)

g de p.a./ha: gramos de principio activo por hectárea

NE: no sometido a ensayo

GR20: reducción de crecimiento del 20 % del crecimiento de las plantas

GR50: reducción de crecimiento del 50 % del crecimiento de las plantas

10 GR80: reducción de crecimiento del 80 % del crecimiento de las plantas

Ejemplo 71. Evaluación de la actividad herbicida preemergente

15 Se plantaron semillas de las especies de plantas de ensayo deseadas en una matriz de suelo preparada mediante el mezclado de un suelo franco (el 43 por ciento de limo, el 19 por ciento de arcilla y el 38 por ciento de arena, con un pH de aproximadamente 8,1 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente el 1,5 por ciento) y arena en una relación de 70 a 30. La matriz de suelo estaba contenida en macetas de plástico con un área de superficie de 113 centímetros cuadrados. Cuando se requería garantizar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico.

20 Una cantidad pesada, determinada mediante la tasa más alta a someter a ensayo, de cada compuesto de ensayo se colocó en un vial de vidrio de 25 ml y se disolvió en 6 ml de una mezcla de 97:3 en v/v (volumen/volumen) de acetona y DMSO para obtener soluciones madre concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones madre obtenidas se diluyeron con 18 ml de una solución acuosa al 0,1 % en v/v de tensioactivo Tween® 20 para obtener soluciones de pulverización que contenían la tasa de aplicación más alta. Se obtuvieron dosis de aplicación adicionales mediante la dilución en serie de 12 ml de la solución de tasa alta en una solución que contenía 3 ml de una mezcla de 97:3 en v/v de acetona y DMSO y 9 ml de la solución

25 acuosa al 0,1 % en v/v de tensioactivo Tween® 20 para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa alta. Los requisitos de compuesto se basan en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 l/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material de planta con un pulverizador de oruga Mandel suspendido equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 43 cm (18 pulgadas) por encima de la superficie de suelo. Las plantas de control se pulverizaron de

30 la misma manera con la muestra para ensayo en blanco de disolvente.

Las macetas sometidas a tratamiento y las macetas de control se colocaron en un invernadero, mantenido con un



5 fotoperíodo aproximado de 15 horas y temperaturas de aproximadamente 23-29 °C durante el día y 22-28 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua en una base regular y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas de 1.000 vatios de haluro de metal suspendidas, según fue necesario. El agua se añadió mediante riego superior. Después de 20-22 días, se determinó visualmente el estado de las plantas de ensayo que germinaron y crecieron en comparación con el de las plantas no sometidas a tratamiento que emergieron y crecieron y se puntuó en una escala del 0 al 100 por ciento, donde el 0 corresponde a ningún daño y el 100 corresponde a una eliminación completa o ninguna emergencia. Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se dan en la Tabla 5.

Tabla 5. Actividad herbicida del Ensayo preemergente I

Número de Compuesto	Tasa de aplicación, (g de p.a./ha)	Reducción de crecimiento visual (%) - 21 días después de la aplicación				
		CHEAL	AMARE	EPHHL	SETFA	ZEAMX
46	140	95	95	100	100	0

10 CHEAL: cenizo (*Chenopodium album*)  
 AMARE: bleo (*Amaranthus retroflexus*)  
 EPHHL: flor de pascua salvaje (*Euphorbia heterophylla*)  
 SETFA: cola de zorra china (*Setaria faberi*)  
 ZEAMX: maíz (*Zea mays*)

15 g de p.a./ha: gramos de principio activo por hectárea

Ejemplo 72. Evaluación de la actividad herbicida de posemergencia aplicada por vía foliar en arroz de siembra directa

20 Se plantaron semillas o carozos de las especies de plantas de ensayo deseadas en una matriz de suelo preparada mediante el mezclado de un suelo franco (el 43 por ciento de limo, el 19 por ciento de arcilla y el 38 por ciento de arena, con un pH de aproximadamente 8,1 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente el 1,5 por ciento) y arena fluvial en una relación de 80 a 20. La matriz de suelo estaba contenida en macetas de plástico con una superficie de 139,7 cm<sup>2</sup>. Cuando se requería garantizar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 10-17 días en un invernadero con un fotoperíodo aproximado de 14 h, que se mantuvo a aproximadamente 29 °C durante el día y 26 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua en una base regular y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas de 1.000 vatios de haluro de metal suspendidas, según fue necesario. Las plantas se emplearon para realizar ensayos cuando estas alcanzaron la fase de segunda o tercera hojas verdaderas.

30 Los tratamientos consistieron en los Compuestos 45, 34 y 66. Se colocaron cantidades pesadas de los compuestos técnicos en viales de vidrio individuales de 25 ml y se disolvieron en 8 ml de 97:3 en v/v de acetona-DMSO para obtener soluciones madre. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones de aplicación por pulverización se prepararon mediante la retirada de 4 ml de la solución madre y su dilución con 4 ml de 97:3 en v/v de acetona-DMSO y se continuó la dilución en serie para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa alta. Las soluciones de pulverización se diluyeron hasta las concentraciones finales adecuadas con la adición de 8 ml de una mezcla acuosa de concentrado de aceite de cultivo Agri-dex al 1,875 % (v/v). Las soluciones de pulverización finales de 12 ml contenían, cada una, el 1,25 % (v/v) de concentrado de aceite de cultivo Agri-dex, el 32,3 % de acetona y el 1,0 % de DMSO. Los requisitos de compuesto se basan en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 l/ha. Las soluciones de pulverización se aplicaron al material de planta con un pulverizador de oruga 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 de dosel de plantas promedio. Las plantas de control se pulverizaron de la misma manera con la muestra para ensayo en blanco de disolvente.

45 Las plantas sometidas a tratamiento y las plantas de control se colocaron en un invernadero, como se ha descrito anteriormente, y se regaron mediante riego subterráneo para prevenir la retirada por lavado de los compuestos de ensayo. Después de aproximadamente 3 semanas, se determinó visualmente el estado de las plantas de ensayo, en comparación con el de las plantas no sometidas a tratamiento, y se puntuó en una escala del 0 al 100 por ciento, donde el 0 corresponde a ningún daño y el 100 corresponde a una eliminación completa.

50 Mediante la aplicación del análisis de probit bien aceptado, como describe J. Berkson en *Journal of the American Statistical Society*, 48, 565 (1953) y D. Finney en "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1952), o mediante la representación de los datos medios y el ajuste de una curva logarítmica a la parte de los datos donde hubo una respuesta a la dosis usando Microsoft Excel®, se pueden usar los datos anteriores para calcular los valores de GR<sub>50</sub> y GR<sub>90</sub>, que se definen como los factores de reducción de crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida

requerida para eliminar o controlar el 50 por ciento o el 90 por ciento, respectivamente, de una planta diana.

Algunas de las tasas y relaciones de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se dan en la Tabla 6.

Tabla 6: Actividad de compuestos herbicidas en arroz de siembra directa (el daño visual medio puede representar los datos recopilados en múltiples pruebas).  
**Daño visual medio (%) - 21 días después de la aplicación**

Número de Compuesto	Tasa (g de e.a./ha)	AESSE	SEBEX	LEFCH	ECHCG	ECHCO	BRAPP	CYPES	CYPIR	CYPDI	SCPJU	ORYSA 'Clearfield 171'	ORYSA 'Wells'
<b>45</b>	70	100	100	60	100	100	98	95	100	100	100	47	23
	35	100	100	42	98	98	95	99	100	100	100	35	10
	17,5	100	100	20	95	95	95	85	100	98	100	15	0
	8,75	100	100	0	92	88	80	78	97	97	100	12	0
	4,38	100	100	3	92	80	72	73	95	75	72	0	0
	GR <sub>50</sub>	<4,38	<4,38	53,5	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	>70
<b>34</b>	GR <sub>90</sub>	<4,38	<4,38	>70	<4,38	12,9	22,0	27,1	<4,38	8,8	6,9	>70	>70
	70	100	100	37	95	98	93	100	100	100	100	22	7
	35	100	100	40	98	97	92	95	100	100	100	23	8
	17,5	100	100	30	96	92	93	85	98	100	100	12	3
	8,75	100	100	17	93	80	77	73	97	95	100	3	0
	4,38	100	100	0	93	70	73	73	83	87	100	0	0
<b>66</b>	GR <sub>50</sub>	<4,38	<4,38	>70	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	<4,38	>70	>70
	GR <sub>90</sub>	<4,38	<4,38	>70	<4,38	18,6	30,2	27,4	6,7	5,8	<4,38	>70	>70
	70	100	100	40	95	94	93	95	99	97	100	8	0
	35	100	100	26	97	94	87	94	100	99	100	6	0
	17,5	100	99	32	96	93	90		100	100	100	2	2
	8,75	100	99	15	95	89	83	93	99	96	100	1	0
	4,38	100	90	7	86	80	72	67	81	91	88	0	0
	2,19		53	0	78	62	53	60	43	70	100	0	0

Número de Compuesto	Tasa (g de e.a./ha)	Daño visual medio (%) - 21 días después de la aplicación											
		AESSE	SEBEX	LEFCH	ECHCG	ECHCO	BRAPP	CYPES	CYPIR	CYPDI	SCPJU	ORYSA 'Clearfield 171'	ORYSA 'Wells'
	GR <sub>50</sub>	<4,38	<2,19	>70	<42,19	<2,19	<2,19	<2,19	2,4	<2,19	<42,19	>70	>70
	GR <sub>90</sub>	<4,38	5,8	>70	8,3	11,6	34,4	6,4	6,6	4,9	>70	>70	>70

AESSE = *Aeschynomene sensitiva* SW./l. (morivivi bobo)  
 BRAPP = *Brachiaria platyphylla* (GRISEB.) NASH (pasto de hoja ancha)  
 CYPDI = *Cyperus difformis* L. (juncia de agua)  
 CYPES = *Cyperus esculentus* L. (juncia avellanada)  
 CYPIR = *Cyperus iria* L. (juncia de los arrozales)  
 ECHCG = *Echinochloa crus-galli* (L.) P.BEAU. (pata de gallo)  
 ECHCO = *Echinochloa colonum* (L.) LINK (tiendre de puercos)  
 LEFCH = *Leptochloa chinensis* (L.) NEES (cola china)  
 SCPJU = *Scirpus juncoides* ROXB. (espadaña japonesa)  
 SEBEX = *Sesbania exaltata* (RAF.) CORY/RYDB. (cañamo sesbania)  
 ORYSA = *Oryza sativa* 'Clearfield 171' (arroz silvestre)  
 ORYSA = *Oryza sativa* 'Wells' (arroz silvestre)  
 g de e.a./ha = gramos de equivalente de ácido por hectárea  
 DAA = días después de la aplicación

Ejemplo 73. Evaluación de la actividad herbicida aplicada en agua en arroz de arrozal trasplantado

Se plantaron semillas o carozos de malezas de las especies de plantas de ensayo deseadas en un suelo encharcado (lodo) preparado mediante el mezclado de un suelo mineral no esterilizado (el 28 por ciento de limo, el 18 por ciento de arcilla y el 54 por ciento de arena, con un pH de aproximadamente 7,3 a 7,8 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente el 1,0 por ciento) y agua a una relación de 100 kilogramos (kg) de suelo respecto a 19 litros (l) de agua. El lodo preparado se dispensó en alícuotas de 250 ml en macetas de plástico no perforadas de 480 ml con un área de superficie de 86,59 cm<sup>2</sup>, dejando un espacio de cabeza de 2,5 a 3 cm en cada maceta.

Se plantaron semillas de arroz en una 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 el 30 por ciento, en bandejas de semillero de plástico. Las plántulas en la fase de crecimiento de la segunda o tercera hojas se trasplantaron en 650 ml de lodo contenido en macetas de plástico no perforadas de 960 ml con un área de superficie de 86,59 cm<sup>2</sup> cuatro días antes de la aplicación del herbicida.

El arrozal se creó mediante el llenado del espacio de cabeza de 2,5 a 3 cm de las macetas con agua. Cuando se requiera garantizar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 4-14 días en un invernadero con un fotoperíodo aproximado de 14 h, que se mantuvo a aproximadamente 29 °C durante el día y 26 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes como Osmocote (17:6:10, nitrógeno:fósforo:potasio (N:P:K) + nutrientes menores) a 2 gramos (g) por taza. Se añadió agua en una base regular para mantener la inundación del arrozal y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas de 1.000 vatios de haluro de metal suspendidas, según fue necesario. Las plantas se emplearon para realizar ensayos cuando estas alcanzaron la fase de segunda o tercera hojas verdaderas.

Los tratamientos consistieron en los Compuestos 45, 34 y 66. En cuanto a los compuestos de calidad técnica, una cantidad pesada, determinada mediante la tasa más alta a someter a ensayo, se colocó en un vial de vidrio individual de 120 ml y se disolvió en 20 ml de acetona para obtener soluciones madre concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones madre concentradas obtenidas se diluyeron con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía el 2,5 % de concentrado de aceite de cultivo Agri-dex (v/v). Las aplicaciones se realizaron mediante la inyección de una cantidad adecuada de la solución madre en la capa acuosa del arrozal. Las plantas de control se sometieron a tratamiento de la misma manera con la muestra para ensayo en blanco de disolvente. Todo el material de planta sometido a tratamiento recibió la misma concentración de acetona y concentrado de aceite de cultivo.

Las plantas sometidas a tratamiento y las plantas de control se colocaron en un invernadero, como se ha descrito anteriormente, y se añadió agua, según fue necesario, para mantener la inundación de un arrozal. Después de aproximadamente 3 semanas, se determinó visualmente el estado de las plantas de ensayo, en comparación con el de las plantas no sometidas a tratamiento, y se puntuó en una escala del 0 al 100 por ciento, donde el 0 corresponde a ningún daño y el 100 corresponde a una eliminación completa.

Mediante la aplicación del análisis de probit bien aceptado, como describe J. Berkson en *Journal of the American Statistical Society*, 48, 565 (1953) y D. Finney en *"Probit Analysis"* Cambridge University Press (1952), o mediante la representación de los datos medios y el ajuste de una curva logarítmica a la parte de los datos donde hubo una respuesta a la dosis usando Microsoft Excel®, se pueden usar los datos anteriores para calcular los valores de GR<sub>50</sub> y GR<sub>90</sub>, que se definen como los factores de reducción de crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida requerida para eliminar o controlar el 50 por ciento o el 90 por ciento, respectivamente, de una planta diana.

Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se dan en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7: Actividad de compuestos herbicidas en arroz de arrozal trasplantado (el daño visual medio puede representar los datos recopilados en múltiples pruebas).

Número de Compuesto	Tasa (g de e.a./ha)	Daño visual medio (%) - 21 días después de la aplicación					
		MOOVA	ECHCG	CYPDI	SCPJU	ORYSA 'M202'	ORYSA 'Wells'
45	140	100	100	100	100	12	7
	70	100	100	100	100	0	0
	35	100	30	100	93	0	0
	17,5	100	0	100	63	0	0
	8,75	100	0	67	10	0	0
	GR <sub>50</sub>	<8,75	38,4	<8,75	16,8	>140	>140
	GR <sub>90</sub>	<8,75	66,8	14,2	42,4	>140	>140

		Daño visual medio (%) - 21 días después de la aplicación					
Número de Compuesto	Tasa (g de e.a./ha)	MOOVA	ECHCG	CYPDI	SCPJU	ORYSA 'M202'	ORYSA 'Wells'
34	140	100	100	100	100	8	5
	70	100	98	100	100	7	0
	35	100	90	100	100	0	0
	17,5	100	7	100	90	0	0
	8,75	100	0	100	67	0	0
	GR <sub>50</sub>	<8,75	25,4	<8,75	<8,75	>140	>140
	GR <sub>90</sub>	<8,75	52,9	<8,75	21,1	>140	>140
	66	140	100	100	100	100	17
70	100	99	100	100	100	0	0
35	100	86	100	100	100	0	0
17,5	100	57	100	98	98	0	0
8,75	100	6	94	94	94	0	0
4,38	100	3	48	78	78	0	
2,19	0	0	0	35	35	0	
GR <sub>50</sub>	<4,38	17,4	4,5	2,8	2,8	>140	>140
GR <sub>90</sub>	<4,38	53,7	8,2	7,1	7,1	>140	>140

CYPDI = *Cyperus difformis* L. (juncia de agua)

ECHCG = *Echinochloa crus-galli* (L.) P.BEAUUV. (pata de gallo)

MOOVA = *Monochoria vaginalis* (BURM.f.) C.PRESL ex KUNTH (cuscuta)

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

ORYSA = *Oryza sativa* 'M202' (arroz silvestre)

ORYSA = *Oryza sativa* 'Wells' (arroz silvestre)

g de e.a./ha = gramos de equivalente de ácido por hectárea

DAA = días después de la aplicación

Tabla 8: Actividad de compuestos herbicidas en arroz de arrozal trasplantado (el daño visual medio puede representar los datos recopilados en múltiples pruebas).

		Daño visual medio (%) - 21 días después de la aplicación				
Número de Compuesto	Tasa (g de e.a./ha)	LIDDU	LEFCH	ECHOR	CYPRO	FIMMI
66	70	100	100	95	100	100
	35	100	16	89	100	100
	17,5	100	0	21	100	73
	8,75	100	0	8	100	36
	4,38	100	0	0	65	10
	2,19	0	0	0		0
	GR <sub>50</sub>	<4,38	40,9	21,2	<4,38	10,3
	GR <sub>90</sub>	<4,38	71,2	59,0	7,2	29,7

CYPRO = *Cyperus rotundus* L. (juncia real)

5 ECHOR = *Echinochloa crus-galli* P.B. var. *oryzoides* (VAS.) OHWI (pasto de agua temprano)

FIMMI = *Fimbristylis miliacea* (L.) VAHL (pelo de indio)

LEFCH = *Leptochloa chinensis* (L.) NEES (cola china)

LIDDU = *Lindernia dubia* (L.) PENNELL (lindernia)

ORYSA *Oryza sativa* 'M202' (arroz silvestre)

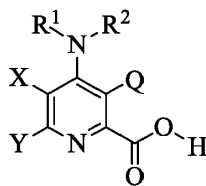
ORYSA = *Oryza sativa* 'Wells' (arroz silvestre)

g de e.a./ha = gramos de equivalente de ácido por hectárea

DAA = días después de la aplicación

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula A:

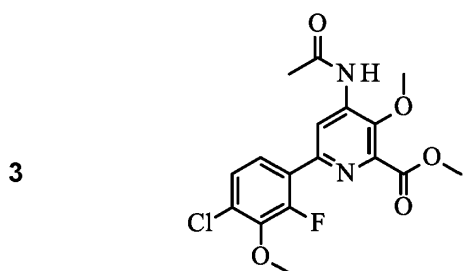


A

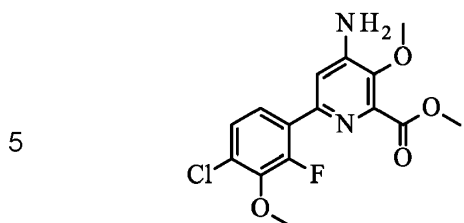
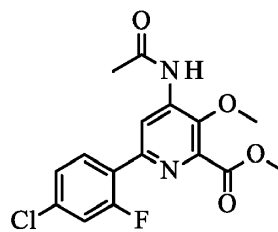
en donde

- 5 Q representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, SR<sup>3</sup> o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;  
 X representa H o halógeno;  
 Y representa Ar;
- Ar representa un grupo fenilo o una piridina sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsililo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiniltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CR<sup>4</sup>NOR<sup>3</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -NCR<sup>4</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y
- R<sup>4</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 20 o, con respecto al grupo ácido carboxílico de Fórmula A, una sal, un éster, una hidrazida de acilo, un imidato, un tioimidato, una amidina, una amida, un ortoéster, un cianuro de acilo, un haluro de acilo, un tioéster, un tionoéster, un ditioléster o un nitrilo agrícolamente aceptables del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es metoxi.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es H o F.
- 25 4. El compuesto de la reivindicación 1, Ar es fenilo *para*-sustituido con o sin otros sustituyentes, en donde los otros sustituyentes preferiblemente son, cada uno, independientemente halógeno o alcoxi C<sub>1-6</sub> y en donde el fenilo *para*-sustituido preferiblemente no tiene ningún otro sustituyente o tiene otro, otros dos, tres o cuatro sustituyentes.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:
- a. Q es metoxi,
- 30 b. X es H o F,
- c. Y es fenilo *para*-sustituido con o sin otros sustituyentes, y
- d. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

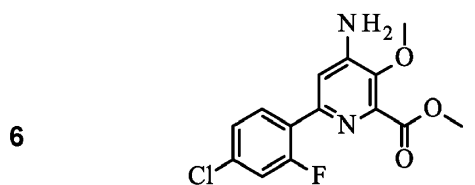
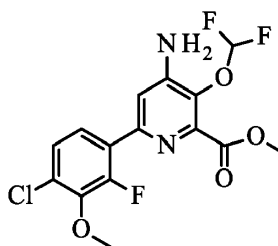




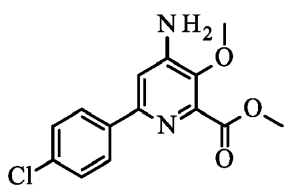
4



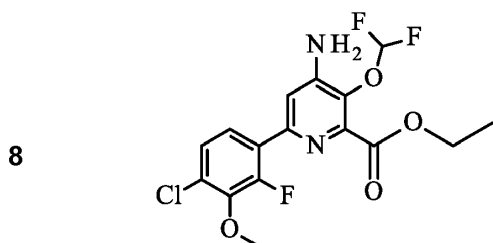
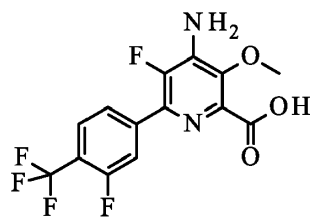
9



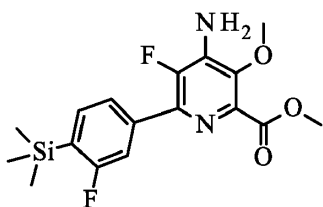
7



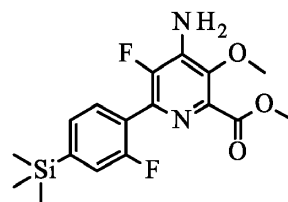
11



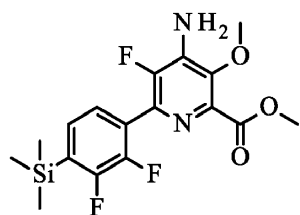
14



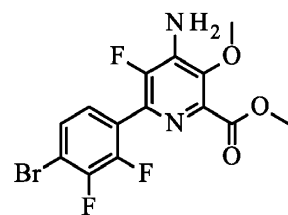
18

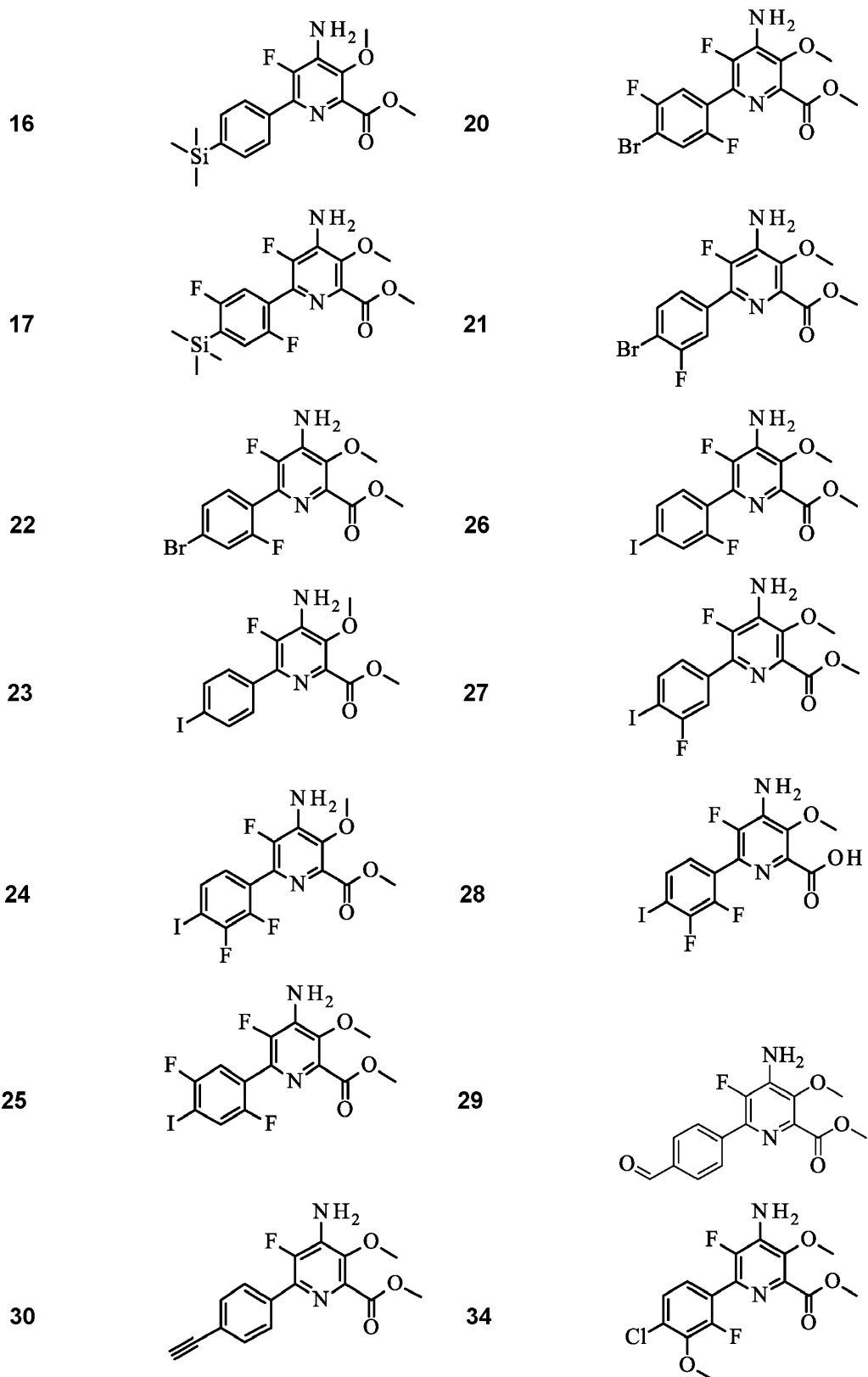


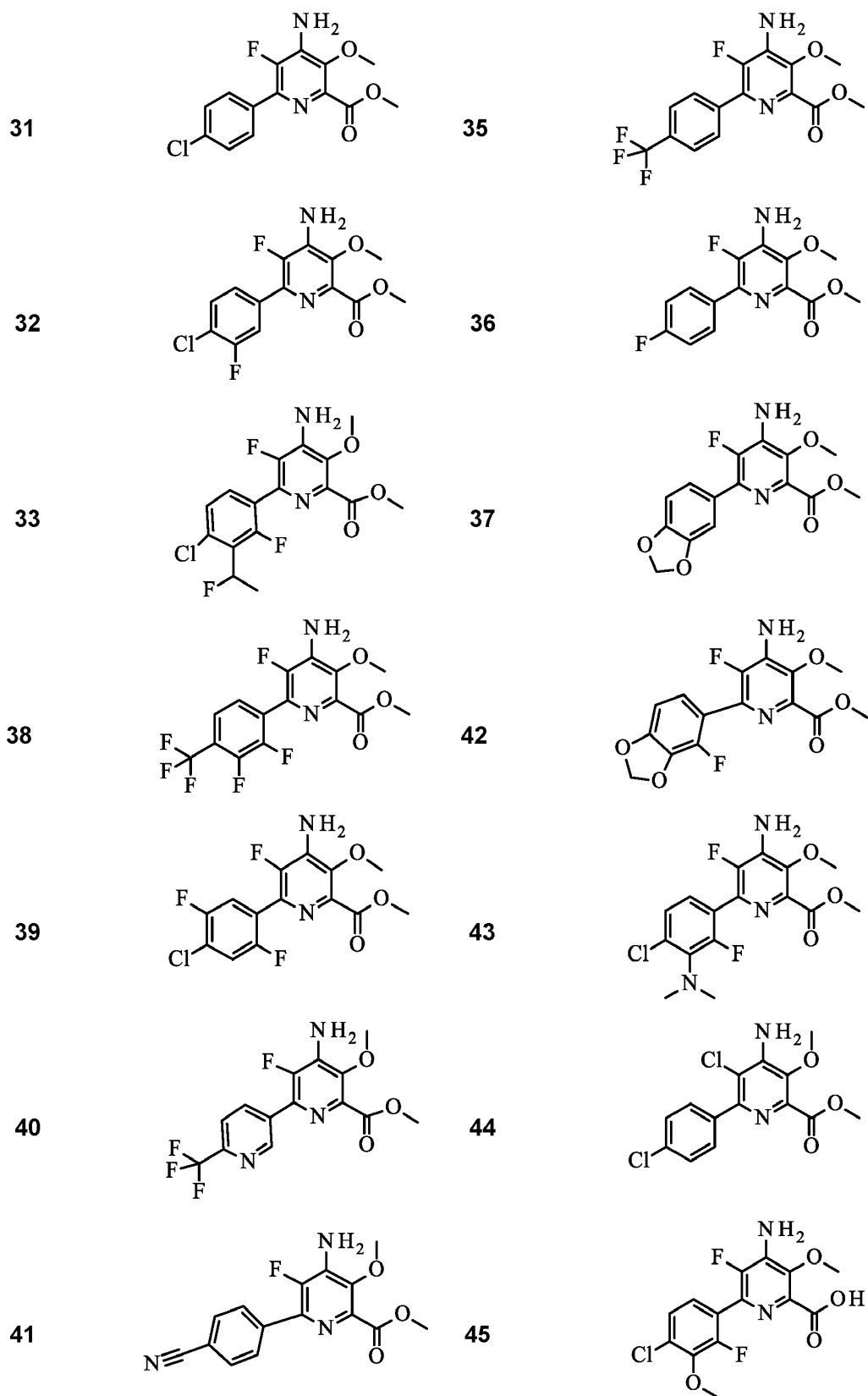
15

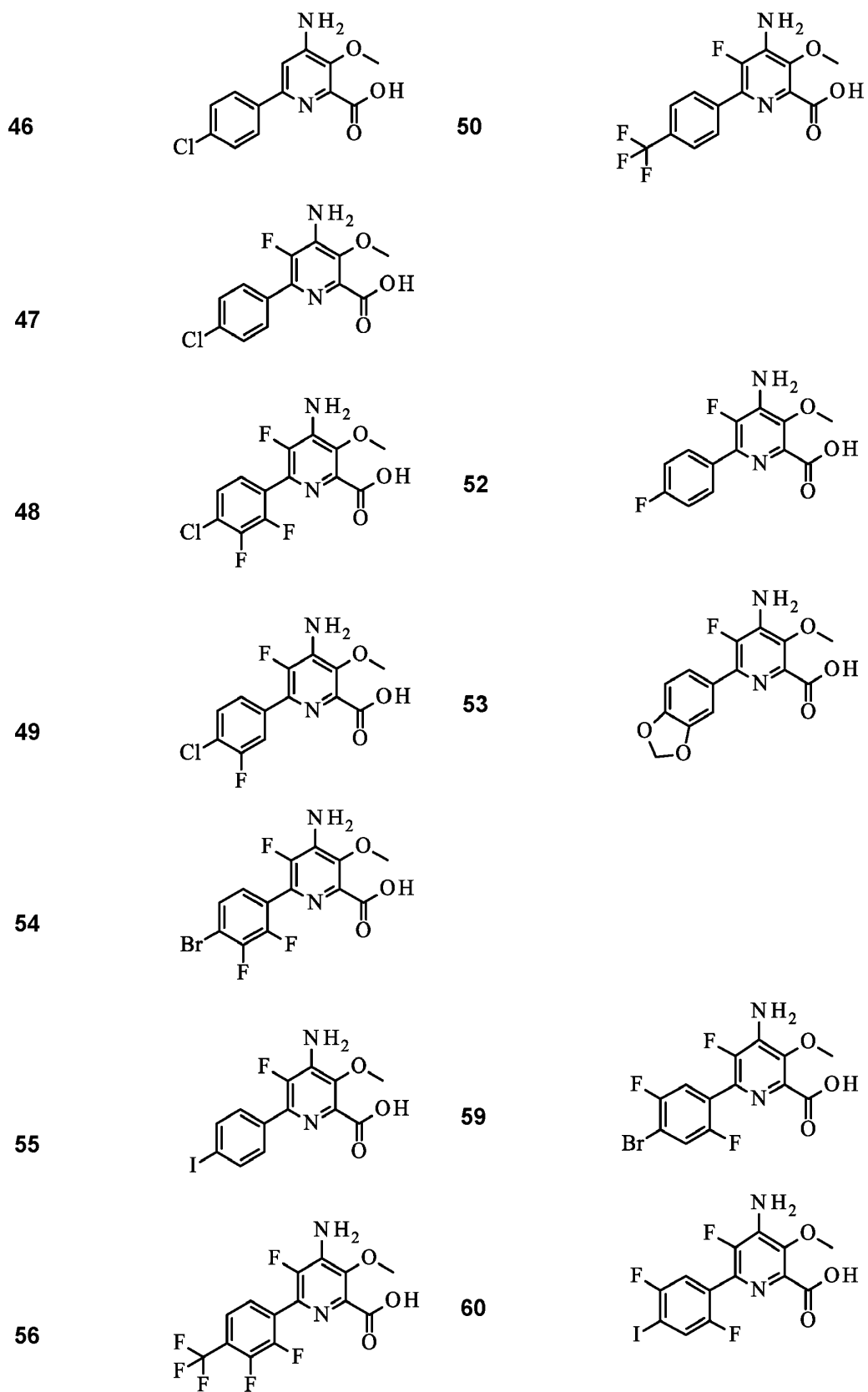


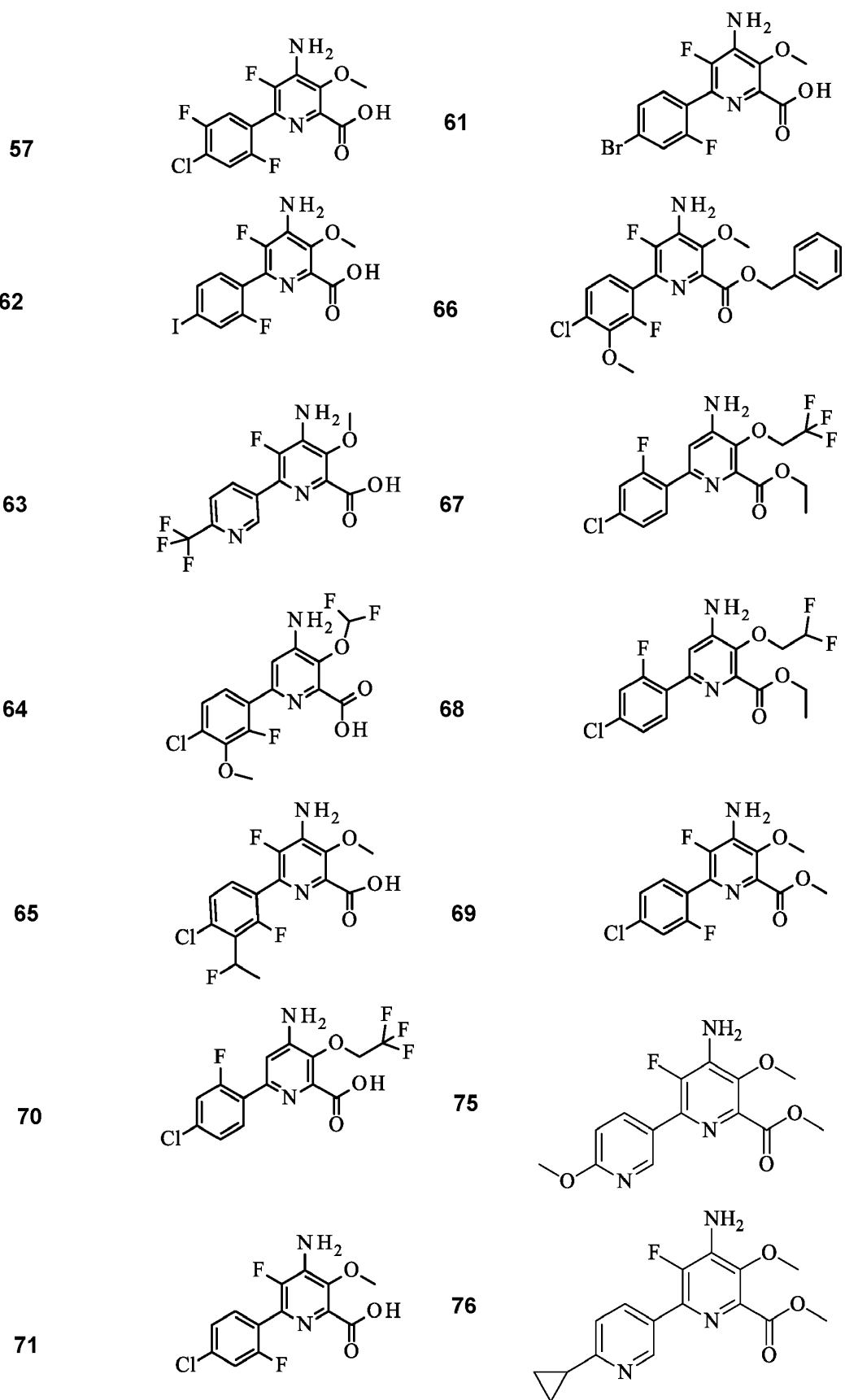
19

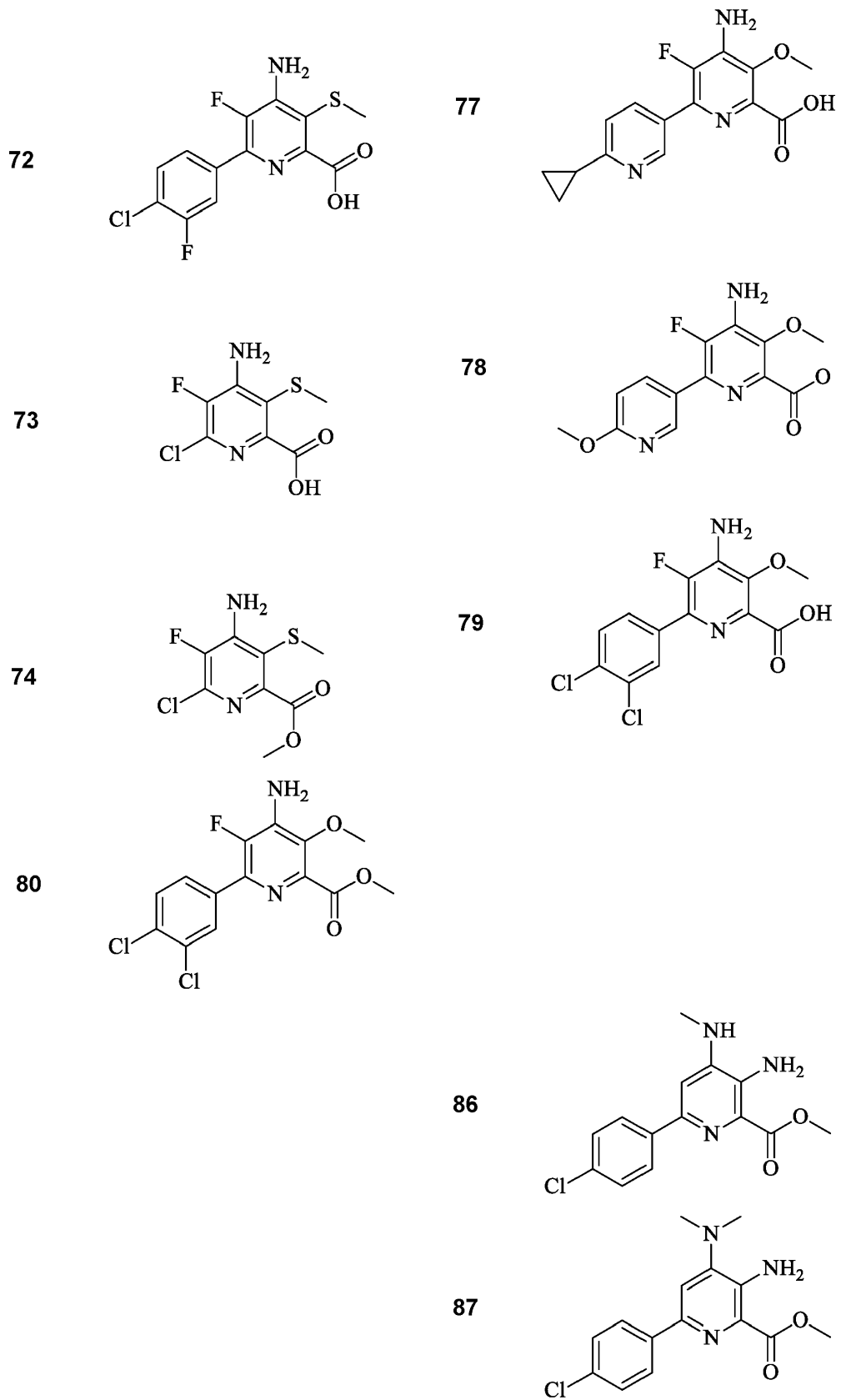


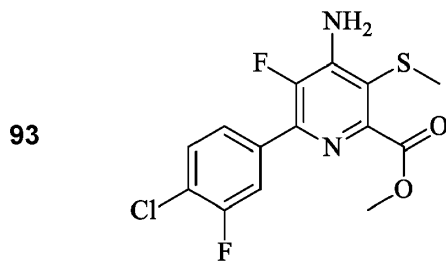
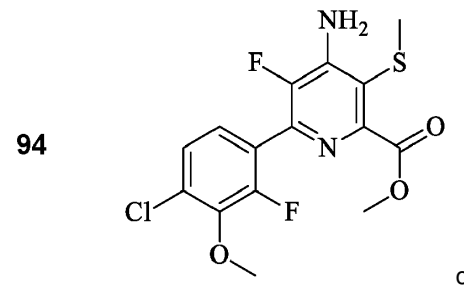
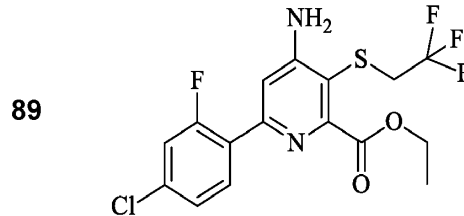
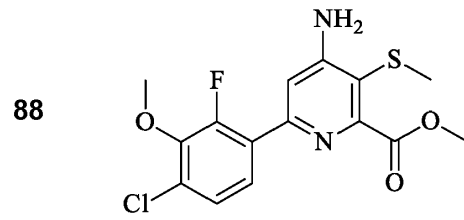




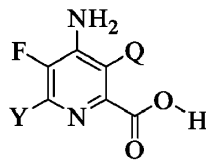








- 5 7. Una composición herbicida que comprende una cantidad herbicidamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable.
8. Un método de control de la vegetación no deseable que comprende poner en contacto la vegetación o el *locus* de la misma con o aplicar al suelo o al agua, para prevenir la emergencia de vegetación, una cantidad herbicidamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 10 9. Un compuesto de Fórmula II



II

en donde

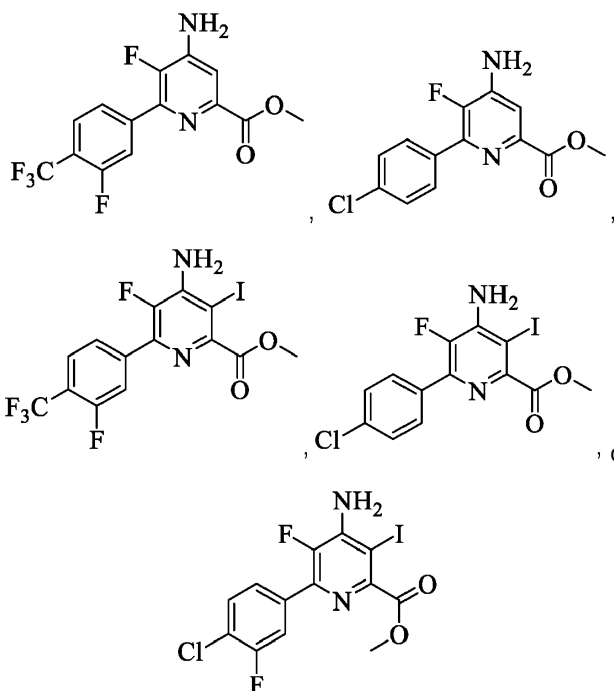
Q representa H o I; e

15 Y representa un grupo fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

y ésteres C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico,

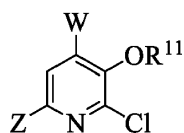
con la condición de que el compuesto no sea metil 4-amino-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinato.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el compuesto es:



5 11. El compuesto de la reivindicación 1 o 9, en donde el compuesto es el compuesto de Fórmula A o II, respectivamente, o, con respecto al resto ácido carboxílico de Fórmula A o II, un éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o éster de bencilo del mismo.

12. Un compuesto de Fórmula IV



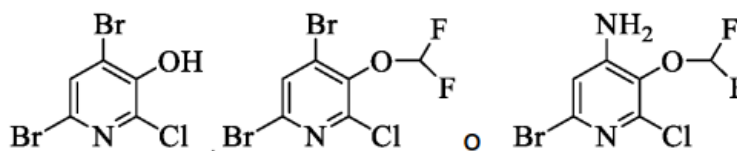
IV

10 en donde

W representa Br o NH<sub>2</sub>;

Z representa Br o un grupo fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

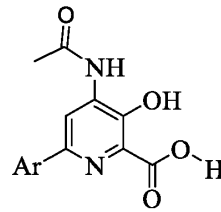
R<sup>11</sup> representa H o -CHF<sub>2</sub>, en donde el compuesto es preferiblemente



15



13. Un compuesto de Fórmula V:



V

en donde

5 Ar representa un grupo fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

y ésteres C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> del grupo ácido carboxílico del ácido picolínico.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el compuesto es:

