



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**PGT**

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones



**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

**10-36554**

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** ACIDOS 2-SUBSTITUIDOS-6-AMINO-5-ALQUILO, ALQUELINO O ALQUINILO-4-  
PIRIMIDINACARBOXILICO Y ACIDOS PICOLINICOS 6-SUBSTITUIDO-4-AMINO-3-  
ALQUILO, ALQUENILO O ALQUINILO Y SU USO COMO HERBICIDAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** \_\_\_\_\_

71. **SOLICITANTE** DOW AGROSCIENCES LLC

**DOMICILIO** INDIANAPOLIS INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** \_\_\_\_\_



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036554- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

- ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.  
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: **DOW AGROSCIENCES LLC**  
Sociedad constituida y existente bajo las  
leyes del Estado de Delaware, Estados  
Unidos de América.  
  
Dirección: 9330 Zionsville Road,  
Indianapolis,  
Indiana 46268,  
Estados Unidos de América  
  
Domicilio: Indianapolis,  
Indiana,  
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
Número \_\_\_\_\_

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**  
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
Teléfono: 347 36 11  
Fax: 211 86 50  
E-mail: [clientes@cavelier.com](mailto:clientes@cavelier.com)  
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)  
(72)

- 1. Jeffrey EPP**  
17947 Kinder Oak Drive,  
Noblesville,  
Indiana 46062,  
Estados Unidos de América.

**3. Terry BALKO**  
1410 Bowman Drive,  
Greenfield,  
Indiana 46140

**5. Carla YERKES**  
4571 South State Road 47,  
Crawfordsville,  
Indiana 47933,  
Estados Unidos de América

**7. William LO**  
12027 Weathered Edge Drive,  
Fishers,  
Indiana 46037,  
Estados Unidos de América
- 2. Paul SCHMITZER**  
7960 North Whittier Place,  
Indianapolis,  
Indiana 46250,  
Estados Unidos de América

**4. James RUIZ**  
13448 Glen Oaks Court,  
Westfield,  
Indiana 46074,  
Estados Unidos de América

**6. Thomas SIDDALL**  
1925 South 900 East,  
Zionsville,  
Indiana 46077,  
Estados Unidos de América

5

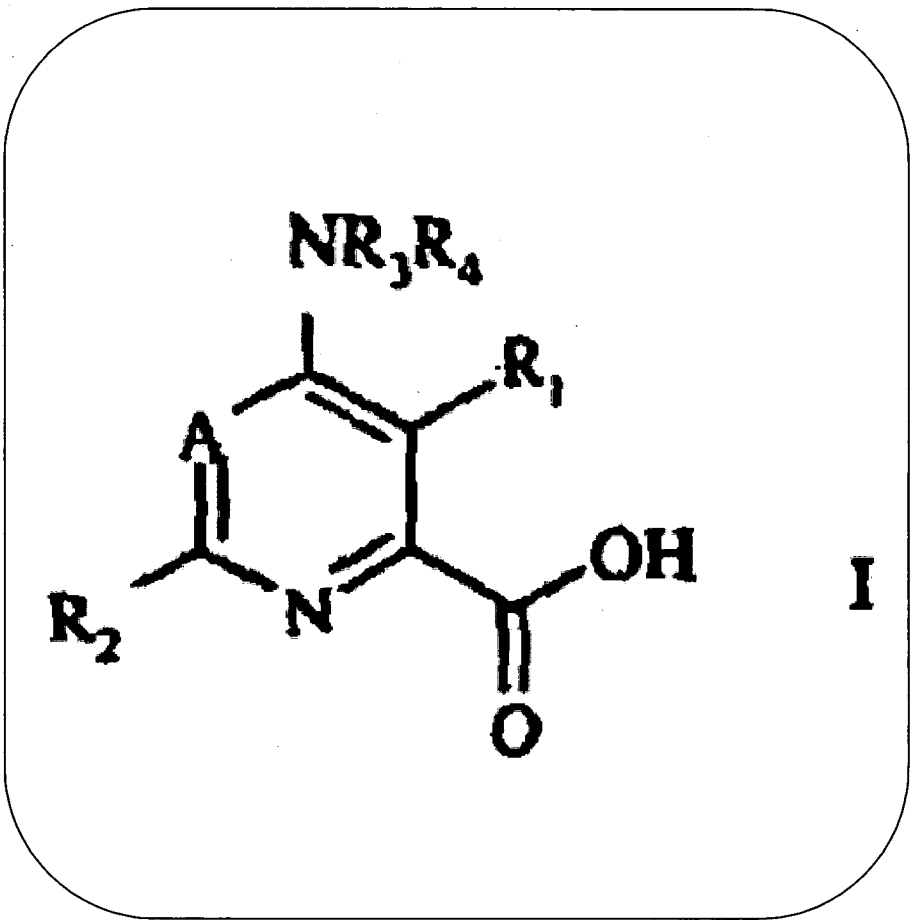
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/078423 Fecha: 01 de octubre de 2008  
Publicación Internacional No. WO 2009/046090 A1 Fecha: 09 de abril de 2009

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 6                                   | <b>Título (54)</b><br><b><u>ÁCIDOS 2-SUBSTITUIDO-6-AMINO-5-ALQUILO, ALQUENILO O ALQUINILO-4-PIRIMIDINACARBOXÍLICO Y ÁCIDOS PICOLÍNICOS 6-SUBSTITUIDO-4-AMINO-3-ALQUILO, ALQUENILO O ALQUINILO Y SU USO COMO HERBICIDAS</u></b> |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| 7                                   | <b>Clasificación Internacional (51)</b> <u>C07D 213/079</u> <b>A01N 43/40</b><br><b>A01N 43/54</b>                                                                                                                             |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| 8                                   | <b>Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                         | (33) País de Origen<br><u>US</u><br><u>US</u> | (32) Fecha<br><u>02 de octubre de 2007</u><br><u>01 de mayo de 2008</u>                                                          | (31) Número de Solicitud<br><u>60/997,210</u><br><u>61/049,536</u> |
| 9                                   | <b>Comprobante de pago No.:</b> <u>10-20,587</u><br><b>Comprobante de pago No.:</b> <u>10-22,314</u><br><b>Comprobante de pago No.:</b> <u>10-22,315</u>                                                                       |                                               | <b>Fecha:</b> <u>15 de marzo de 2010</u><br><b>Fecha:</b> <u>23 de marzo de 2010</u><br><b>Fecha:</b> <u>23 de marzo de 2010</u> |                                                                    |
| 10                                  | <b>Anexos:</b>                                                                                                                                                                                                                 |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.                                                                                                                                              |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$52.000.oo.                                                                                                                    |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.                                                                                                                        |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Poderes, si fuere el caso.                                                                                                                                                                                                     |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.                                                                                                                                                               |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input type="checkbox"/>            | Declaraciones.                                                                                                                                                                                                                 |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                                                         |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                                      |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input type="checkbox"/>            | Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                                             |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input type="checkbox"/>            | Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                                        |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, copia del contrato de acceso.                                                                                                                                                                                  |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.                                                                                          |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.                                                                                                                                                                |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Arte final 12x12                                                                                                                                                                                                               |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.                  |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS                                                                                                                                                                                           |                                               |                                                                                                                                  |                                                                    |

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

*Luz Clemencia De Paez*  
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/046/090 A1

Descripción:

Páginas 81 en el idioma original

Páginas 97 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE  
INTERNACIONAL**

CAVELIER  
ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4ª N° 72-35  
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, lemas comerciales.

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Dow AgroSciences LLC

of/domiciliado (s) en 9330 Zionsville Road,  
Indianapolis, Indiana 46268, United  
States of America,

por el presente ratificamos la

presentada por

como agente oficioso ante

en

el

y por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the

filed without a Power of Attorney by

before

in

on and do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the above-named attorneys-at-law be absent, the following alternate shall replace him in his absence or impediment. The first alternate shall replace the principal, the first or second alternate in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

AMPARO QUINTERO ARTURO

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of

A la vuelta →

Over →

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

6

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy \_\_\_\_\_

February 6, 1998

in/en Indianapolis, Indiana 46268

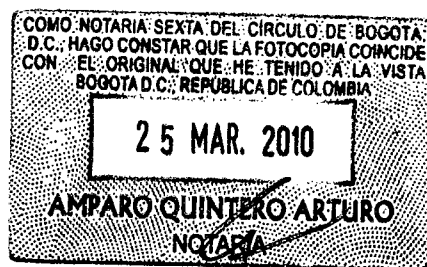
United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher  
Assistant Secretary  
& General Patent Counsel





## Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040  
CHICAGO, ILLINOIS 60611

TEL (312) 923-1196 FAX (312) 923-1197

No. 254

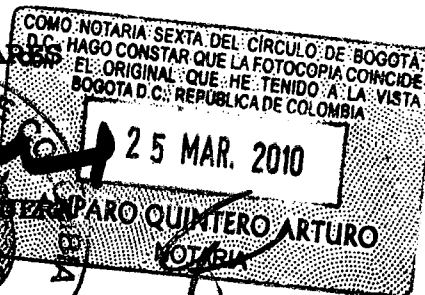
Chicago, FEB 20 1998

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA, que el señor (a) MARY REEVER, quien como SECRETARIA DELEGADA ESTADO, IN., autenticó la firma del signatario del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la compañía DOW AGROSCIENCES LLC es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de DELAWARE y cumple su objeto conforme a las mismas; que el (a) señor (a) KENNETH L. LOERTSCHER, quien en su carácter de REPRESENTANTE LEGAL de la citada compañía confiere el poder precedente, es su representante legal en este país.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

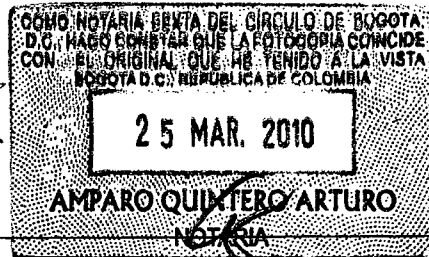
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES  
US\$56.00 (Cincuenta y seis dólares)

CARLOS ALFONSO NEGRET  
Cónsul General



SF 26

UNITED STATES OF AMERICA  
CERTIFICATE OF OFFICE  
STATE OF INDIANA



I, Sue Anne Gilroy, Secretary of State of Indiana, DO HEREBY CERTIFY: That,  
according to records on file in my office, Lydia S. Owens was duly elected  
or appointed to the office of Notary Public in and for Hendricks County  
and that the term of said office included the date of February 6, 1998: that to all his/her official acts as said offi-



cial, full faith and credit ought to be given in all Courts of  
Justice and elsewhere. In testimony whereof, I have here unto  
set my hand and affixed the Great Seal of the State of Indiana,  
at Indianapolis, this Tenth day of  
February, 1998

*Sue Anne Gilroy*  
Secretary of State

by: *Harry Reever*  
Deputy

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 6 días del mes de FEBRERO de 19 98  
ante mí, Notario Público de ESTADO DE INDIANA  
compareció(eron) personalmente KENNETH L. LOERTSCHER

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público — Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 6 de FEBRERO de 19 98  
compareció(eron) ante mí  
KENNETH L. LOERTSCHER

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía denominada Dow AgroSciences LLC

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:\*

CERTIFICADO DE CONSTITUCION, FECHADO 1 JULIO 1997  
CERTIFICADO DE MODIFICACION, FECHADO 1 OCT. 1997  
RESOLUCION JUNTA DIRECTIVA, FECHADO 23 OCT. 1997  
CONSENTIMIENTO ESCRITO DE LA JUNTA, 1 JULIO 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Dow AgroSciences LLC

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente

de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,  
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es  
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana  
46268, Estados Unidos de America.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) KENNETH L. LOERTSCHER  
SECRETARIO ASISTENTE y ASESOR LEGAL PATENTES

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad INDIANAPOLIS

Estado INDIANA

Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público — Notary Public

\* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 6<sup>th</sup> day of February 19 98  
before me, a Notary Public of State of Indiana.  
personally appeared Kenneth L. Loertscher

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 6<sup>th</sup> day of February 19 98  
appeared before me  
Kenneth L. Loertscher

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the ~~Corporation~~ Company Limited Liability Company, named Dow AgroSciences LLC

I Certify:

1. That I have seen the following documents:\*

Certificate of formation, dated July 1, 1997  
Certificate of amendment, dated October 1, 1997  
Board resolution, dated October 23, 1991  
Board written consent, dated July 1, 1997

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC

is a ~~Corporation~~ Limited Liability Company legally constituted and in existence

in accordance with the laws of the State of Delaware,

United States of America

2.2. That the domicile of said ~~Corporation~~ Company is  
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana  
46268, United States of America.

2.3. That the purpose(s) for which the present Power of Attorney is granted are within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company. limited liability company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Kenneth L. Loertscher  
Assistant Secretary and General Patent Counsel

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Indianapolis

State Indiana

This 6<sup>th</sup> day of Feb. 19 98

Lydia S. Owens

Lydia S. Owens  
Notary Public, State of Indiana  
Hendricks County  
My Commission Expires 03/05/00

\* Documents must be identified with date and origin.

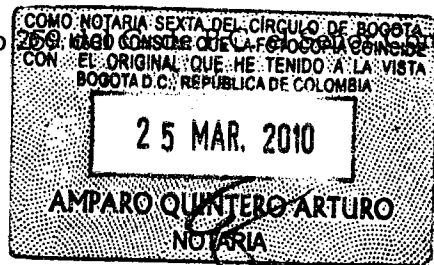
CERTIFICACION NOTARIAL  
Y AUTENTICACION CONSULAR

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:
  - 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
  - 1.2. Su domicilio.
  - 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
  - 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.
2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:
  - 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
  - 2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.
3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATION AND  
CONSULAR AUTENTIFICATION

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:
  - 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
  - 1.2. Its place of business.
  - 1.3. That the purpose of the Power-of-Arroney is included in the activities of the company.
  - 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.
2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:
  - 2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
  - 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.
3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil, el Notario debe autenticar la última precedente autenticación.



El Cónsul debe

21

TRADUCCION OFICIAL No.03.075.98 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

---

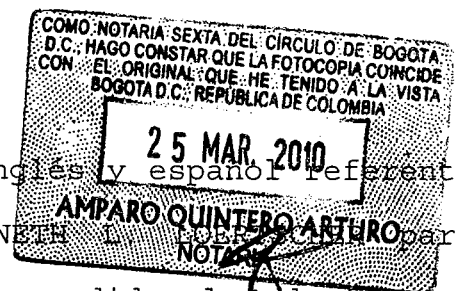
(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un documento escrito en inglés y español por medio del cual Dow AgroSciences LLC, otorga Poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.)

Dado y firmado hoy 6 de febrero de 1998, en Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., por Kenneth L. Loertscher, Subsecretario y Asesor General de Patentes.

(Sellos parciales en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

---

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO), en inglés y español referente a la capacidad legal que tenía KENNETH L. LOERTSCHER para otorgar el documento antes mencionado, expedido el 6 de febrero de 1998 en el Estado de Indiana.



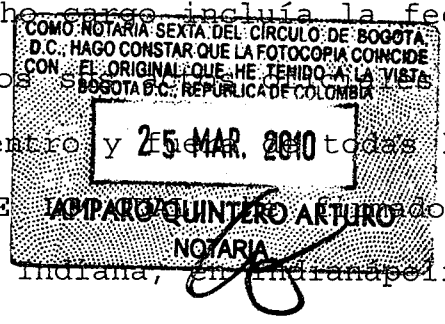
---

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD), en inglés y español referente a la existencia legal de la sociedad Dow AgroSciences LLC, expedido en la Ciudad de Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., el 6 de febrero de 1998.

(Firmado), Lydia S. Owens, Notario Público  
(Sello notarial en tinta), LYDIA S. OWENS Notario Público,  
Estado de Indiana, Condado de Hendricks Mi comisión expira el  
03/05/00  
(Sello notarial seco), LYDIA S. OWENS NOTARIO PUBLICO INDIANA  
(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en  
Chicago.)

ESTADO UNIDOS DE AMERICA  
CERTIFICADO DEL CARGO  
ESTADO DE INDIANA

Yo, SUE ANN GILROY, Secretario de Estado de Indiana, POR EL  
PRESENTE CERTIFICO: que, de acuerdo con los archivos que obran  
en mi oficina, LYDIA S. OWENS fue debidamente elegido y  
nombrado para el cargo de NOTARIO PUBLICO en y para el Condado  
de Hendricks y que el término de dicho cargo incluía la fecha  
del 6 de febrero de 1998: que a todos los efectos de ley se  
les debe dar completa fe y crédito dentro y fuera de todas las  
Corte de Justicia. EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, he firmado y  
estampado el Gran Sello del Estado de Indiana, en Indianapolis,  
hoy 10 de febrero de 1998.



(Firma facsimilar), Sue Ann Gilroy  
Secretario de Estado  
(Firmado), Por: Mary Reeve  
Suplente

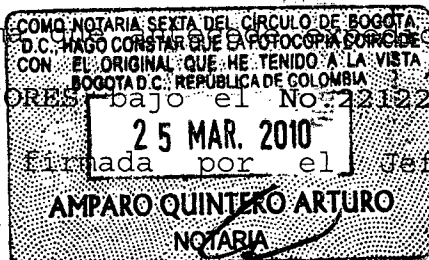
(Adherido se encuentra sello de oblea dorado con texto en  
relieve), SELLO DEL ESTADO DE INDIANA 1816

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

(En español), Certificación de la firma y cargo de MARY REEVER, de la existencia legal de la compañía DOW AGROSCIENCES LLC y de la autoridad que tenía su representante Legal, KENNETH L. LOERTSCHER, para otorgar el poder mencionado arriba. Esta certificación fue expedida por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el N° 254, de fecha 20 de febrero de 1998 y firmada por Carlos Alfonso Negret Mosquera, Cónsul General. Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiún dólares.

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

(al dorso), Legalización de la firma por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, bajo el No. 221220, de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.



Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, 17 de marzo de 1998

COLO 6641-801-001-3

BRM.137

*Bernarda R. de Martínez*

Bernarda R. de Martínez

Traductora e Interprete Oficial

Resolución 683 Minjusticia 1991

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAR 1998





NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*Periódico*  
022686

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 MAR. 2010

SAMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIO

CUYA FIRMA AUTENTICA  
DOCUMENTOS EN LAS  
FUNCIONES DE NOTARIO

731 14

**SECRETARY OF STATE**  
STATE OF INDIANA



Todd Rokita  
Secretary of State

***APOSTILLE***

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Dena H. Tuchman*
3. acting in the capacity of notary public in & for *Marion* County
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

***CERTIFIED***

5. at Indianapolis, Indiana
6. this the *Tenth* day of *March, 2010*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2010 - 3636
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



*Todd Rokita*

**Todd Rokita**  
Indiana Secretary of State

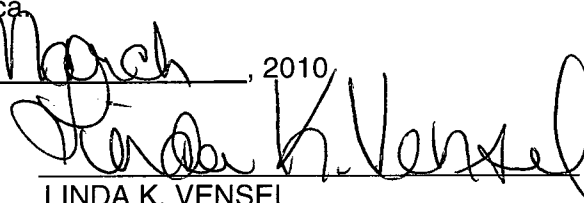
*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.*

13

**TRUE COPY**

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

I Do Hereby Certify that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared at Indianapolis, Indiana 46268, United States of America.

Signed this 5<sup>th</sup> day of March, 2010  
  
LINDA K. VENSEL

**NOTARIAL CERTIFICATE**

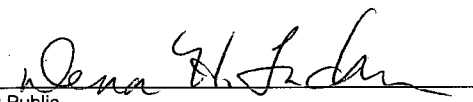
UNITED STATES OF AMERICA )  
STATE OF INDIANA ) SS  
County/Parish of Marion )

On this 5<sup>th</sup> day of March, 2010 personally appeared  
before me,

Linda K. Vensel

known or identified to me to be the individual who executed the foregoing document and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed.

SEAL

  
Notary Public  
DENA H. TUCHMAN  
NOTARY PUBLIC, MARION COUNTY, INDIANA  
MY COMMISSION EXPIRES NOVEMBER 2, 2012

This Assignment 110 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 110 number and RDate.

This Assignment 110 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 110 number and RDate.

FORM 110 (R 5/97)

## INDIVIDUAL ASSIGNMENT AND INVENTOR'S DECLARATION

(with Priority Rights)

I/we verily believe I am/we are the original, first and sole/joint inventor(s) of the subject matter which is embraced by and for which a patent is sought on the invention entitled: **2-SUBSTITUTED-6-AMINO-5-ALKYL, ALKENYL OR ALKYNYL-4-PYRIMIDINECARBOXYLIC ACIDS AND 6-SUBSTITUTED-4-AMINO-3-ALKYL, ALKENYL OR ALKYNYL PICOLINIC ACIDS AND THEIR USE AS HERBICIDES**

which invention was made and invented by me/us out of and in the course of my/our employment with my/our respective employers as stated below my/our name(s). I/we acknowledge that I/we hold the invention and all patent and other rights and powers obtainable or exercisable in respect thereof in trust for our respective employers. As trustee(s), and for good and valuable consideration and/or the remuneration received for my/our work, I/we sell, assign and transfer unto:

**Dow AgroSciences LLC**  
9330 Zionsville Road  
Indianapolis, Indiana 46268-1054  
**UNITED STATES OF AMERICA**

a corporation organized and existing under the laws of the State of **Delaware** (hereinafter referred to as the "Assignee"); my/our entire right, title and interest throughout the world, in and to the invention and all rights and powers to make applications, including provisional applications when permitted by law, for Letters Patent in its own name, or in the name of its designee (or nominee(s)); and all rights and powers to file any corresponding or equivalent applications in any and all countries, including all rights to claim priority under all United States domestic laws, International Convention(s) and Treaties in the name of Assignee, and do hereby authorize Assignee or its designee to insert here the Priority Number, Filing Date, and Filing Country

| Priority Number | Filing Date     | Filing Country           |
|-----------------|-----------------|--------------------------|
| 60/997,210      | October 2, 2007 | United States of America |
| 61/049,536      | May 1, 2008     | United States of America |

of the application, on which the claim for priority will be based; and in and to any Letters Patent that may be issued for the invention in any and all countries. I/we do hereby agree to assist Assignee in the prosecution of the application(s) and in any interference, conflict, opposition or litigation which may arise involving the invention or the patent or patents thereon, and to execute for any and all countries any document relating to applications derived from, corresponding to or equivalent to the above identified application as Assignee may request; and I/we do hereby authorize Assignee or its designee (or nominee(s)) to insert here any corresponding equivalent Application Number, Filing Date, and Filing Country

| Application Number | Filing Date     | Filing Country           |
|--------------------|-----------------|--------------------------|
| 12/243,469         | October 1, 2008 | United States of America |

to the above Priority application of any country where that country's patent property must be identified and entered hereinabove for recordal of this Assignment. I/we authorize Assignee or its designee to translate this Assignment into all languages necessary; and we request that any such Letters Patent be issued to Assignee; and consent to the recordal of this Assignment, or a Notarial True Copy thereof, being under covenant not only that I/we have full power to make the same, but also that such assigned rights are not encumbered by any grant, license, or other right heretofore given.

Subscribed and Declared by me/us:

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
this 23<sup>rd</sup> day of September, 20 08

Signature: [Signature]  
Full Name: Jeffrey B. Epp  
Residence: 17947 Kinder Oak Drive  
Noblesville, Indiana 46062  
Country: United States of America  
Citizenship: United States of America  
P.O. Address: Same as residence  
Employed By: Dow AgroSciences LLC  
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
this 23 day of SEPTEMBER, 20 08

Signature: [Signature]  
Full Name: Paul R. Schmitzer  
Residence: 7960 North Whittier Place  
Indianapolis, Indiana 46250  
Country: United States of America  
Citizenship: United States of America  
P.O. Address: Same as residence  
Employed By: Dow AgroSciences LLC  
Of Country: United States of America

At: \_\_\_\_\_  
this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20 \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_  
Full Name: Terry W. Balko  
Residence: 1410 Bowman Drive  
Greenfield, Indiana 46140  
Country: United States of America  
Citizenship: United States of America  
P.O. Address: Same as residence  
Employed By: (retired from) Dow AgroSciences LLC  
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
this 23 day of September, 20 08

Signature: [Signature]  
Full Name: James M. Ruiz  
Residence: 13448 Glen Oaks Court  
Westfield, Indiana 46074  
Country: United States of America  
Citizenship: United States of America  
P.O. Address: Same as residence  
Employed By: Dow AgroSciences LLC  
Of Country: United States of America

(X) Additional names and signatures are attached.

This Assignment 110 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 110 number and R/Date.

This Assignment 110 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 110 number and R/Date.

FORM 110 (R 5/97)

# INDIVIDUAL ASSIGNMENT AND INVENTOR'S DECLARATION

(with Priority Rights)

I/we verily believe I am/we are the original, first and sole/joint inventor(s) of the subject matter which is embraced by and for which a patent is sought on the invention entitled: **2-SUBSTITUTED-6-AMINO-5-ALKYL, ALKENYL OR ALKYNYL-4-PYRIMIDINECARBOXYLIC ACIDS AND 6-SUBSTITUTED-4-AMINO-3-ALKYL, ALKENYL OR ALKYNYL PICOLINIC ACIDS AND THEIR USE AS HERBICIDES**

which invention was made and invented by me/us out of and in the course of my/our employment with my/our respective employers as stated below my/our name(s). I/we acknowledge that I/we hold the invention and all patent and other rights and powers obtainable or exercisable in respect thereof in trust for our respective employers. As trustee(s), and for good and valuable consideration and/or the remuneration received for my/our work, I/we sell, assign and transfer unto:

**Dow AgroSciences LLC**  
9330 Zionsville Road  
Indianapolis, Indiana 46268-1054  
UNITED STATES OF AMERICA

a corporation organized and existing under the laws of the State of **Delaware** (hereinafter referred to as the "Assignee"); my/our entire right, title and interest throughout the world, in and to the invention and all rights and powers to make applications, including provisional applications when permitted by law, for Letters Patent in its own name, or in the name of its designee (or nominee(s)); and all rights and powers to file any corresponding or equivalent applications in any and all countries, including all rights to claim priority under all United States domestic laws, International Convention(s) and Treaties in the name of Assignee, and do hereby authorize Assignee or its designee to insert here the Priority Number, Filing Date, and Filing Country

| Priority Number | Filing Date     | Filing Country           |
|-----------------|-----------------|--------------------------|
| 60/997,210      | October 2, 2007 | United States of America |
| 61/049,536      | May 1, 2008     | United States of America |

of the application, on which the claim for priority will be based; and in and to any Letters Patent that may be issued for the invention in any and all countries. I/we do hereby agree to assist Assignee in the prosecution of the application(s) and in any interference, conflict, opposition or litigation which may arise involving the invention or the patent or patents thereon, and to execute for any and all countries any document relating to applications derived from, corresponding to or equivalent to the above identified application as Assignee may request; and I/we do hereby authorize Assignee or its designee (or nominee(s)) to insert here any corresponding equivalent Application Number, Filing Date, and Filing Country

| Application Number | Filing Date     | Filing Country           |
|--------------------|-----------------|--------------------------|
| 12/243,469         | October 1, 2008 | United States of America |

to the above Priority application of any country where that country's patent property must be identified and entered hereinabove for record of this Assignment. I/we authorize Assignee or its designee to translate this Assignment into all languages necessary; and we request that any such Letters Patent be issued to Assignee; and consent to the recordal of this Assignment, or a Notarial True Copy thereof, being under covenant not only that I/we have full power to make the same, but also that such assigned rights are not encumbered by any grant, license, or other right heretofore given.

Subscribed and Declared by me/us:

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_  
  
Signature: \_\_\_\_\_  
Full Name: Jeffrey B. Epp  
Residence: 17947 Kinder Oak Drive  
Noblesville, Indiana 46062  
Country: United States of America  
Citizenship: United States of America  
P.O. Address: Same as residence  
Employed By: Dow AgroSciences LLC  
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_  
  
Signature: \_\_\_\_\_  
Full Name: Paul R. Schmitzer  
Residence: 7960 North Whittier Place  
Indianapolis, Indiana 46250  
Country: United States of America  
Citizenship: United States of America  
P.O. Address: Same as residence  
Employed By: Dow AgroSciences LLC  
Of Country: United States of America

At: Greenfield, IN 46110 USA  
this 16 day of Sept, 2008  
  
Signature: Terry W. Balko  
Full Name: Terry W. Balko  
Residence: 1410 Bowman Drive  
Greenfield, Indiana 46140  
Country: United States of America  
Citizenship: United States of America  
P.O. Address: Same as residence  
Employed By: (retired from) Dow AgroSciences LLC  
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_  
  
Signature: \_\_\_\_\_  
Full Name: James M. Ruiz  
Residence: 13448 Glen Oaks Court  
Westfield, Indiana 46074  
Country: United States of America  
Citizenship: United States of America  
P.O. Address: Same as residence  
Employed By: Dow AgroSciences LLC  
Of Country: United States of America

(X) Additional names and signatures are attached.

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
 this 33rd day of September, 20 08

Signature: Carla N. Yerkes  
 Full Name: Carla N. Yerkes  
 Residence: 4571 South State Road 47  
 Crawfordsville, Indiana 47933  
 Country: United States of America  
 Citizenship: United States of America  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: Dow AgroSciences LLC  
 Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
 this 23rd day of September, 20 08

Signature: Thomas L. Siddall  
 Full Name: Thomas L. Siddall  
 Residence: 1925 South 900 East  
 Zionsville, Indiana 46077  
 Country: United States of America  
 Citizenship: United States of America  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: Dow AgroSciences LLC  
 Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America  
 this 23 day of September, 20 08

Signature: William C. Lo  
 Full Name: William C. Lo  
 Residence: 12027 Weathered Edge Drive  
 Fishers, Indiana 46037  
 Country: United States of America  
 Citizenship: United States of America  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: Dow AgroSciences LLC  
 Of Country: United States of America

At: \_\_\_\_\_  
 this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20 \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_  
 Full Name: \_\_\_\_\_  
 Residence: \_\_\_\_\_

Country: \_\_\_\_\_  
 Citizenship: \_\_\_\_\_  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: \_\_\_\_\_  
 Of Country: \_\_\_\_\_

At: \_\_\_\_\_  
 this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20 \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_  
 Full Name: \_\_\_\_\_  
 Residence: \_\_\_\_\_

Country: \_\_\_\_\_  
 Citizenship: \_\_\_\_\_  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: \_\_\_\_\_  
 Of Country: \_\_\_\_\_

At: \_\_\_\_\_  
 this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20 \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_  
 Full Name: \_\_\_\_\_  
 Residence: \_\_\_\_\_

Country: \_\_\_\_\_  
 Citizenship: \_\_\_\_\_  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: \_\_\_\_\_  
 Of Country: \_\_\_\_\_

At: \_\_\_\_\_  
 this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20 \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_  
 Full Name: \_\_\_\_\_  
 Residence: \_\_\_\_\_

Country: \_\_\_\_\_  
 Citizenship: \_\_\_\_\_  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: \_\_\_\_\_  
 Of Country: \_\_\_\_\_

At: \_\_\_\_\_  
 this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20 \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_  
 Full Name: \_\_\_\_\_  
 Residence: \_\_\_\_\_

Country: \_\_\_\_\_  
 Citizenship: \_\_\_\_\_  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: \_\_\_\_\_  
 Of Country: \_\_\_\_\_

At: \_\_\_\_\_  
 this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20 \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_  
 Full Name: \_\_\_\_\_  
 Residence: \_\_\_\_\_

Country: \_\_\_\_\_  
 Citizenship: \_\_\_\_\_  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: \_\_\_\_\_  
 Of Country: \_\_\_\_\_

At: \_\_\_\_\_  
 this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20 \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_  
 Full Name: \_\_\_\_\_  
 Residence: \_\_\_\_\_

Country: \_\_\_\_\_  
 Citizenship: \_\_\_\_\_  
 P.O. Address: Same as residence  
 Employed By: \_\_\_\_\_  
 Of Country: \_\_\_\_\_

This Assignment 220 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 220 number and R/Date

MY COMMISSION EXPIRES NOVEMBER 2, 2012

[illegible]

FORM 220

UNITED STATES OF AMERICA )  
STATE OF INDIANA ) SS  
County/Parish of )

Terry W. Balko

SEAL

Notary Public: Kathy A. George

FORM 220

## NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

UNITED STATES OF AMERICA )  
 STATE OF INDIANA ) SS  
 County/Parish of Marion )

On this 23rd day of September, 20 08, personally appeared before me,  
 Carla N. Yerkes

known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document  
 and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed.

SEAL

Melanie S. Bradley  
 MELANIE S. BRADLEY  
 NOTARY PUBLIC, MARION COUNTY, INDIANA  
 MY COMMISSION EXPIRES NOVEMBER 2, 2012

## NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

UNITED STATES OF AMERICA )  
 STATE OF INDIANA ) SS  
 County/Parish of Marion )

On this 23rd day of September, 20 08, personally appeared before me,  
 Thomas L. Siddall

known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document  
 and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed.

SEAL

Melanie S. Bradley  
 MELANIE S. BRADLEY  
 NOTARY PUBLIC, MARION COUNTY, INDIANA  
 MY COMMISSION EXPIRES NOVEMBER 2, 2012

## NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

UNITED STATES OF AMERICA )  
 STATE OF INDIANA ) SS  
 County/Parish of Marion )

On this 23rd day of September, 20 08, personally appeared before me,  
 William C. Lo

known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document  
 and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed.

SEAL

Melanie S. Bradley  
 MELANIE S. BRADLEY  
 NOTARY PUBLIC, MARION COUNTY, INDIANA  
 MY COMMISSION EXPIRES NOVEMBER 2, 2012

22

TRADUCCION OFICIAL NO.180/2010-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

Caso No. **65.527A CO**

**DOW AGROSCIENCES LLC  
COPIA AUTENTICA**

**A TODOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGUEN**

Por medio del presente certifico que los documentos anexos son COPIAS AUTENTICAS de los documentos originales, que he comparado en Indianápolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América.

Firmado el día 5 de Marzo de 2010

**FIRMADO: LINDA K. VENSEL**

**CERTIFICADO NOTARIAL**

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTADO DE INDIANA

CONDADO DE MARION

A los 5 de Marzo de 2010 personalmente compareció ante mí **LINDA K. VENSEL** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **DENA H. TUCHMAN**, NOTARIO PUBLICO, CONDADO DE MARION, INDIANA, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



## TRADUCCION OFICIAL NO.180/2010-.

designado para insertar aquí el Número de Propiedad, la fecha de radicación y el país de radicación.

| No. de Prioridad. | Fecha de Radicación  | País de Radicación        |
|-------------------|----------------------|---------------------------|
| 60/997.210        | 2 de Octubre de 2007 | Estados Unidos de América |
| 61/049.536        | 1º de Mayo de 2008   | Estados Unidos de América |

Solicitud sobre la cual se basa el derecho de prioridad; y en las cartas de patentes que puedan ser expedidas con relación a la invención en cualquier otro país. Por medio del presente acordamos colaborar con el Cesionario para hacer el seguimiento de la solicitud en cualquier interferencia, conflicto, oposición o litigio que pueda surgir y que involucre la invención o las patentes mencionadas y ejecutar en todos los países cualquier documento relativo a las solicitudes que de aquí se deriven, correspondan o sean equivalentes a la solicitud identificada anteriormente, tal como el Cesionario lo pueda solicitar; y por medio del presente autorizamos al Cesionario o a su designado (o nombrado) para insertar aquí cualquier equivalente correspondiente el Número de Propiedad, la fecha de radicación y el país de radicación.

| No. de Solicitud. | Fecha de Radicación   | País de Radicación        |
|-------------------|-----------------------|---------------------------|
| 12/243.469        | 1º de Octubre de 2008 | Estados Unidos de América |

Con relación a la solicitud de prioridad en cualquier país en donde dicha propiedad de patentes pueda ser identificada y aprobada para ser registrada con ésta Cesión. Autorizamos al Cesionario o a su designado a traducir ésta Cesión a todos los idiomas necesarios y solicitamos que las Cartas de Patentes sea emitidas al Cesionario; igualmente consentimos al registro de ésta Cesión o de una copia auténtica notarial de la misma quedando bajo el compromiso de que tenemos plenos poderes de efectuar ésta Cesión y que los derechos que hemos cedido no están pignorados ni gravados ni se han otorgados otras licencias o derechos sobre los mismos.




25

TRADUCCION OFICIAL NO.180/2010-.

**SUSCRITO Y DECLARADO POR NOSOTROS:**

En: Indianápolis, Indiana, 46268, Estados Unidos de América

Este día 22 de Septiembre de 2008

Firmado: **JEFFREY B. EPP**

Nombre: JEFFREY B. EPP

Residencia: NOBLESVILLE, INDIANA 46062

País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana, 46268, Estados Unidos de América

Este día 23 de Septiembre de 2008

Firmado: **PAUL R.SCHMITZER**

Nombre: **PAUL R.SCHMITZER**

Residencia: 7960 North Whittier Place  
Indianapolis, Indiana 46250

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana, 46268, Estados Unidos de América

Este día 23 de Septiembre de 2008

Firmado: **JAMES M. RUIZ**

Nombre: **JAMES M. RUIZ**

Residencia: 13448 Glen Oaks Court  
Wesfield Indiana 46074

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América



## TRADUCCION OFICIAL NO.180/2010-.

En: Greenfield, Indiana, 46110, Estados Unidos de América

Este día 26 de Septiembre de 2008

Firmado: **TERRY W. BALKO**

Nombre: **TERRY W. BALKO**

Residencia: 1410 Bowman Drive  
Greenfield, Indiana 46140

País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: (Jubilado de) Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana, 46268, Estados Unidos de América

Este día 23 de Septiembre de 2008

Firmado: **CARLA N. YERKES**

Nombre: **CARLA N. YERKES**

Residencia: 1571 South State Road 47  
Crawfordsville, Indiana 47933

País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal: Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana, 46268, Estados Unidos de América

Este día 23 de Septiembre de 2008

Firmado: **THOMAS L. SIDDALL**

Nombre: **THOMAS L. SIDDALL**

Residencia: 1925 South 900 East  
Zionsville, Indiana 46077

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal: Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América



TRADUCCION OFICIAL NO.180/2010-.

En: Indianápolis, Indiana, 46268, Estados Unidos de América

Este día 23 de Septiembre de 2008

Firmado: **WILLIAM C. LO**

Nombre: **WILLIAM C. LO**

Residencia: 12027 weathered Edge Drive  
Fishers, Indiana 46037

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal: Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

-----

**CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)**

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

**ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION**

A los 23 días del mes de Septiembre de 2008 personalmente compareció ante mí **JEFFREY B. EPP** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **MELANIE S. BRADLEY**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE INDIANA, CONDADO DE MARION, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012. HAY SELLO DEL NOTARIO.

-----

**CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)**

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

**ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION**

A los 23 días del mes de Septiembre de 2008 personalmente compareció ante mí **JEFFREY B. EPP** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **MELANIE S. BRADLEY**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE INDIANA, CONDADO DE MARION, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012. HAY SELLO DEL NOTARIO.

-----



TRADUCCION OFICIAL NO.180/2010-.

**CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)**  
**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
**ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION**

A los 23 días del mes de Septiembre de 2008 personalmente compareció ante mí **PAUL R. SCHMITZER** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **MELANIE S. BRADLEY**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE INDIANA, CONDADO DE MARION, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012. HAY SELLO DEL NOTARIO.

-----

**CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)**  
**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
**ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION**

A los 23 días del mes de Septiembre de 2008 personalmente compareció ante mí **JAMES M. RUIZ** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **MELANIE S. BRADLEY**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE INDIANA, CONDADO DE MARION, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012. HAY SELLO DEL NOTARIO.

-----

**CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)**  
**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
**ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION**

A los 26 días del mes de Septiembre de 2008 personalmente compareció ante mí **TERRY W. BALKO** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **ILEGIBLE**, NOTARIO PUBLICO.

-----

*Handwritten signature*



TRADUCCION OFICIAL NO.180/2010-.

**CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)**  
**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
**ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION**

A los 23 días del mes de Septiembre de 2008 personalmente compareció ante mí **CARLA N. YERKES** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **MELANIE S. BRADLEY**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE INDIANA, CONDADO DE MARION, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012. HAY SELLO DEL NOTARIO.

-----

**CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)**  
**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
**ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION**

A los 23 días del mes de Septiembre de 2008 personalmente compareció ante mí **THOMAS L. SIDDALL** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **MELANIE S. BRADLEY**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE INDIANA, CONDADO DE MARION, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012. HAY SELLO DEL NOTARIO.

-----

**CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)**  
**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
**ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION**

A los 23 días del mes de Septiembre de 2008 personalmente compareció ante mí **WILLIAM C. LO** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **MELANIE S. BRADLEY**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE INDIANA, CONDADO DE MARION, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012. HAY SELLO DEL NOTARIO.

-----



TRADUCCION OFICIAL NO.180/2010-.

SECRETARIO DE ESTADO  
ESTADO DE INDIANA  
TODD ROKITA, SECRETARIO DE ESTADO

## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

### EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **DENA H. TUCHMAN**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO EN Y PARA EL CONDADO DE MARION
4. LLEVA EL SELLO DE: NOTARIO PUBLICO EN Y PARA EL ESTADO DE INDIANA

### CERTIFICADO

5. EN: INDIANAPOLIS, INDIANA.
6. EL 10 DE MARZO DE 2009
7. POR: EL SECRETARIO DE ESTADO DE INDIANA
8. BAJO EL NO: **A2010 – 3636**
9. SELLO: ESTADO DE INDIANA
10. FIRMADO: TODD ROKITA. SECRETARIO DE ESTADO DE INDIANA

LA TRADUCTORA OFICIAL

*Helena Uribe de Lemoine*

HELENA URIBE DE LEMOINE



31

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
9 April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/046090 A1**

(51) International Patent Classification:  
C07D 213/79 (2006.01) A01N 43/40 (2006.01)  
C07D 239/48 (2006.01) A01N 43/54 (2006.01)

(74) Agent: MIXAN, Craig; 9330 Zionsville Rd, Indianapolis, Indiana 46268 (US).

(21) International Application Number:  
PCT/US2008/078423

(22) International Filing Date: 1 October 2008 (01.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/997,210 2 October 2007 (02.10.2007) US  
61/049,536 1 May 2008 (01.05.2008) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LX, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): DOW AGROSCIENCES LLC [US/US]; 9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268-1054 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EPP, Jeffrey [US/US]; 17947 Kinder Oak Drive, Noblesville, IN 46062 (US). SCHMITZER, Paul [US/US]; 7960 North Whittier Place, Indianapolis, IN 46250 (US). BALKO, Terry [US/US]; 1410 Bowman Drive, Greenfield, IN 46140 (US). RUIZ, James [US/US]; 13448 Glen Oaks Court, Westfield, IN 46074 (US). YERKES, Carla [US/US]; 4571 South State Road 47, Crawfordsville, IN 47933 (US). SIDDALL, Thomas [US/US]; 1925 South 900 East, Zionsville, IN 46077 (US). LO, William [US/US]; 12027 Weathered Edge Drive, Fishers, IN 46037 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

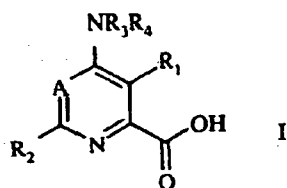
Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: 2-SUBSTITUTED-6-AMINO-5-ALKYL, ALKENYL OR ALKYNYL-4-PYRIMIDINECARBOXYLIC ACIDS AND 6-SUBSTITUTED-4-AMINO-3-ALKYL, ALKENYL OR ALKYNYL PICOLINIC ACIDS AND THEIR USE AS HERBICIDES



(57) Abstract: 6-Amino-4-pyrimidinecarboxylic acids having alkyl, alkenyl or alkynyl substituents in the 5-position and 4-aminopicolinic acids having alkyl, alkenyl or alkynyl substituents in the 3-position, and their amine and acid derivatives of formula I, are potent herbicides demonstrating a broad spectrum of weed control.

WO 2009/046090 A1

2-SUBSTITUTED-6-AMINO-5-ALKYL, ALKENYL OR ALKYNYL-4-PYRIMIDINECARBOXYLIC ACIDS AND 6-SUBSTITUTED-4-AMINO-3-ALKYL, ALKENYL OR ALKYNYL PICOLINIC ACIDS AND THEIR USE AS HERBICIDES

5

This application claims the benefit of United States Provisionals Application Serial Number 60/997,210 filed on October 2, 2007 and Application Serial Number 61/049,536 filed on May 1, 2008. This invention relates to certain novel 2-(substituted)-6-amino-5-(alkyl, alkenyl or alkynyl)-4-pyrimidine-  
10 carboxylates and 6-(substituted)-4-amino-3-(alkyl, alkenyl or alkynyl) picolinates and their derivatives and to the use of these compounds as herbicides.

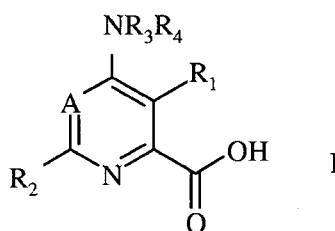
A number of pyrimidine carboxylic acids and their pesticidal properties have been described in the art. WO 2005/063721 A1, WO 2007/092184 A2 and US Patent 7,300,907 B2 disclose a genus of 2-substituted-6-  
15 amino-4-pyrimidinecarboxylic acids and their derivatives with halogen, cyano, thiocyanato, nitro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, thioalkyl and amino substituents in the 5-position and their use as herbicides.

A number of picolinic acids and their pesticidal properties have been described in the art. US Patents 6,297,197 B1; 6,784,137 B2; and 7,314,849  
20 B2 and US Patent Application Publication 2004/0198608 A1 disclose a genus of 6-substituted-4-aminopicolinic acids and their derivatives with halogen, cyano, thiocyanato, nitro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, thioalkyl and aryloxy substituents in the 3-position and their use as herbicides.

It has now been found that certain 2-(substituted)-6-amino-5-(alkyl,  
25 alkenyl or alkynyl)-4-pyrimidinecarboxylic acids and 6-(substituted)-4-amino-3-(alkyl, alkenyl or alkynyl) picolinic acids and their derivatives are superior herbicides with a broad spectrum of weed control against woody plants, grasses

and sedges as well as broadleaf weeds and with excellent selectivity to beneficial plant species. The compounds further possess excellent toxicological or environmental profiles.

The invention includes compounds of Formula I:



5

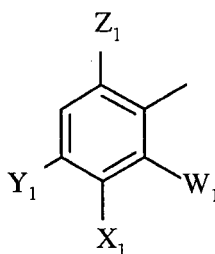
wherein

A represents N or CR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkythioalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxyalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> thioalkylalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynyl or C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkynyl, formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkylcarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkylcarbonyl;

10

R<sub>2</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkenyl or



15

wherein

$W_1$  represents H or halogen;

$X_1$  represents H, halogen, nitro, cyano, formyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl,  $C_2$ - $C_6$  alkynyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $C_2$ - $C_4$  alkoxyalkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkylcarbonyl,  $C_1$ - $C_6$  alkythio,  $C_1$ - $C_6$  alkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_6$  alkylsulfonyl,  $C_2$ - $C_4$  alkenyloxy,  $C_2$ - $C_4$  alkynloxy,  $C_2$ - $C_4$  alkenylthio,  $C_2$ - $C_4$  alkynylthio,  $C_1$ - $C_6$  haloalkyl,  $C_2$ - $C_6$  haloalkenyl,  $C_2$ - $C_6$  haloalkynyl,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoxy,  $C_2$ - $C_4$  haloalkoxyalkyl,  $C_2$ - $C_6$  haloalkylcarbonyl,  $C_1$ - $C_6$  haloalkylthio,  $C_1$ - $C_6$  haloalkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_6$  haloalkylsulfonyl,  $C_3$ - $C_6$  trialkylsilyl,  $C_2$ - $C_4$  haloalkenyloxy,  $C_2$ - $C_4$  haloalkynyloxy,  $C_2$ - $C_4$  haloalkenylthio,  $C_2$ - $C_4$  haloalkynylthio,  $-C(O)OR_7$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ,  $-CR_6NOR_7$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-NR_6OR_7$ ,  $-NR_6SO_2R_7$ ,  $-NR_6C(O)R_7$ ,  $-NR_6C(O)OR_7$ ,  $-NR_6C(O)NR_6R_7$  or  $-NCR_6NR_6R_7$ ;

$Y_1$  represents H, halogen,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  haloalkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoxy,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl or  $C_2$ - $C_6$  haloalkenyl, or, when  $X_1$  and  $Y_1$  are taken together, represents  $-O(CH_2)_nCH_2-$ , or  $-O(CH_2)_nO-$  wherein  $n = 1$  or  $2$ ; and

$Z_1$  represents H or halogen;

$R_3$  and  $R_4$  independently represent H,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_3$ - $C_6$  alkenyl,  $C_3$ - $C_6$  alkynyl, hydroxy,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy, amino,  $C_1$ - $C_6$  acyl,  $C_1$ - $C_6$  carboalkoxy,  $C_1$ - $C_6$  alkylcarbamyl,  $C_1$ - $C_6$  alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$  trialkylsilyl or  $C_1$ - $C_6$  dialkyl phosphonyl or  $R_3$  and  $R_4$  taken together with N represent a 5- or 6-membered saturated ring; and

$R_5$  represents H or halogen;

$R_6$  represents H,  $C_1$ - $C_4$  alkyl or  $C_1$ - $C_4$  haloalkyl; and

35

R<sub>7</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl;

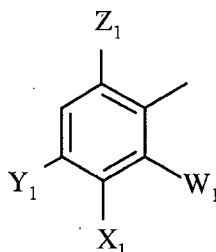
and agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid group.

Preferred compounds of formula (I) include the following classes:

5 (1) Compounds of formula (I) wherein R<sub>1</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> haloalkenyl, most preferably wherein R<sub>1</sub> is vinyl.

(2) Compounds of formula (I) wherein R<sub>2</sub> is cyclopropyl.

(3) Compounds of formula (I) wherein R<sub>2</sub> is



10

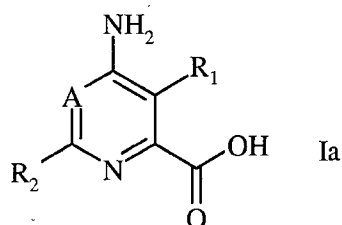
(4) Compounds of class (3) wherein W<sub>1</sub> represents H or F, X<sub>1</sub> represents H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkoxy or -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, Y<sub>1</sub> represents Cl or halomethyl, and Z<sub>1</sub> represents H or F.

15 (5) Compounds of formula (I) wherein R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

It will be appreciated by those skilled in the art that the most preferred compounds are generally those which are comprised of combinations of the above preferred classes.

The invention includes herbicidal compositions comprising an herbicidally effective amount of a compound of Formula I and agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid group in a mixture with an agriculturally acceptable adjuvant or carrier. The invention also includes a method of use of the compounds and compositions of the present invention to kill or control undesirable vegetation by application of an herbicidal amount of the compound to the vegetation or to the locus of the vegetation as well as to the soil prior to emergence of the vegetation.

The herbicidal compounds of the present invention are derivatives of 6-amino-5-(alkyl, alkenyl or alkynyl)-4-pyrimidinecarboxylic acids or 4-amino-3-(alkyl, alkenyl or alkynyl) picolinic acids of the formula:

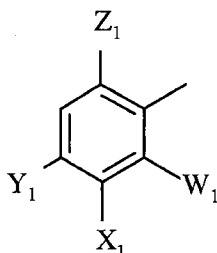


wherein

A represents N or CR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkythioalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxyalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> thioalkylalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynyl or C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkynyl, formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkylcarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkylcarbonyl;

R<sub>2</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkenyl or



wherein

W<sub>1</sub> represents H or halogen;

X<sub>1</sub> represents H, halogen, nitro, cyano, formyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenylthio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkoxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylsulfonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> trialkylsilyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkynyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenylthio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkynylthio, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> represents H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkenyl, or, when X<sub>1</sub> and Y<sub>1</sub> are taken together, represents -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-, or -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- wherein n = 1 or 2; and

Z<sub>1</sub> represents H or halogen;

R<sub>5</sub> represents H or halogen

R<sub>6</sub> represents H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl; and

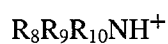
R<sub>7</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl;

The amino group at the 6-position of the pyrimidine ring or the 4-position of the pyridine ring can be unsubstituted or substituted with one or more C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy or amino substituents. The amino group can be further derivatized as an amide, a carbamate, a urea, a sulfonamide, a silylamine or a phosphoramidate. Such derivatives are capable of breaking down into the amine. An unsubstituted amino group or one substituted with one or two alkyl substituents is preferred.

The carboxylic acids of Formula Ia are believed to be the compounds that actually kill or control undesirable vegetation and are typically preferred. Analogs of these compounds in which the acid group of the pyrimidine carboxylic acid or picolinic acid is derivatized to form a related substituent that can be transformed within plants or the environment to an acid group possess essentially the same herbicidal effect and are within the scope of the invention. Therefore, an "agriculturally acceptable derivative", when used to describe the carboxylic acid functionality at the 4-position of the pyrimidine ring or the 2-position of the pyridine ring, is defined as any salt, ester, acylhydrazide, imidate, thioimide, amidine, amide, orthoester, acylcyanide, acyl halide, thioester, thionoester, dithiolester, nitrile or any other acid derivative well known in the art which (a) does not substantially affect the herbicidal activity of the active ingredient, i.e., the 2-(substituted)-6-amino-5-(alkyl, alkenyl or alkynyl)-4-pyrimidinecarboxylic acid or the 6-(substituted)-4-amino-3-(alkyl, alkenyl or alkynyl) picolinic acid, and (b) is or can be hydrolyzed, oxidized or metabolized in plants or soil to the 4-pyrimidinecarboxylic acid or the picolinic acid of Formula Ia that, depending upon the pH, is in the dissociated or the undissociated form. The preferred agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid are agriculturally acceptable salts, esters and amides. Likewise, an "agriculturally acceptable derivative", when used to describe the amine functionality at the 6- or

4- position, is defined as any salt, silylamine, phosphorylamine, phosphinimine, phosphoramidate, sulfonamide, sulfilimine, sulfoximine, amina, hemiaminal, amide, thioamide, carbamate, thiocarbamate, amidine, urea, imine, nitro, nitroso, azide, or any other nitrogen containing derivative well known in the art which (a) does not substantially affect the herbicidal activity of the active ingredient, i.e., the 2-(substituted)-6-amino-5-(alkyl, alkenyl or alkynyl)-4-pyrimidinecarboxylic acid or the 6-(substituted)-4-amino-3-(alkyl, alkenyl or alkynyl) picolinic acid, and (b) is or can be hydrolyzed in plants or soil to a free amine. *N*-Oxides which are also capable of breaking into the parent pyrimidine or pyridine are also covered by the scope of this invention.

Suitable salts include those derived from alkali or alkaline earth metals and those derived from ammonia and amines. Preferred cations include sodium, potassium, magnesium, and aminium cations of the formula:



wherein  $R_8$ ,  $R_9$  and  $R_{10}$  each, independently represents hydrogen or  $C_1$ - $C_{12}$  alkyl,  $C_3$ - $C_{12}$  alkenyl or  $C_3$ - $C_{12}$  alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more hydroxy,  $C_1$ - $C_4$  alkoxy,  $C_1$ - $C_4$  alkylthio or phenyl groups, provided that  $R_8$ ,  $R_9$  and  $R_{10}$  are sterically compatible. Additionally, any two of  $R_8$ ,  $R_9$  and  $R_{10}$  together may represent an aliphatic difunctional moiety containing 1 to 12 carbon atoms and up to two oxygen or sulfur atoms. Salts of the compounds of Formula I can be prepared by treatment of compounds of Formula I with a metal hydroxide, such as sodium hydroxide, or an amine, such as ammonia, trimethylamine, diethanolamine, 2-methylthiopropylamine, bisallylamine, 2-butoxyethylamine, morpholine, cyclododecylamine, or benzylamine. Amine salts are often preferred forms of the compounds of Formula I because they are water-soluble and lend themselves to the preparation of desirable aqueous based herbicidal compositions.

Suitable esters include those derived from  $C_1$ - $C_{12}$  alkyl,  $C_3$ - $C_{12}$  alkenyl or  $C_3$ - $C_{12}$  alkynyl alcohols, such as methanol, *iso*-propanol, butanol, 2-

ethylhexanol, butoxyethanol, methoxypropanol, allyl alcohol, propargyl alcohol or cyclohexanol. Esters can be prepared by coupling of the 4-pyrimidine carboxylic acids or picolinic acids with the alcohol using any number of suitable activating agents such as those used for peptide couplings such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or carbonyl diimidazole (CDI), by reacting the corresponding acid chloride of a 4-pyrimidinecarboxylic acid or picolinic acid of Formula I with an appropriate alcohol, by reacting the corresponding 4-pyrimidinecarboxylic acid or picolinic acid of Formula I with an appropriate alcohol in the presence of an acid catalyst or by transesterification. Suitable amides include those derived from ammonia or from C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl or C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl mono- or di-substituted amines, such as but not limited to dimethylamine, diethanolamine, 2-methylthiopropylamine, bisallylamine, 2-butoxyethylamine, cyclododecylamine, benzylamine or cyclic or aromatic amines with or without additional heteroatoms such as but not limited to aziridine, azetidine, pyrrolidine, pyrrole, imidazole, tetrazole or morpholine. Amides can be prepared by reacting the corresponding 4-pyrimidinecarboxylic acid or picolinic acid chloride, mixed anhydride, or carboxylic ester of Formula I with ammonia or an appropriate amine.

The terms "alkyl", "alkenyl" and "alkynyl", as well as derivative terms such as "alkoxy", "acyl", "alkylthio" and "alkylsulfonyl", as used herein, include within their scope straight chain, branched chain and cyclic moieties. The terms "alkenyl" and "alkynyl" are intended to include one or more unsaturated bonds.

The term "aryl", as well as derivative terms such as "aryloxy", refers to a phenyl.

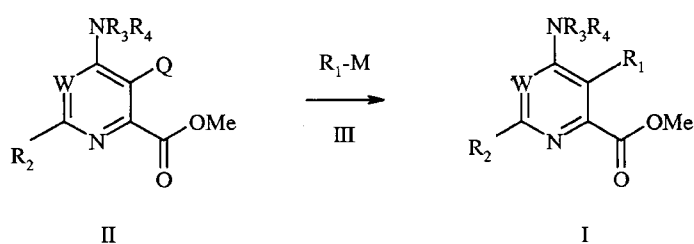
Unless specifically limited otherwise, the term "halogen" including derivative terms such as "halo" refers to fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

The terms "haloalkyl," "haloalkoxy" and "haloalkylthio" refer to alkyl and alkoxy groups substituted with from 1 to the maximum possible number of halogen atoms.

The compounds of Formula I can be made using well-known chemical procedures. Many procedural details for making compounds of Formula I can be found in the following patent applications: WO 2007/082076 A1; WO 2005/063721 A1; US Patents 7,300,907 B2; 6,297,197 B1; 6,784,137 B2; 7,314,849 B2; and US Patent Application Publication 2004/0198608 A1. Intermediates not specifically mentioned in the above patent applications are either commercially available, can be made by routes disclosed in the chemical literature, or can be readily synthesized from commercial starting materials utilizing standard procedures.

As shown in Scheme 1, many 2-(substituted)-6-amino-5-(alkyl, alkenyl or alkynyl)-4-pyrimidinecarboxylic acid esters or 6-(substituted)-4-amino-3-(alkyl, alkenyl or alkynyl) picolinic acid esters of Formula I can be prepared by reaction of an appropriately substituted 5-halopyrimidine or 3-halopyridine of Formula II and an organometallic compound of type III in an inert solvent in the presence of a transition metal catalyst.

Scheme 1

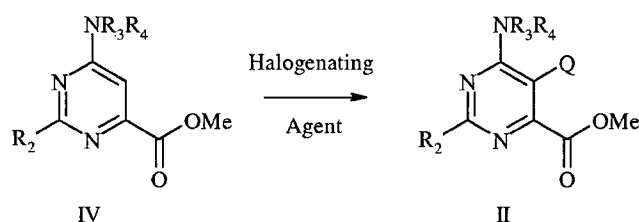


In this case W can be N or CR<sub>5</sub>; Q can be chlorine, bromine or iodine; R<sub>1</sub> can be alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, or alkynyl group; and M

can be tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)tin or B(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), where R<sub>11</sub> and R<sub>12</sub> are independent of one another, hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, or when taken together form an ethylene or propylene group; and "Catalyst" can be a transition metal catalyst, in particular a palladium catalyst such as bis(triphenylphosphine) palladium(II) dichloride. The method of Scheme 1 is illustrated in Examples 17, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 28, and 30.

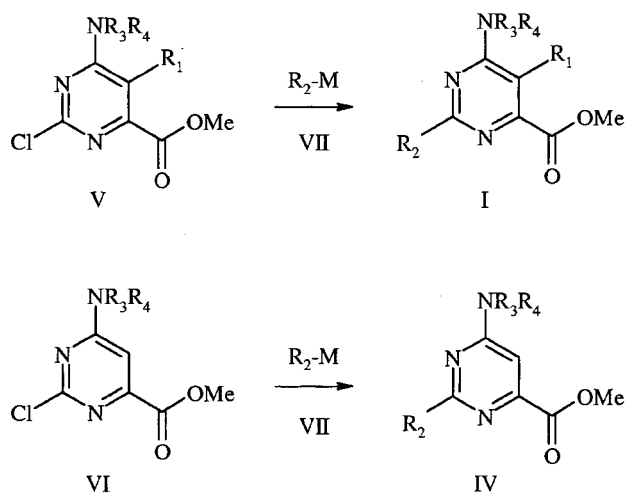
As shown in Scheme 2, many 2-(substituted)-6-amino-5-halo-4-pyrimidinecarboxylic acid esters of Formula II can be made from compounds of Formula IV by reaction with a halogenating reagent such as *N*-bromosuccinimide in a solvent such as chloroform or acetonitrile. In this case, Q can be chlorine, bromine or iodine. The method of Scheme 2 is illustrated in Example 16.

Scheme 2



As shown in Scheme 3, many 2-(substituted)-6-amino-4-pyrimidinecarboxylic acid esters of Formula I and IV can be prepared by reaction of appropriately substituted 2-chloropyrimidines of Formula V and VI and an organometallic compound of type VII in an inert solvent in the presence of a transition metal catalyst.

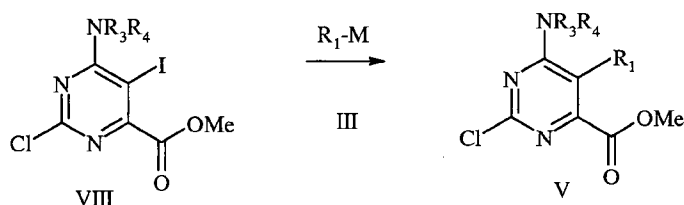
Scheme 3



In this case R<sub>1</sub> can be an alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, or alkynyl group; R<sub>2</sub> can be an alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl or aryl group; M can be tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)tin or B(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), where R<sub>11</sub> and R<sub>12</sub> are independent of one another, hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, or when taken together form an ethylene or propylene group; and "Catalyst" can be a transition metal catalyst, in particular a palladium catalyst such as bis(triphenylphosphine) palladium(II) dichloride. The methods of Scheme 3 are illustrated in Examples 15 and 19.

As shown in Scheme 4, many 2-chloro-6-amino-5-alkyl, alkenyl or alkynyl-4-pyrimidinecarboxylic acid esters of Formula V can be obtained by reaction of appropriately substituted pyrimidines of Formula VIII and an organometallic compound of type III in an inert solvent in the presence of a transition metal catalyst.

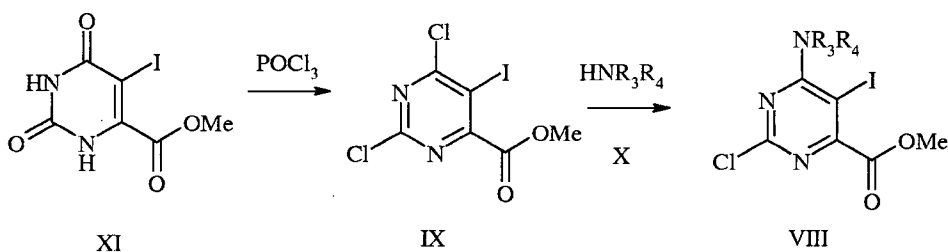
Scheme 4



In this case  $R_1$  can be an alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl or alkynyl group; M can be tri-( $C_1$ - $C_4$  alkyl)tin or  $B(OR_{11})(OR_{12})$ , where  $R_{11}$  and  $R_{12}$  are independent of one another, hydrogen,  $C_1$ - $C_6$  alkyl, or when taken together form an ethylene or propylene group; and "Catalyst" can be a transition metal catalyst, in particular a palladium catalyst such as bis(triphenylphosphine)-palladium(II) dichloride. The method of Scheme 4 is illustrated in Example 13.

As shown in Scheme 5, many 2-chloro-6-amino-5-iodo-4-pyrimidinecarboxylic acid esters pyrimidines of Formula VIII can be obtained by reaction of pyrimidines of Formula IX with amines of type X. Pyrimidines of Formula IX can be prepared from compounds of Formula XI by reaction with reagents such as phosphorous oxychloride either neat or in the presence of a catalytic amount of dimethylformamide. The methods of Scheme 5 are illustrated in Examples 11 and 12.

Scheme 5



It is recognized that some reagents and reaction conditions disclosed herein or in the chemical literature for preparing compounds of Formula I may not be compatible with certain functionalities present in the intermediates. In these instances, the incorporation of protection/deprotection sequences or functional group interconversions into the synthesis will aid in obtaining the desired products. The use and choice of the protection groups will be apparent to one skilled in chemical synthesis.

One skilled in the art will recognize that, in some cases, after the introduction of a given reagent as disclosed herein or in the chemical literature, it may be necessary to perform additional routine synthetic steps not described in detail to complete the synthesis of compounds of Formula I. One skilled in the art will also recognize that it may necessary to perform a combination of the steps disclosed herein or in the chemical literature in an order other than that implied by the particular sequence presented to prepare the compounds of Formula I.

Finally, one skilled in the art will also recognize that compounds of Formula I and the intermediates described herein or in the chemical literature can be subjected to various electrophilic, nucleophilic, radical, organometallic, oxidation, and reduction reactions to add substituents or modify existing substituents.

The compounds of Formula I have been found to be useful as pre-emergence and post-emergence herbicides. They can be employed at non-selective (higher) rates of application to control a broad spectrum of the vegetation in an area or at lower rates of application for the selective control of undesirable vegetation. Areas of application include pasture and rangelands, roadsides and rights of way, power lines and any industrial areas, as well as turf and ornamental environments where control of undesirable vegetation is desirable. Another use is the control of unwanted vegetation in crops such as corn, rice and cereals. They

can also be used to control undesirable vegetation in tree crops such as citrus, apple, rubber, oil palm, forestry and others. It is usually preferred to employ the compounds postemergence. It is further usually preferred to use the compounds to control a wide spectrum of woody plants, broadleaf and grass weeds, and sedges.

- 5 Use of the compounds to control undesirable vegetation in established crops is especially indicated. While each of the 2-(substituted)-6-amino-5-(alkyl, alkenyl or alkynyl)-4-pyrimidinecarboxylate and 6-(substituted)-4-amino-3-(alkyl, alkenyl or alkynyl) picolinic compounds encompassed by Formula I is within the scope of the invention, the degree of herbicidal activity, the crop selectivity, and the
- 10 spectrum of weed control obtained varies depending upon the substituents present. An appropriate compound for any specific herbicidal utility can be identified by using the information presented herein and routine testing.

The term herbicide is used herein to mean an active ingredient that kills, controls or otherwise adversely modifies the growth of plants. An

15 herbicidally effective or vegetation controlling amount is an amount of active ingredient which causes an adversely modifying effect and includes deviations from natural development, killing, regulation, desiccation, retardation, and the like. The terms plants and vegetation include germinant seeds, emerging seedlings and established vegetation.

- 20 Herbicidal activity is exhibited by the compounds of the present invention when they are applied directly to the plant or to the locus of the plant at any stage of growth or before planting or emergence. The effect observed depends upon the plant species to be controlled, the stage of growth of the plant, the application parameters of dilution and spray drop size, the particle size of solid
- 25 components, the environmental conditions at the time of use, the specific compound employed, the specific adjuvants and carriers employed, the soil type, and the like, as well as the amount of chemical applied. These and other factors can be adjusted as is known in the art to promote non-selective or selective

herbicidal action. Generally, it is preferred to apply the compounds of Formula I postemergence to relatively immature undesirable vegetation to achieve the maximum control of weeds.

Application rates of 1 to 1,000 g/Ha are generally employed in  
5 postemergence operations; for preemergence applications, rates of 10 to 2,000 g/Ha are generally employed. The higher rates designated generally give non-selective control of a broad variety of undesirable vegetation. The lower rates typically give selective control and can be employed in the locus of crops.

The herbicidal compounds of the present invention are often  
10 applied in conjunction with one or more other herbicides to control a wider variety of undesirable vegetation. When used in conjunction with other herbicides, the presently claimed compounds can be formulated with the other herbicide or herbicides, tank mixed with the other herbicide or herbicides or applied sequentially with the other herbicide or herbicides. Some of the herbicides that  
15 can be employed in conjunction with the compounds of the present invention include: *amide herbicides* such as allidochlor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutide, cafenstrole, CDEA, chlorthiamid, cyprazole, dimethenamid, dimethenamid-P, diphenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamide, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamide, naptalam,  
20 pethoxamid, propyzamide, quinonamid and tebutam; *anilide herbicides* such as chloranocryl, cisanilide, clomeprop, cypromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidide, metamifop, monalide, naproanilide, pentanochlor, picolinafen and propanil; *arylalanine herbicides* such as benzoylprop, flamprop and flamprop-M; *chloroacetanilide herbicides* such as  
25 acetochlor, alachlor, butachlor, butenachlor, delachlor, diethatyl, dimethachlor, metazachlor, metolachlor, S-metolachlor, pretilachlor, propachlor, propisochlor, prynachlor, terbuchlor, thenylchlor and xylachlor; *sulfonanilide herbicides* such as benzofluor, perfluidone, pyrimisulfan and profluazol; *sulfonamide herbicides* such

- as asulam, carbasulam, fenasulam and oryzalin; *antibiotic herbicides* such as bilanafos; *benzoic acid herbicides* such as chloramben, dicamba, 2,3,6-TBA and tricamba; *pyrimidinyloxybenzoic acid herbicides* such as bispyribac and pyriminobac; *pyrimidinylthiobenzoic acid herbicides* such as pyriithiobac;
- 5 *phthalic acid herbicides* such as chlorthal; *picolinic acid herbicides* such as aminopyralid, clopyralid and picloram; *quinolinecarboxylic acid herbicides* such as quinclorac and quinmerac; *arsenical herbicides* such as cacodylic acid, CMA, DSMA, hexaflurate, MAA, MAMA, MSMA, potassium arsenite and sodium arsenite; *benzoylcyclohexanedione herbicides* such as mesotrione, sulcotrione,
- 10 *tefuryltrione* and *tembotrione*; *benzofuranyl alkylsulfonate herbicides* such as benfuresate and ethofumesate; *carbamate herbicides* such as asulam, carboxazole chlorprocarb, dichlormate, fenasulam, karbutilate and terbucarb; *carbanilate herbicides* such as barban, BCPC, carbasulam, carbetamide, CEPC, chlorbufam, chlorpropham, CPPC, desmedipham, phenisopham, phenmedipham,
- 15 *phenmedipham-ethyl*, *propham* and *swep*; *cyclohexene oxime herbicides* such as alloxydim, butoxydim, clethodim, cloproxydim, cycloxydim, profoxydim, sethoxydim, tepraloxym and tralkoxydim; *cyclopropylisoxazole herbicides* such as isoxachlortole and isoxaflutole; *dicarboximide herbicides* such as benzfendazole, cinidon-ethyl, flumezin, flumiclorac, flumioxazin and
- 20 *flumipropyn*; *dinitroaniline herbicides* such as benfluralin, butralin, dinitramine, ethalfluralin, fluchloralin, isopropalin, methalproalin, nitratin, oryzalin, pendimethalin, prodiamine, profluralin and trifluralin; *dinitrophenol herbicides* such as dinofenat, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen and medinoterb; *diphenyl ether herbicides* such as ethoxyfen; *nitrophenyl ether*
- 25 *herbicides* such as acifluorfen, aclonifen, bifenox, chlomethoxyfen, chlornitrofen, etniproimid, fluorodifen, fluoroglycofen, fluoronitrofen, fomesafen, furyloxyfen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen and oxyfluorfen; *dithiocarbamate herbicides* such as dazomet and metam; *halogenated aliphatic herbicides* such as alorac, chloropon, dalapon, flupropanate, hexachloroacetone, iodomethane,

- methyl bromide, monochloroacetic acid, SMA and TCA; *imidazolinone herbicides* such as imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin and imazethapyr; *inorganic herbicides* such as ammonium sulfamate, borax, calcium chlorate, copper sulfate, ferrous sulfate, potassium azide, potassium cyanate, sodium azide, sodium chlorate and sulfuric acid; *nitrile herbicides* such as bromobonil, bromoxynil, chloroxynil, dichlobenil, iodobonil, ioxynil and pyraclostrobin; *organophosphorus herbicides* such as amiprofos-methyl, anilofos, bensulide, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamine, glufosinate, glyphosate and piperophos; *phenoxy herbicides* such as bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbon, etniproamid, fenteracol and trifoposime; *phenoxyacetic herbicides* such as 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-thioethyl and 2,4,5-T; *phenoxybutyric herbicides* such as 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB and 2,4,5-TB; *phenoxypropionic herbicides* such as cloprop, 4-PPP, dichlorprop, dichlorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop and mecoprop-P; *aryloxyphenoxypropionic herbicides* such as chlorazifop, clodinafop, clofop, cyhalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenthiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxyfop, haloxyfop-P, isoxapyrifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P and trifop; *phenylenediamine herbicides* such as dinitramine and prodiamine; *pyrazolyl herbicides* such as benzofenap, pyrazolynate, pyrasulfotole, pyrazoxyfen, pyroxasulfone and topramezone; *pyrazolylphenyl herbicides* such as fluazolate and pyraflufen; *pyridazine herbicides* such as credazine, pyridafol and pyridate; *pyridazinone herbicides* such as brompyrazon, chloridazon, dimidazon, flufenpyr, metflurazon, norflurazon, oxapyrazon and pydanon; *pyridine herbicides* such as aminopyralid, clidinate, clopyralid, dithiopyr, fluroxypyr, haloxydine, picloram, picolinafen, pyriclor, thiazopyr and triclopyr; *pyrimidinediamine herbicides* such as iprymidam and tioclorim; *quaternary ammonium herbicides* such as cyperquat, diethamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat and paraquat; *thiocarbamate herbicides* such as butylate, cycloate, di-allate, EPTC, esprocarb, ethiolate, isopolinate,

- methiobencarb, molinate, orbencarb, pebulate, prosulfocarb, pyributicarb, sulfallate, thiobencarb, tiocarbazil, tri-allate and vernolate; *thiocarbonate herbicides* such as dimexano, EXD and proxan; *thiourea herbicides* such as methiuron; *triazine herbicides* such as dipropetryn, triaziflam and
- 5 trihydroxytriazine; *chlorotriazine herbicides* such as atrazine, chlorazine, cyanazine, cyprazine, eglazine, ipazine, mesoprazine, procyazine, proglazine, propazine, sebuthylazine, simazine, terbuthylazine and trietazine; *methoxytriazine herbicides* such as atraton, methometon, prometon, sebumeton, simeton and terbumeton; *methylthiotriazine herbicides* such as ametryn, aziprotryne,
- 10 cyanatryn, desmetryn, dimethametryn, methoprotryne, prometryn, simetryn and terbutryn; *triazinone herbicides* such as ametrudione, amibuzin, hexazinone, isomethiozin, metamitron and metribuzin; *triazole herbicides* such as amitrole, cafenstrole, epronaz and flupoxam; *triazolone herbicides* such as amicarbazone, bencarbazone, carfentrazone, flucarbazone, propoxycarbazone, sulfentrazone and
- 15 thiencarbazone-methyl; *triazolopyrimidine herbicides* such as cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam and pyroxsulam; *uracil herbicides* such as butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil and terbacil; *3-phenyluracils*; *urea herbicides* such as benzthiazuron, cumyluron, cycluron, dichloralurea, diflufenzopyr, isonoruron, isouron, methabenzthiazuron,
- 20 monisouron and noruron; *phenylurea herbicides* such as anisuron, buturon, chlorbromuron, chloreturon, chlorotoluron, chloroxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluothiuron, isoproturon, linuron, methiuron, methylmuron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, phenobenzuron, siduron, tetrafluron
- 25 and thidiazuron; *pyrimidinylsulfonylurea herbicides* such as amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, chlorimuron, cyclosulfamuron, ethoxysulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupyrsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, orthosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pyrazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron and

trifloxysulfuron; *triazinylsulfonyleurea herbicides* such as chlorsulfuron, cinosulfuron, ethametsulfuron, iodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron, thifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron and tritosulfuron; *thiadiazolyleurea herbicides* such as buthiuron, ethidimuron, tebuthiuron, 5 thiazafluron and thidiazuron; and *unclassified herbicides* such as acrolein, allyl alcohol, azafenidin, benazolin, bentazone, benzobicyclon, buthidazole, calcium cyanamide, cambendichlor, chlorfenac, chlorfenprop, chlorflurazole, chlorflurenol, cinmethylin, clomazone, CPMF, cresol, ortho-dichlorobenzene, dimepiperate, endothal, fluoromidine, fluridone, flurochloridone, flurtamone, 10 fluthiacet, indanofan, methazole, methyl isothiocyanate, nipyraclufen, OCH, oxadiargyl, oxadiazon, oxaziclomefone, pentachlorophenol, pentoxazone, phenylmercury acetate, pinoxaden, prosulfalin, pyribenzoxim, pyriftalid, quinoclamine, rhodethanil, sulglycapin, thidiazimin, tridiphane, trimeturon, tripropindan and tritac. The herbicidal compounds of the present invention can, 15 further, be used in conjunction with glyphosate, glufosinate, dicamba, imidazolinones or 2,4-D on glyphosate-tolerant, glufosinate-tolerant, dicamba-tolerant, imidazolinone-tolerant or 2,4-D-tolerant crops. It is generally preferred to use the compounds of the invention in combination with herbicides that are selective for the crop being treated and which complement the spectrum of weeds 20 controlled by these compounds at the application rate employed. It is further generally preferred to apply the compounds of the invention and other complementary herbicides at the same time, either as a combination formulation or as a tank mix.

The compounds of the present invention can generally be 25 employed in combination with known herbicide safeners, such as benoxacor, benthioncarb, brassinolide, cloquintocet (mexyl), cyometrinil, daimuron, dichlormid, dicyclonon, dimepiperate, disulfoton, fenchlorazole-ethyl, fenclorim, flurazole, fluxofenim, furilazole, isoxadifen-ethyl, mefenpyr-diethyl, MG 191,

MON 4660, naphthalic anhydride (NA), oxabetrinil, R29148 and *N*-phenyl-sulfonylbenzoic acid amides, to enhance their selectivity. They can additionally be employed to control undesirable vegetation in many crops that have been made tolerant to or resistant to them or to other herbicides by genetic manipulation or by  
5 mutation and selection. For example, corn, wheat, rice, soybean, sugarbeet, cotton, canola, and other crops that have been made tolerant or resistant to compounds that are acetolactate synthase inhibitors in sensitive plants can be treated. Many glyphosate and glufosinate tolerant crops can be treated as well, alone or in combination with these herbicides. Some crops (e.g. cotton) have been  
10 made tolerant to auxinic herbicides such as 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. These herbicides may be used to treat such resistant crops or other auxin tolerant crops.

While it is possible to utilize the 2-(substituted)-6-amino-5-(alkyl, alkenyl or alkynyl)-4-pyrimidinecarboxylate and 6-(substituted)-4-amino-3-(alkyl,  
15 alkenyl or alkynyl) picolinate compounds of Formula I directly as herbicides, it is preferable to use them in mixtures containing an herbicidally effective amount of the compound along with at least one agriculturally acceptable adjuvant or carrier. Suitable adjuvants or carriers should not be phytotoxic to valuable crops, particularly at the concentrations employed in applying the compositions for  
20 selective weed control in the presence of crops, and should not react chemically with the compounds of Formula I or other composition ingredients. Such mixtures can be designed for application directly to weeds or their locus or can be concentrates or formulations that are normally diluted with additional carriers and adjuvants before application. They can be solids, such as, for example, dusts,  
25 granules, water dispersible granules, or wettable powders, or liquids, such as, for example, emulsifiable concentrates, solutions, emulsions or suspensions.

Suitable agricultural adjuvants and carriers that are useful in preparing the herbicidal mixtures of the invention are well known to those skilled in the art.

Liquid carriers that can be employed include water, toluene,  
5 xylene, petroleum naphtha, crop oil, acetone, methyl ethyl ketone, cyclohexanone, trichloroethylene, perchloroethylene, ethyl acetate, amyl acetate, butyl acetate, propylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether, methanol, ethanol, isopropanol, amyl alcohol, ethylene glycol, propylene glycol, glycerine, *N*-methyl-2-pyrrolidinone, *N,N*-dimethyl alkylamides, dimethyl  
10 sulfoxide, liquid fertilizers and the like. Water is generally the carrier of choice for the dilution of concentrates.

Suitable solid carriers include talc, pyrophyllite clay, silica, attapulgus clay, kaolin clay, kieselguhr, chalk, diatomaceous earth, lime, calcium carbonate, bentonite clay, Fuller's earth, cotton seed hulls, wheat flour, soybean  
15 flour, pumice, wood flour, walnut shell flour, lignin, and the like.

It is usually desirable to incorporate one or more surface-active agents into the compositions of the present invention. Such surface-active agents are advantageously employed in both solid and liquid compositions, especially those designed to be diluted with carrier before application. The surface-active  
20 agents can be anionic, cationic or nonionic in character and can be employed as emulsifying agents, wetting agents, suspending agents, or for other purposes. Typical surface-active agents include salts of alkyl sulfates, such as diethanol-ammonium lauryl sulfate; alkylarylsulfonate salts, such as calcium dodecyl-benzenesulfonate; alkylphenol-alkylene oxide addition products, such as  
25 nonylphenol-C<sub>18</sub> ethoxylate; alcohol-alkylene oxide addition products, such as tridecyl alcohol-C<sub>16</sub> ethoxylate; soaps, such as sodium stearate; alkyl-naphthalene-sulfonate salts, such as sodium dibutyl-naphthalenesulfonate; dialkyl esters of

sulfosuccinate salts, such as sodium di(2-ethylhexyl) sulfosuccinate; sorbitol esters, such as sorbitol oleate; quaternary amines, such as lauryl trimethyl-ammonium chloride; polyethylene glycol esters of fatty acids, such as poly-ethylene glycol stearate; block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide;  
5 and salts of mono and dialkyl phosphate esters.

Other adjuvants commonly used in agricultural compositions include compatibilizing agents, antifoam agents, sequestering agents, neutralizing agents and buffers, corrosion inhibitors, dyes, odorants, spreading agents, penetration aids, sticking agents, dispersing agents, thickening agents, freezing  
10 point depressants, antimicrobial agents, and the like. The compositions may also contain other compatible components, for example, other herbicides, plant growth regulants, fungicides, insecticides, and the like and can be formulated with liquid fertilizers or solid, particulate fertilizer carriers such as ammonium nitrate, urea and the like.

15 The concentration of the active ingredients in the herbicidal compositions of this invention is generally from 0.001 to 98 percent by weight. Concentrations from 0.01 to 90 percent by weight are often employed. In compositions designed to be employed as concentrates, the active ingredient is generally present in a concentration from 5 to 98 weight percent, preferably 10 to  
20 90 weight percent. Such compositions are typically diluted with an inert carrier, such as water, before application. The diluted compositions usually applied to weeds or the locus of weeds generally contain 0.0001 to 1 weight percent active ingredient and preferably contain 0.001 to 0.05 weight percent.

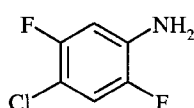
The present compositions can be applied to weeds or their locus by  
25 the use of conventional ground or aerial dusters, sprayers, and granule applicators, diffusion in standing water, by addition to irrigation water, and by other conventional means known to those skilled in the art.

SS

The following Examples are presented to illustrate the various aspects of this invention and should not be construed as limitations to the claims.

Examples:

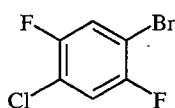
1. Preparation of 4-Chloro-2,5-difluorophenylamine



5

Tin (II) chloride dihydrate (15.5 g, 68.7 mmol) was dissolved in ethyl acetate (50 mL) and 1-chloro-2,5-difluoro-4-nitrobenzene (2.65 g, 13.7 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred at 70 °C for 1 h. The reaction mixture was then carefully added to saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed several more times with water, dried, filtered, concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (hexane/diethyl ether) to give the title compound as a white solid (1.65 g, 73.9% yield): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 3.81 (br s, 2H).

15 2. Preparation of 1-Bromo-4-chloro-2,5-difluorobenzene

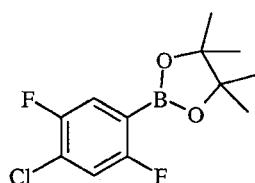


Anhydrous copper (II) bromide (2.7 g, 12.1 mmol) and *t*-butyl nitrite (1.56 g, 15.1 mmol) were combined in anhydrous acetonitrile (25 mL). The resulting mixture was heated to 65 °C and a solution of 4-chloro-2,5-difluorophenylamine (1.65 g, 10.1 mmol) in anhydrous acetonitrile (2 mL) was added dropwise (vigorous gas evolution was noted). After the reaction mixture cooled to ambient temperature, it was added to 2N HCl and extracted twice with diethyl

20

ether. The organic extracts were then combined, washed with 2N HCl, washed with saturated sodium bicarbonate, dried, concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (hexanes) to give the title compound as a white solid (1.11 g, 48.4% yield):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (dd, 2H), 7.21 (dd, 2H).

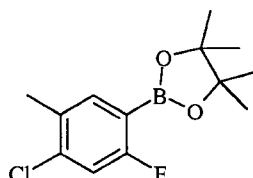
5 3. Preparation of 2-(4-Chloro-2,5-difluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane



1-Bromo-4-chloro-2,5-difluorobenzene (1.11 g, 4.9 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran ( THF; 15 mL) and cooled to  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A 2.0M solution of isopropyl-magnesium chloride (2.7 mL, 5.4 mmol) in THF was added dropwise via syringe. The reaction mixture was stirred at  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h, allowed to warm toward  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h, then cooled again to  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.0 g, 5.4 mmol) in THF (1.0 mL) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was then added to diethyl ether and extracted with 1N sodium hydroxide twice. The aqueous phases were combined, acidified to pH 3 with concentrated HCl, and extracted with dichloromethane twice. The organic phases were combined, dried, filtered and concentrated to give the title compound (0.97 g, 72.3% yield) that was used without further purification:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (dd, 1H), 7.09 dd, 1H), 1.36 (s, 12H).

St.

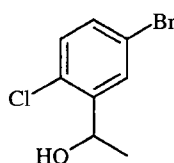
Another compound prepared by the procedure of Example 3 is:



2-(4-Chloro-2-fluoro-5-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane:

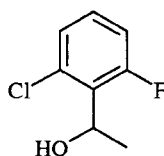
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

5 4. Preparation of 1-(5-Bromo-2-chlorophenyl)-ethanol



Sodium borohydride (1.182 g, 51.4 mmol) was added to a stirred solution of 1-(5-bromo-2-chlorophenyl)ethanone (10 g, 42.8 mmol) in methanol at 0 °C. The resulting bubbling white mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with acetone (50 mL) and concentrated by rotary evaporation. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was dried and concentrated to yield the title compound (10 g, 99 % yield) as a white solid:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.23 (q, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.48 (d, 3H).

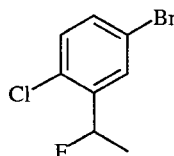
15 Another compound prepared by the procedure of Example 4 is:



58

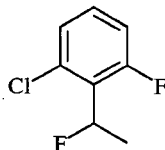
1-(2-Chloro-6-fluorophenyl)ethanol:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14-7.22 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.63 (dd, 3H,  $J=1, 7$  Hz).

5. Preparation of 4-Bromo-1-chloro-2-(1-fluoroethyl)-benzene



- 5 Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (4.5 g, 20.34 mmol) was added to a stirred solution of 1-(5-bromo-2-chlorophenyl)ethanol (3.99 g, 16.95 mmol) in dichloromethane (50 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred at 0 °C for 3 h. The reaction mixture was quenched with a 5% solution of aqueous sodium bicarbonate (100 mL) and the resulting bubbling biphasic
- 10 reaction mixture was vigorously stirred at 0 °C for 15 min. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with dichloromethane twice. The combined organic layers were washed with 1M hydrochloric acid, dried and concentrated by rotary evaporation. The product was purified by flash
- 15 chromatography on silica gel (hexanes) to yield the title compound (2.65 g, 11.16 mmol, 65.8 % yield) as a clear oil:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.88 (dq, 1H), 1.61 (dd, 3H).

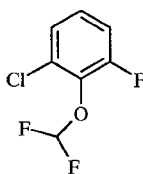
Another compound prepared by the procedure of Example 5 is:



59

1-Chloro-3-fluoro-2-(1-fluoroethyl)benzene:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15-7.26 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.12 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 1.76 (ddd, 3H,  $J=1, 7, 23$  Hz).

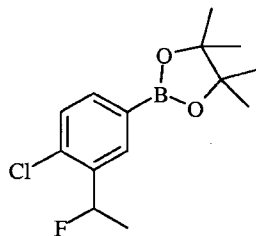
6. Preparation of 1-Chloro-2-difluoromethoxy-3-fluorobenzene



5

2-Chloro-6-fluorophenol (1.8 g, 12.33 mmol) was dissolved in dimethylformamide (DMF; 22 mL) and water (2.2 mL). Potassium carbonate (2.55 g, 18.5 mmol) and sodium chlorodifluoroacetate (4.7 g, 30.8 mmol) were then added and the solution was heated to 100 °C for 3 h. The cooled reaction mixture was then diluted with concentrated HCl (10 mL) and the resulting solution was stirred for 2 h. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, washed with water, washed twice with 1M NaOH, washed once with brine, dried, filtered and concentrated under vacuum to yield the title compound (1 g, 41% yield) that was used in subsequent reactions without further purification.

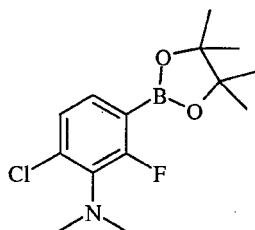
15 7. Preparation of 2-[4-Chloro-3-(1-fluoroethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane



4-Bromo-1-chloro-2-(1-fluoroethyl)benzene (2.55 g, 10.74 mmol)

was dissolved in dry diethyl ether (50 mL) and cooled to -75 °C. *n*-Butyllithium (4.72 mL, 11.81 mmol) was added dropwise keeping the temperature below -70 °C. The reaction mixture was then stirred for 15 min, then 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2.197 g, 11.81 mmol) was added and the  
5 reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was then diluted with water and diethyl ether. The aqueous phase was acidified with 12N HCl and the product was then extracted with diethyl ether. The organic phase was dried and concentrated under vacuum to yield the title  
10 compound (1.55 g, 5.45 mmol, 50.7 % yield) as a white solid: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 5.96 (dq, 1H), 1.64 (dd, 3H), 1.34 (s, 12H).

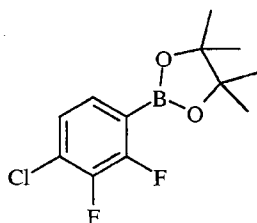
Another compound prepared by the procedure of Example 7 is:



[6-Chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenyl]-  
15 dimethylamine: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 2.85 (d, 6H), 1.36 (s, 12H).

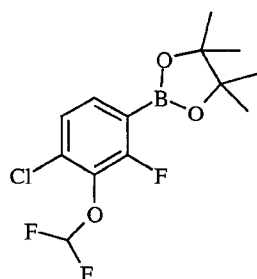
61

8. Preparation of 2-(4-Chloro-2,3-difluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane



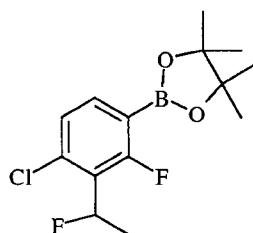
A 2.5M solution of *n*-butyllithium (2.69 ml, 6.73 mmol) in hexanes  
5 was added dropwise to a solution of 1-chloro-2,3-difluorobenzene (1 g, 6.73 mmol) in THF (25 mL) cooled to -78 °C. After 45 min at -78 °C, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.253 g, 6.73 mmol) was added dropwise after which the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was diluted with water and ethyl acetate, and  
10 the organic phase was extracted twice with water. The aqueous extracts were combined, acidified with 12N HCl to pH 3, and extracted with ethyl acetate. The organic extract was dried and concentrated under vacuum to yield the title compound as an oil product (0.93 g, 50 % yield): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 1.37 (s, 12H).

15 Another compound prepared by the procedure of Example 8 is:



2-(4-Chloro-3-difluoromethoxy-2-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.1 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 1.23 (s, 12H).

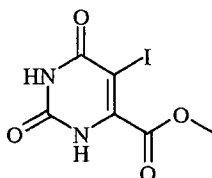
9. Preparation of 2-(4-Chloro-2-fluoro-3-(1-fluoroethyl)phenyl)-4,4,5,5-  
5 tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane



A 2.5M solution of *n*-butyllithium (13 mL, 33 mmol) was added to a stirred solution of diisopropylamine (5.0 mL, 35 mmol) in THF (50 mL) at -78 °C. The resulting colorless solution was stirred at -78 °C for 20 min, warmed to 0 °C for 20 min, and then cooled back to -78 °C for 20 min. A solution of 1-chloro-3-fluoro-2-(1-fluoroethyl)benzene (4.8 g, 27 mmol, 1.0 equiv) in THF (20 mL) at -78 °C was transferred to the base solution via cannula. The resulting dark brown solution was stirred at -78 °C for 2 h. 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (8.3 mL, 41 mmol, 1.5 equiv) was added and the brown solution was slowly warmed to 23 °C over 20 h. The reaction mixture was diluted with 0.1M hydrochloric acid (300 mL) and extracted with dichloromethane thrice. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated by rotary evaporation to afford the title compound as a brown oil that solidified into a semi-solid upon standing (7.7 g, 94% yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.13 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 1.75 (ddd, 3H,  $J=1, 7, 23$  Hz), 1.36 (s, 12 H).

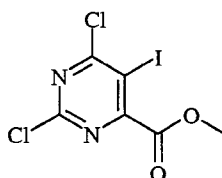
63

10. Preparation of 5-Iodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester



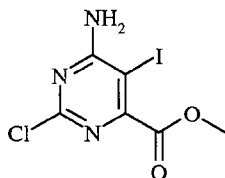
Methyl orotate (20.0 g, 118 mmol) was combined with iodine (12.8 g, 50 mmol) and periodic acid (4.8 g, 21 mmol) in methanol (250 mL) and heated at reflux for 20 h. After cooling to ambient temperature, the volatiles were removed by rotary evaporation. The solid residue was slurried in water, collected by filtration, washed well with water and dried under vacuum at 70 °C to provide the title compound (34 g, 97% yield) as a solid. It was used without further purification. MS:  $m/z=296$ .

11. Preparation of 2,6-Dichloro-5-iodopyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester



5-Iodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (5.0 g, 17 mmol) was added to  $\text{POCl}_3$  (30 mL), treated with 0.5 mL DMF and heated to reflux for 3 h. The excess  $\text{POCl}_3$  was removed under vacuum and the residue was stirred with ice and extracted with dichloromethane. The dichloromethane extract was washed with water, dried and evaporated. The residue was chromatographed on silica (5-15% ethyl acetate / hexane) to give the title compound (2.7 g, 48% yield). MS:  $m/z=332$ .

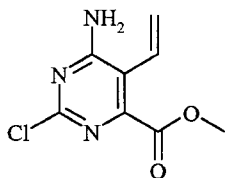
12. Preparation of 6-Amino-2-chloro-5-iodopyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester



2,6-Dichloro-5-iodopyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (12 g, 36 mmol) was dissolved in dry dimethyl sulfoxide (DMSO; 100 mL) and treated with a stream of ammonia at such a rate when combined with external water bath cooling to keep the temperature in the range of 20-30 °C. After 90 min, the ammonia addition was complete and excess ammonia was removed from the mixture by sparging with a stream of nitrogen for 20 min. The mixture was poured into water (200 mL) with stirring and the precipitated product was extracted with ethyl acetate (75 mL) twice. The combined ethyl acetate extracts were washed twice with water (50 mL), once with saturated NaCl solution, dried and evaporated to give the title compound (10 g, 89% yield) that was used without further purification. MS: M/Z=313.

15

13. Preparation of 6-Amino-2-chloro-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester

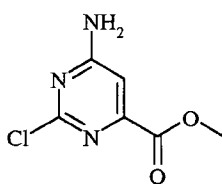


6-Amino-2-chloro-5-iodopyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (10 g, 32 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (100 mL), treated with vinyltributylstannane (11.6 mL, 12.6 g, 40 mmol) and sparged with a nitrogen stream for 10 min. Bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (1.1 g, 1.6

62

mmol, 5 mole%) was added and the mixture was heated at reflux under a nitrogen atmosphere for 3 h. The mixture was cooled, stirred with 10% aqueous KHF<sub>2</sub> for 30 min, and filtered through diatomaceous earth to remove solids. The filter cake was washed with more 1,2-dichloroethane and ethyl acetate. The combined  
5 filtrates were washed with water, washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>, washed with brine, dried, and evaporated. The crude material was chromatographed on silica (5-20% ethyl acetate / dichloromethane containing 2% acetic acid) to give the title compound (4.5 g, 70% yield). This material contained approximately 5% PPh<sub>3</sub>, but was used without further purification. MS: m/z= 213. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ  
10 6.77(dd, 1H), 6.4(br, 2H), 5.70(d, 1H), 5.61(d, 1H).

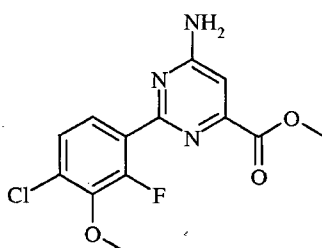
14. Preparation of 6-Amino-2-chloropyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester



Ammonia was slowly bubbled through a solution of 2,6-dichloro-  
15 pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (20.0 g, 97 mmol, see H. Gershon, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3507-3510 for preparation) in DMSO (100 mL) cooled with an ice bath to maintain the temperature below 70 °C. When the temperature of the reaction solution began to decline, no additional ammonia was added. When the temperature of the reaction solution reached 44 °C, the ice bath was removed.  
20 When the temperature of the reaction solution reached 32 °C, the reaction mixture was diluted with 200 mL of water and filtered. The filtered product was washed with water, washed with ethyl acetate, and dried under vacuum to provide the title compound (14.4 g, 79% yield) that was used without further purification. Flash

chromatography on silica gel yielded an analytically pure sample of the title compound:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.7 (br s, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

15. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester



5

6-Amino-2-chloropyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (2.25 g, 12 mmol), 4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid (3.27 g, 16 mmol), and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (842 mg, 1.2 mmol) were combined in 12 mL of 1,2-dimethoxyethane and 12 mL of water. The reaction mixture was heated at 80 °C for 2 h and the cooled reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with water, dried, and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography on silica gel to yield the title compound (2.0 g, 53.5% yield): mp 188-190 °C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.25 (br s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

10

15

Other compounds prepared by the method of Example 15 include:  
6-Amino-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester: mp 192-194 °C.

6-Amino-2-(4-chlorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester: mp decompose above 195 °C.

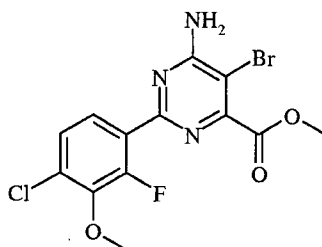
20

67

6-Amino-2-(4-chloro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester: mp 210-213 °C.

6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester: mp 218-220 °C.

- 5 16. Preparation of 6-Amino-5-bromo-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester



- 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (778 mg, 2.5 mmol) and *N*-bromosuccinimide (489 mg, 2.75 mmol) were combined in chloroform (10 mL) and heated at reflux for 12 h. The cooled reaction mixture was concentrated and the product was purified by flash chromatography on silica gel to yield the title compound (752 mg, 77% yield): mp 173-175 °C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.73 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (d, 3H).

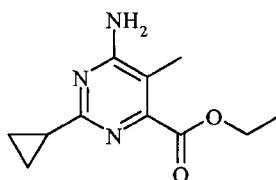
- 15 Other compounds prepared by the method of Example 16 include:  
6-Amino-5-bromo-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester: mp 186-188 °C.

6-Amino-5-bromo-2-(4-chlorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester: mp: decompose above 154 °C.

- 20 6-Amino-5-bromo-2-(4-chloro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester: mp 146-151 °C.

6-Amino-5-bromo-2-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester: mp 197-200 °C.

17. Preparation of 6-Amino-2-cyclopropyl-5-methylpyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester (Compound 1)

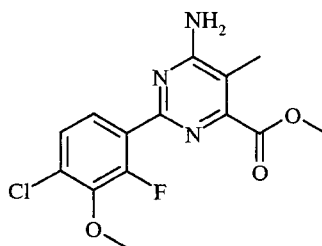


5

6-Amino-5-bromo-2-cyclopropylpyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester (300 mg, 1.05 mmol; see WO 2005/063721 A1 for preparation), tetramethyltin (937 mg, 5.24 mmol), and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (74 mg, 0.105 mmol) were combined in 5 mL of 1,2-dichloroethane and heated in a CEM microwave reactor at 150 °C for 20 min. The resulting reaction mixture was filtered and concentrated. The product was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate / hexane gradient) followed by a purification by reverse phase chromatography to yield the title compound (116 mg, 50% yield): mp 130-132 °C: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.85 (br s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.84 (d, 4H).

15

Another compound prepared by the method of Example 17 is:

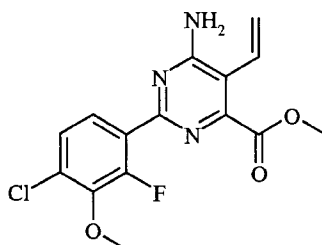


69

6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-methylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 2): mp 168-170 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.21 (br s, 2H), 3.99 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

5

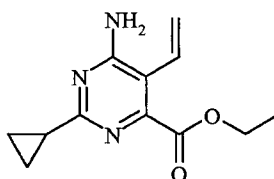
18. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 3)



10 6-Amino-5-bromo-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1.5 g, 3.84 mmol), tributyl(vinyl)tin (2.436 g, 7.68 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.270 g, 0.384 mmol) were combined in 1,2-dichloroethane (4 mL) and heated at 130 °C for 15 min in a CEM microwave reactor. The cooled reaction mixture was

15 concentrated onto silica gel and purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane gradient) to yield the title compound (1.06 g, 82% yield): mp 145-147 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.68 (m, 2H), 5.43 (br s, 2H), 3.99 (d, 3H), 3.95 (s, 3H).

Other compounds prepared by the method of Example 18 include:

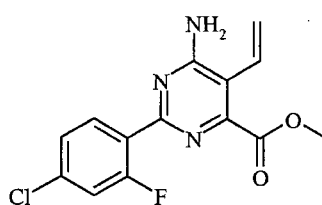


20

10

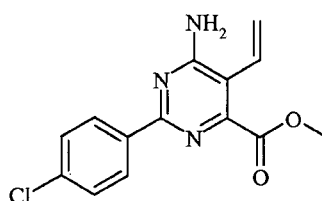
6-Amino-2-cyclopropyl-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester

(Compound 4): mp 155-157 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.69 (dd, 1H), 5.57 (dd, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.39 (t, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.96 (m, 1H).

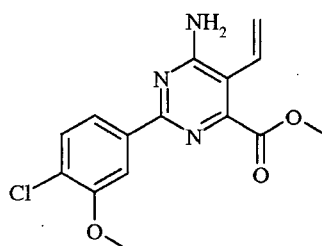


5

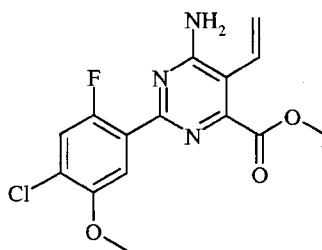
6-Amino-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 5): mp 137-139 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 5.67 (m, 2H), 5.42 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H).



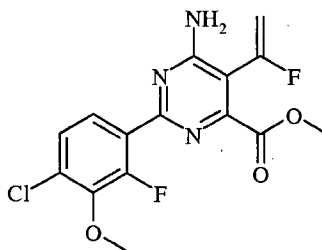
10 6-Amino-2-(4-chlorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 6): mp 164-167 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.3 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 5.6 (m, 2H), 5.37 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H).



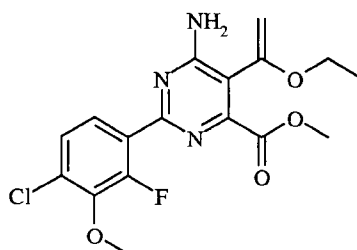
6-Amino-2-(4-chloro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 7): mp 144-148 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.6 (m, 2H), 5.39 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).



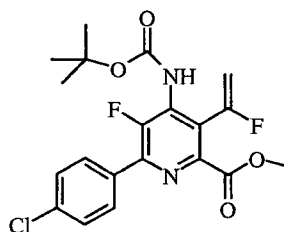
- 5 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 8): mp 161-164 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.52 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 5.50 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).



- 10 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-(1-fluorovinyl) pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (utilized tributyl-(1-fluorovinyl)stannane prepared according to the procedures found in Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502) (Compound 9):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 5.52 (br s, 2H), 5.23 (dd, 1H), 4.9 (dd, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.95 (s, 3H).

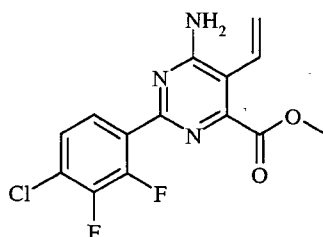


6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-(1-ethoxyvinyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 10):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (dd, 1H), 7.2 (dd, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.99 (d, 3H), 3.92 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).



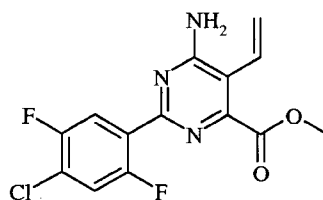
4-tert-Butoxycarbonylamino-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-3-(1-fluorovinyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (utilized tributyl-(1-fluorovinyl)-stannane prepared according to the procedures found in Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.25 (dd, 1H), 4.85 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H). This compound is the starting material for Compound 30 in Example 29.

19. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2,3-difluorophenyl)-5-vinyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 11)

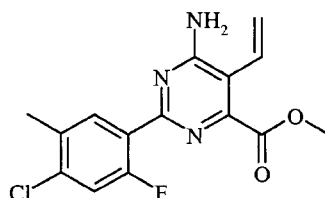


- 5 6-Amino-2-chloro-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.6 g, 2.81 mmol), 2-(4-chloro-2,3-difluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (1.0 g, 3.65 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) dichloride (197 mg, 0.28 mmol), and cesium fluoride (0.85 g, 5.6 mmol) were combined in 10 mL of 1,2-dimethoxyethane (DME) and 10 mL of water. The reaction mixture was heated in a CEM microwave reactor at 100 °C for 15 min
- 10 (other temperature/time pairs used in the subsequent examples were 110 °C for 15 min; 150 °C for 5 min). The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried and concentrated. The product was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane gradient) to yield the title compound (0.336 g, 36.7% yield) as a yellow solid (mp 130-132 °C); <sup>1</sup>H NMR
- 15 (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.8 (dd, 1H), 5.62-5.7 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.42 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H).

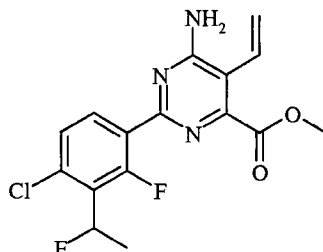
Other compounds prepared by the method of Example 19 include:



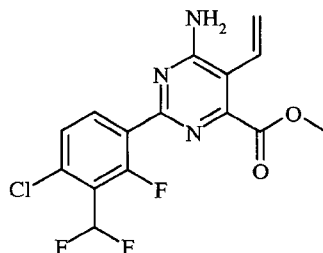
6-Amino-2-(4-chloro-2,5-difluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 12):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.62-5.70 (m, 2H), 5.41 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H).



- 5 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-5-methylphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 13):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.6-5.71 (m, 2H), 5.41 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

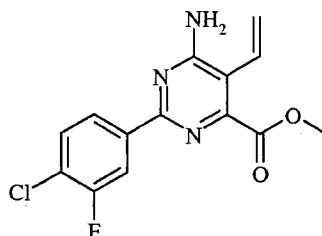


- 10 6-amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoroethyl)phenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 14): mp 144-147 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H,  $J=12, 18$  Hz), 6.17 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 5.62-5.72 (m, 2H), 5.46 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.79 (ddd, 3H,  $J=1, 7, 23$  Hz).



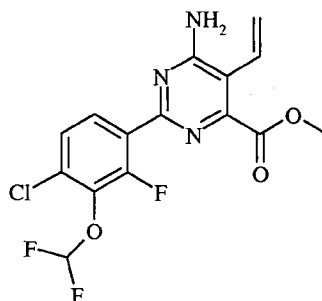
7S.

6-Amino-2-(4-chloro-3-difluoromethyl-2-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 15):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (m, 1H), 7.31 (br d, 1H,  $J=8$  Hz), 7.03 (dd, 1H,  $J=1$ , 53 Hz), 6.83 (dd, 1H,  $J=12.5$ , 18 Hz), 5.63-5.73 (m, 2H), 5.44 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H).



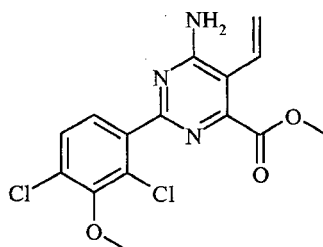
5

6-Amino-2-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 16):  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19-8.11(m, 2H,) 7.44 (t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , s, 1H), 6.79 (dd,  $J = 11$ , 6Hz 1H), 5.68-5.60 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

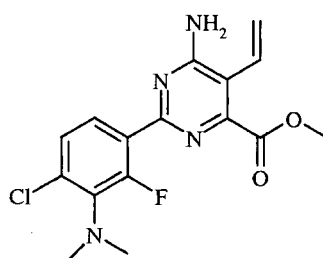


10

6-Amino-2-(4-chloro-3-difluoromethoxy-2-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 17):  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H,) 7.30 (dd,  $J = 6.92$ , 1.65Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 11$ , 6Hz, 1H), 6.63 (t,  $J = 73\text{Hz}$ , 1H), 5.8 (dd,  $J = 7.26$ , 1.3Hz, 2H), 5.46(s, 2H), 3.94(s, 3H).

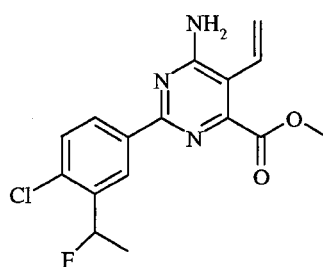


6-Amino-2-(2,4-dichloro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 18):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (s, 2H), 6.83 (dd, 1H), 5.63-5.7 (m, 2H), 5.53 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 s, 3H).



5

6-Amino-2-(4-chloro-3-dimethylamino-2-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 19):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (dd, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 5.62-5.70 (m, 2H), 5.42 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.9 (d, 6H).

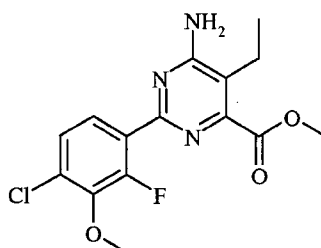


10

6-Amino-2-[4-chloro-3-(1-fluoroethyl)phenyl]-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 20):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (m, 1H), 8.26 (m,

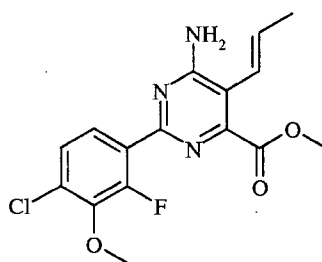
1H), 7.40 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.99 (dt, 1H), 5.6-5.66 (m, 2H), 5.35 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.69 (dd, 3H).

20. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-ethyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 21)



- 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (200 mg, 0.7 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL), palladium hydroxide (20% on carbon, 50 mg) was added, and the reaction mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for 4 h. The catalyst was then filtered off, the filtrate concentrated, and the product purified by flash chromatography on silica gel (hexane / ethyl acetate gradient) to yield the title compound (148mg, 62% yield): mp 144-146 °C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.19 (br s, 2H), 3.99 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

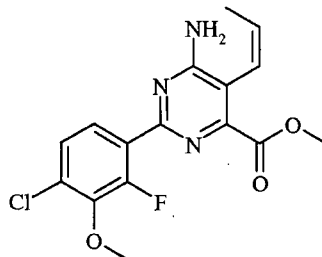
21. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-((E)-propenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 22)



20

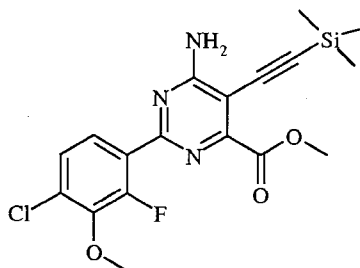
6-Amino-5-bromo-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-  
pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (400 mg, 1.02 mmol), *trans*-propenyl  
boronic acid (2132 mg, 1.54 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II)  
dichloride (72 mg, 0.1 mmol), and cesium fluoride (311 mg, 2.05 mmol) were  
5 combined in 1,2-dimethoxyethane (2 mL) and water (2 mL) and heated at 100 °C  
for 15 min in a CEM microwave reactor. The cooled reaction mixture was  
partitioned between ethyl acetate and water; and the organic phase was dried and  
concentrated. The product was purified by flash chromatography on silica gel  
(hexane / ethyl acetate gradient) then purified again by reverse phase HPLC to  
10 yield the title compound: mp 133-135 °C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (m, 1H),  
7.22 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.35 (br s, 2H), 3.99 (d, 3H), 3.94 (s,  
3H), 1.94 (dd, 3H).

Another compound prepared by the method of Example 21 is:



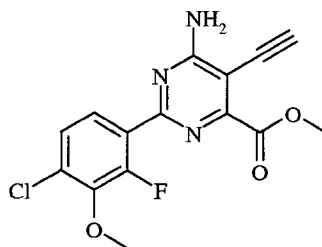
15 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-((Z)-propenyl)pyrimidine-4-  
carboxylic acid methyl ester (Compound 23): mp 91-93 °C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ  
7.67 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.32 (br s, 2H), 4.0 (d,  
3H), 3.93 (s, 3H).

22. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-trimethylsilanylethynylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester



5 6-Amino-5-bromo-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-  
pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1.0 g, 2.56 mmol),  
trimethyl((tributylstannyl)ethynyl)silane (1.98 g, 5.12 mmol), and  
bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.18 g, 0.256 mmol) were  
combined in 1,2-dichloroethane (10 mL) and heated in a CEM microwave reactor  
at 110 °C for 15 min. The cooled reaction mixture was concentrated under  
10 vacuum then purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane /  
ethyl acetate gradient). A second purification by flash chromatography on silica  
gel (hexane / ethyl acetate gradient) yielded the title compound (0.829 g, 79%  
yield): mp 126-128 °C.

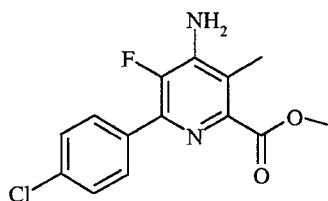
23. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-ethynyl-  
15 pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 24)



6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-trimethyl-

silanylethynylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1.2 g, 2.94 mmol) was dissolved in methanol (20 mL) and potassium carbonate (0.203 g, 1.471 mmol) was added. After 1 h stirring at ambient temperature, the precipitate that formed was filtered off, washed with methanol, dissolved in dichloromethane and washed  
5 with water. The organic phase was dried and concentrated to yield the title compound (0.410 g, 41.5% yield): mp 174-176 °C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.7 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.82 (br s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (dd, 3H), 3.85 (s, 1H).

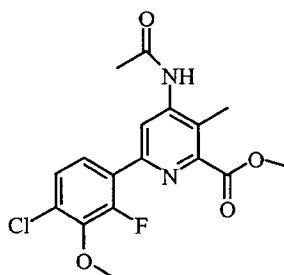
24. Preparation of 4-Amino-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-3-methylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 25)



10

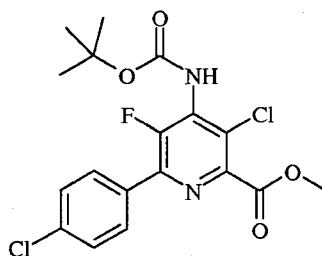
4-Amino-3-chloro-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.400 g, 1.269 mmol), tetramethylstannane (3.41 g, 19.04 mmol), and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.089 g, 0.127 mmol) were combined and heated to 130 °C for 25 min in a CEM  
15 microwave reactor. The cooled reaction mixture was concentrated onto silica gel and purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane gradient) to yield the title compound (0.143 g, 38.2 % yield): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 4.41 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

25. Preparation of 4-Acetylamino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-methylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester



- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-  
 5 pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (500 mg, 1.29 mmol), tetramethyltin ( 924  
 mg, 5.17 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (91 mg, 0.129  
 mmol), and tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate (1.395g, 2.58 mmol)  
 were combined in 2 mL of acetonitrile and heated in a CEM microwave reactor at  
 110 °C for 15 min. The resulting reaction mixture was filtered and concentrated.  
 10 This intermediate product was purified by flash chromatography on silica gel  
 (ethyl acetate / hexane gradient) to yield the title compound (419 mg, 88% yield).  
 mp 182-184 °C.

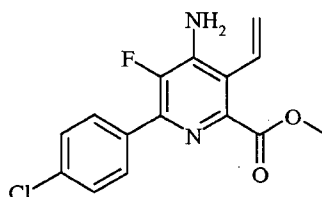
26. Preparation of 4-tert-Butoxycarbonylamino-3-chloro-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid methyl ester



- 15 4-Amino-3-chloro-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoropyridine-2-  
 carboxylic acid methyl ester (3 g, 9.5 mmol) was dissolved in dichloromethane

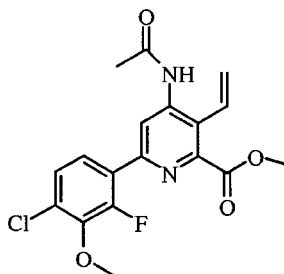
(50 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (4.6 g, 21 mmol) was added at ambient temperature. After 1 h, the reaction mixture was concentrated and the product was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane gradient). This bis-protected intermediate (3.2 g, 6.2 mmol) was then dissolved in dichloromethane (25 mL) and trifluoroacetic acid (1.42 g, 12.4 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 4 h at ambient temperature then concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography on silica gel to yield the title compound (2 g, 4.82 mmol, 50.7 % yield for the two steps) as a white solid:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 6.48 (br s, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

27. Preparation of 4-Amino-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-3-vinylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 26)



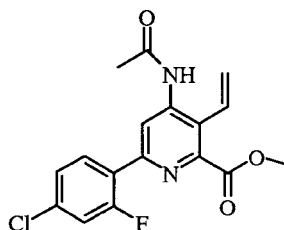
4-Amino-3-chloro-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.5 g, 1.59 mmol), tributyl(vinyl)tin (1.01 g, 3.17 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.111 g, 0.159 mmol), and tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate (1.71 g, 3.17 mmol) were combined in acetonitrile (3 mL) and heated to 110 °C for 15 min in a CEM microwave reactor. The cooled reaction mixture was concentrated onto silica gel and purified by flash chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate gradient) twice to yield the title compound (46 mg, 5% yield) as an off-white solid, mp 81-83 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.9 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 5.7 (dd, 1H), 5.57 (dd, 1H), 4.72 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H).

28. Preparation of 4-Acetylamino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-vinylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester



4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-  
 5 2-carboxylic acid methyl ester (0.5 g, 1.29 mmol), tributyl(vinyl)tin (0.821 g,  
 2.58 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.091 g, 0.129  
 mmol), and tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate (1.4 g, 2.58 mmol) were  
 combined in acetonitrile (3 ml) and heated to 110 °C for 15 min in a CEM  
 microwave reactor. The cooled reaction mixture was concentrated onto silica gel  
 10 and purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane gradient)  
 to yield the title compound (0.293 g, 60% yield) as a white solid, mp 143-145 °C.  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.66  
 (dd, 1H), 5.57 (dd, 1H), 4.61 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (d, 3H).

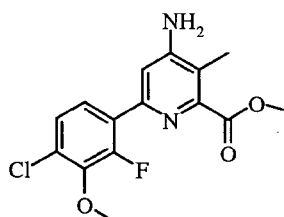
Other compounds prepared by the method of Example 28 include:



15

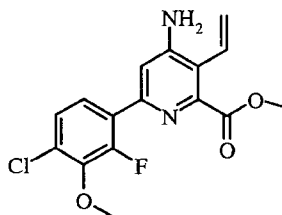
4-Acetylamino-6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-vinylpyridine-2-carboxylic acid  
 methyl ester.

29. Preparation of 4-Amino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-methylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 27)



- 5 4-Acetylamino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-methylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (369 mg, 1.0 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) and acetyl chloride (1.07 mL, 15 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature and concentrated under vacuum. The residue was partitioned between ethyl acetate and aqueous
- 10 sodium bicarbonate; and the organic phase was dried and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/ethyl acetate gradient) followed by a second purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate gradient) yielded the title compound (292 mg, 88% yield) as a white solid, mp 122-125 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.1
- 15 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (d, 3H), 2.31 (s, 3H).

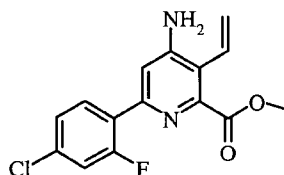
Other compounds prepared by the method of Example 29 include:



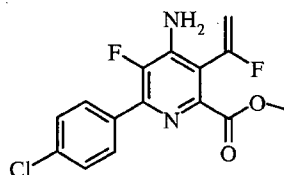
4-Amino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-vinylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 28): mp 118-121 °C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (m,

85

1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.55-5.71 (m, 2H), 4.63 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

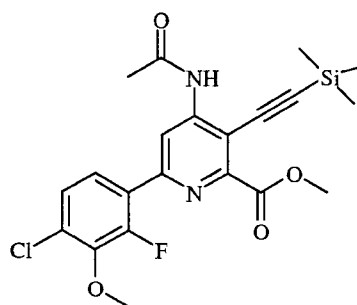


4-Amino-6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-vinylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 29). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.0 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 5.6 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.9 (s, 3H).



4-Amino-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-3-(1-fluorovinyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 30): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.9 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 5.27 (dd, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.87 (br s, 2H).

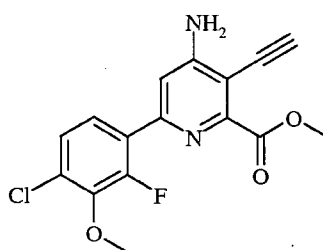
30. Preparation of 4-Acetylamino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-trimethylsilanylethynylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester



4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.8 g, 2.061 mmol), trimethyl((tributylstannyl)ethynyl)silane (1.596 g, 4.12 mmol), and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.145 g, 0.206 mmol) were

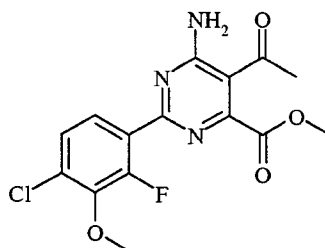
combined in 1,2-dichloroethane (2 mL) and heated in a CEM microwave reactor at 130 °C for 15 min. The cooled reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel (hexane / ethyl acetate gradient) to yield the title compound (0.196 g, 21.1 % yield). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.99 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.36 (s, 9H).

31. Preparation of 4-Amino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-ethynylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 31)



4-Acetylamino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-trimethylsilanylethynylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.196 g, 0.437 mmol) was suspended in methanol (4.36 mL) and acetyl chloride (0.310 mL, 4.37 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature then concentrated to dryness. The residue was dissolved in methanol (4.36 mL) and potassium carbonate (0.121 g, 0.873 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h, acidified with 2N HCl, and concentrated but not to dryness. The residue was partitioned between ethyl acetate and sodium bicarbonate; and the organic phase was dried and concentrated. The resulting product was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane gradient) to yield the title compound (0.109 g, 74.6 % yield) as a yellow solid, mp 167-169 °C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.7 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.08 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (d, 3H), 3.84 (s, 1H).

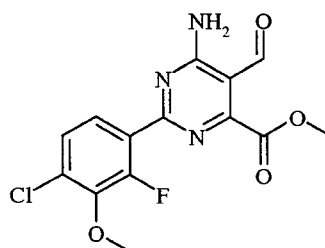
32. Preparation of 5-Acetyl-6-amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 32)



5 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-(1-ethoxy-vinyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.235 g, 0.616 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and 2N HCl (0.616 mL, 1.231 mmol) and stirred at ambient temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated, triturated with water, and filtered. The product was washed with methanol and dried under vacuum to yield the title compound (0.205 g, 94 % yield): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

10 7.7 (br s, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

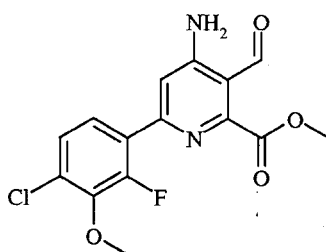
33. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-formyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 33)



15 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.500 g, 1.5 mmol) was dissolved in THF (3 mL) and water (3 mL). Osmium tetroxide (4 mg, 0.015 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 2 min. Sodium periodate (0.63 g, 3

mmol) was then added over a period of 2 min. The reaction mixture was stirred for 16 h at ambient temperature then poured into water (150 mL) and extracted with dichloromethane thrice. The combined organic layers were dried, filtered and concentrated to afford the title compound (490 mg, 98% yield) in sufficient  
 5 purity for subsequent reactions. An analytical sample was obtained by reverse phase chromatography:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (d, 3H).

Another compound prepared by the method of Example 33 is:

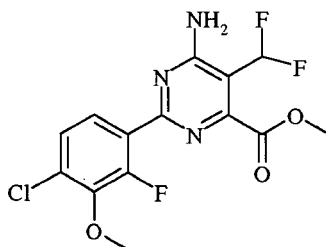


10

4-Amino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-formylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 34):  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.27 (s, 1H), 7.75 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J=8.6$  1.9Hz, 1H) 7.25 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.3 (s, 2H), 4.03 (s, 3H) 3.98 (d,  $J=1.0$  Hz, 3H).

15

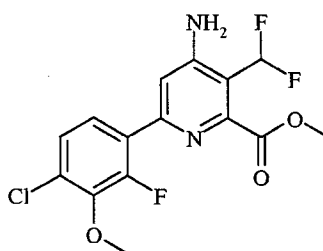
34. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxy-phenyl)-5-difluoromethylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 35)



6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-formylpyrimidine-4-  
 20 carboxylic acid methyl ester (0.120, 0.35 mmol) was dissolved in

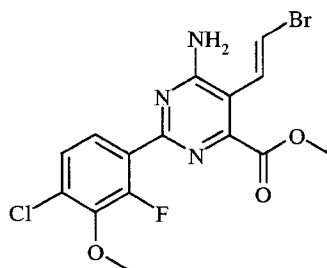
dichloromethane (5 mL) and diethyl ether (3 mL) with gentle heating. After allowing the solution to cool to ambient temperature, diethylaminosulfur trifluoride (0.5 g, 3.15 mmol) was added and the reaction mixture was gently heated to obtain a clear solution. The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature then quenched with methanol and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ hexane gradient) to yield the title compound (62 mg, 48% yield):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.83 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.0 (d, 3H).

10 Another compound prepared by the method of Example 34 is:



4-Amino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-difluoromethylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 36):  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H,) 7.40 (t,  $J = 53.4\text{Hz}$ , s, 1H) 7.23 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

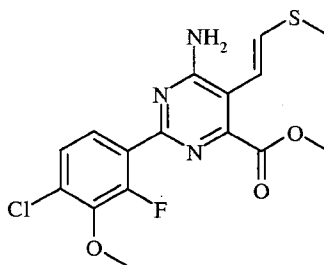
35. Preparation of 6-Amino-5-((E)-2-bromovinyl)-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 37)



6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.720 g, 2.13 mmol) was dissolved in chloroform (20 mL) and bromine (0.511 g, 3.2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h then concentrated under vacuum. The product was dissolved in dichloromethane (20 mL), treated with triethylamine (0.430 g, 4.26 mmol), stirred at ambient temperature for 2 h, and then concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane / ethyl acetate gradient) to provide the title compound (0.5 g, 56% yield over two steps) as a white solid, mp 171-173 °C: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.37 (br s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

15

36. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-((E)-2-methylsulfanylvinyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 38)

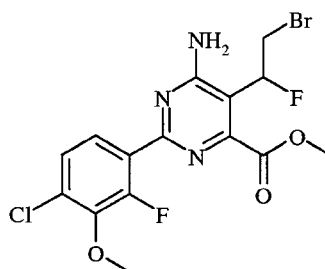


6-Amino-5-((E)-2-bromovinyl)-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxy-

85

phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.915 g, 2.196 mmol) was dissolved in DMSO (10 mL) and sodium thiomethoxide (0.169 g, 2.416 mmol) was added. After 30 min at ambient temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was diluted with  
 5 petroleum ether to decrease the solubility of residual DMSO, washed with water thrice, filtered and concentrated. The product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate gradient) to provide the title compound (0.510 g, 60.5 % yield) as a yellow solid: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.34 (br s, 2H), 3.99 (d, 3H), 3.94 (s, 3H),  
 10 2.41 (s, 3H).

37. Preparation of 6-Amino-5-(2-bromo-1-fluoroethyl)-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester

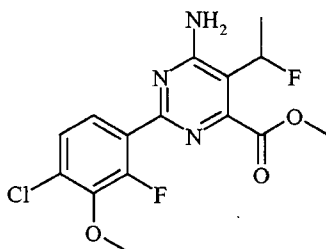


15 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.611 g, 1.809 mmol) and N-bromosuccinimide (0.386 g, 2.171 mmol) were dissolved in dichloromethane (10 ml) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Triethylamine trihydrofluoride (0.884 mL, 5.43 mmol) was then added dropwise and the reaction mixture was  
 20 allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. Water and additional dichloromethane were added. Sodium bicarbonate (0.760 g, 9.05 mmol) was added in several portions until no further gas evolution was noted. The organic phase was dried and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography on silica gel twice (first with dichloromethane /

ethyl acetate gradient followed by hexane / ethyl acetate gradient) to provide the title compound (352 mg, 0.806 mmol, 44.6 % yield) as a white solid, mp 144-146°C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.32 (ddd, 1H), 5.77 (br s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.0 (d, 3H), 3.77-3.94 (m, 2H).

5

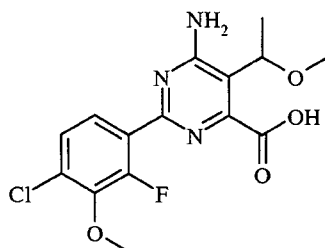
38. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-(1-fluoroethyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (Compound 39)



6-Amino-5-(2-bromo-1-fluoroethyl)-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (324 mg, 0.742 mmol), tri-n-butyltin hydride (0.396 mL, 1.484 mmol), and 2,2'-azobisisobutyronitrile (3.05 mg, 0.019 mmol) were combined in 1,2-dimethoxyethane (2.5 mL) and heated at 100 °C for 15 min in a CEM microwave reactor. The cooled reaction mixture was concentrated under vacuum then purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane / ethyl acetate gradient). A second purification by flash chromatography on silica gel (hexane / ethyl acetate gradient) yielded the title compound (162 mg, 61.0 % yield) as a white solid, mp 150-152°C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.26 (dq, 1H), 5.73 (br s, 2H), 4.00 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.80 (dd, 3H).

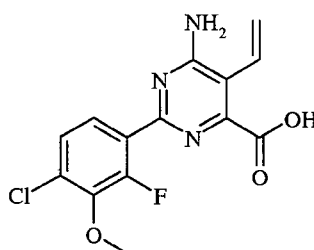
20

39. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-(1-methoxyethyl)pyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 40)



6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-(1-fluoroethyl)pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.100 g, 0.280 mmol) was dissolved/suspended in methanol (10 mL) and 2N sodium hydroxide (0.561 mL, 1.121 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature, acidified with 2N HCl, and concentrated. The precipitate that formed was filtered, washed with water, and dried to provide the title compound (0.085 g, 85 % yield) as a white solid, mp 165-167 °C: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> and drop of D<sub>2</sub>O) δ 7.60 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.55 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.41 (dd, 3H).

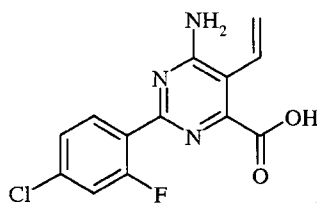
40. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 41)



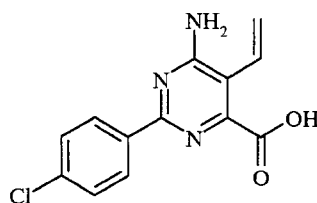
6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (200 mg, 0.59 mmol) was dissolved in methanol (15 mL) and 2N sodium hydroxide (1 mL, 2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h, acidified

with a slight excess of 2N HCl, and concentrated. The crystals that formed were filtered off, washed with water, washed with diethyl ether, and dried under vacuum to yield the title compound (136 mg, 71% yield): mp 167-168 °C: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> and drop of D<sub>2</sub>O) δ 7.62 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.67 (m, 2H), 3.92 (d, 3H).

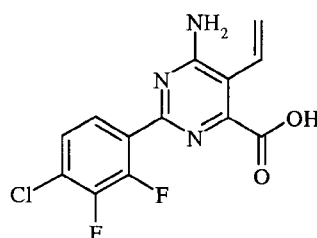
Other compounds prepared by the method of Example 40 include:



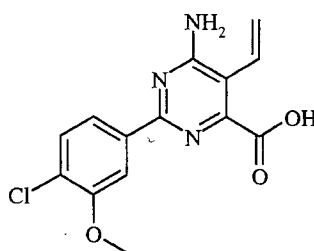
6-Amino-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 42): mp 167-169 °C: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> and drop of D<sub>2</sub>O) δ 7.91 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.58 (m, 2H).



6-Amino-2-(4-chlorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 43): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.6 (bs, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.19 (bs, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.54 (m, 2H), 5.63 (dd, 1H), 5.56 (dd, 1H).

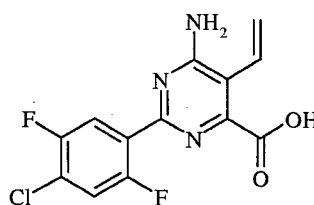


6-amino-2-(4-chloro-2,3-difluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid  
(Compound 44): mp 170-172 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$  and drop of  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.76 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.52-5.61 (m, 2H).



5

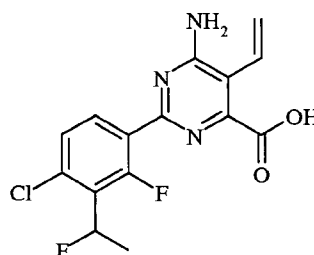
6-Amino-2-(4-chloro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 45):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.96 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.20 (br s, 2H), 6.65 (dd, 1H), 5.48-5.61 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).



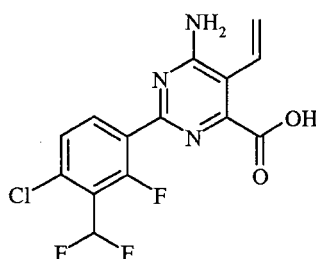
10

6-Amino-2-(4-chloro-2,5-difluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 46):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  plus  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.79 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.02 (br s, 2H), 5.55 – 5.57 (m, 2H).

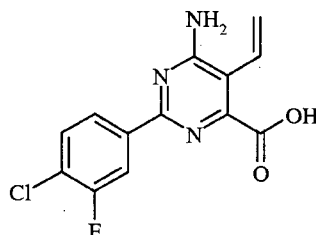
15



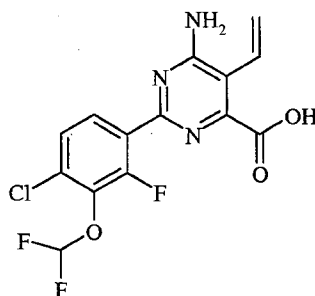
6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoroethyl)phenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 47): mp 150-153 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.86 (br t, 1H,  $J=8$  Hz), 7.46 (br d, 1H,  $J=8$  Hz), 7.27 (br s, 2H), 6.65 (dd, 1H,  $J=12, 18$  Hz), 6.16 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 5.49-5.65 (m, 2H), 1.73 (dd, 3H,  $J=7, 23$  Hz).



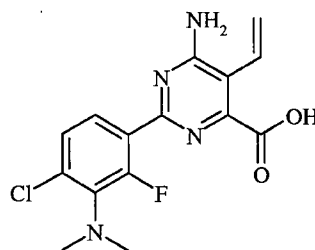
6-Amino-2-(4-chloro-3-difluoromethyl-2-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 48):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.06 (t, 1H,  $J=8$  Hz), 7.57 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 7.13-7.43 (m, 4H), 6.66 (dd, 1H,  $J=11, 17$  Hz), 5.51-5.67 (m, 2H).



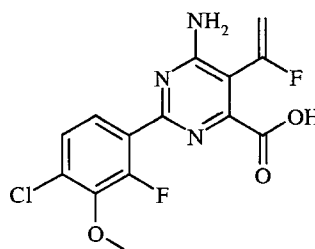
6-Amino-2-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 49):  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.17 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 6.76 (dd,  $J=11, 6\text{Hz}$ , 1H), 5.64-5.58 (m, 2H).



6-Amino-2-(4-chloro-3-difluoromethoxy-2-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 50):  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.61 (s, 1H,) 7.85 (t,  $J$  = 8Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 7, 1.7Hz, 1H), 7.29 (bs, 2H), 7.23 (t,  $J$  = 72Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J$  = 11, 6Hz, 1H), 5.61-5.49(m, 2H).

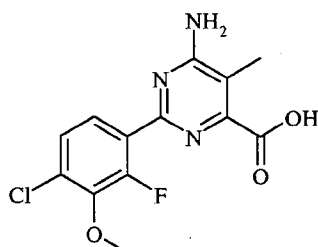


6-Amino-2-(4-chloro-3-dimethylamino-2-fluorophenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 51):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  plus drop of  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.55 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.51-5.62 (m, 2H), 2.81 (d, 6H).

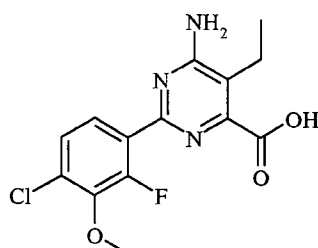


10

6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-(1-fluorovinyl)pyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 52):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and drop of  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.62 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.23 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H).

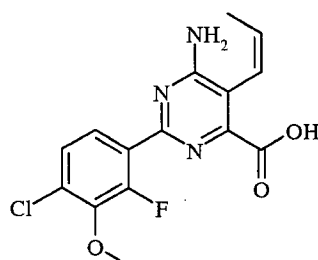


6-amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-methylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 53): mp 201-203 °C:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and drop of  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.57 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

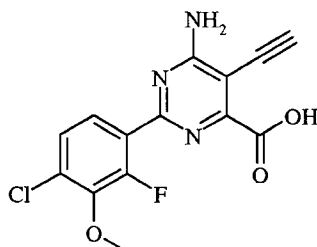


5

6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-ethylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 54):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.18 (br s, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 1.08 (t, 3H).

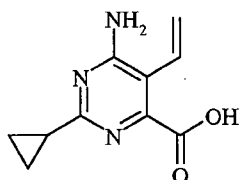


10 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-((Z)-propenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 55):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and drop of  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.63 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.94 (m, 1H), 1.52 (dd, 3H).

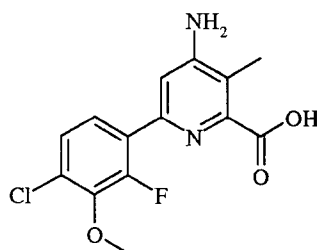


6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-ethynylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 56):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and drop of  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.67 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

5

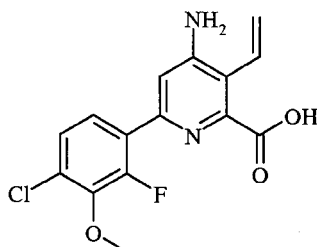


6-amino-2-cyclopropyl-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 57): mp 187-189 °C:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.7 (br s, 2H), 7.1 (dd, 1H), 5.92-6.07 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.47 (m, 4H).



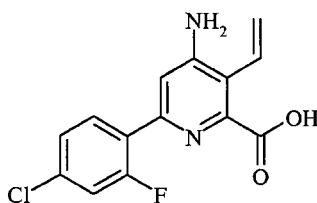
10

4-Amino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-methylpyridine-2-carboxylic acid (Compound 58):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  and drop of  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).

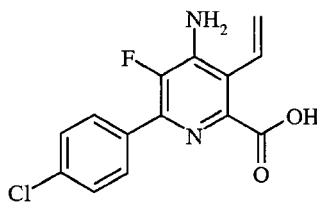


4-Amino-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-vinylpyridine-2-carboxylic acid (Compound 59):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.62 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (br s, 2H), 5.45-5.57 (m, 2H), 3.92 (d, 3H).

5



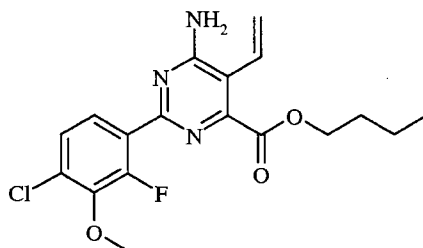
4-Amino-6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-vinylpyridine-2-carboxylic acid (Compound 60), mp 209-211 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H).



10

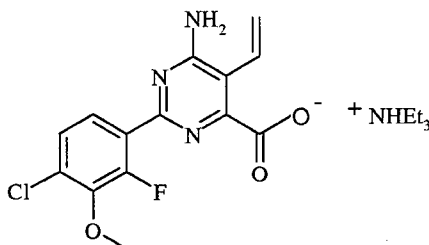
4-Amino-6-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-3-vinylpyridine-2-carboxylic acid (Compound 61):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.87 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 5.52-5.56 (m, 2H).

41. Preparation of 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid butyl ester (Compound 62)



- 5 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (0.150 g, 0.46 mmol), iodobutane (0.111 g, 0.60 mmol), and lithium carbonate (0.044 g, 0.6 mmol) were combined in DMF (1.5 mL) and heated at 60 °C overnight. The cooled reaction mixture was concentrated and partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was dried and concentrated. The product was purified by flash chromatography on silica gel  
10 (ethyl acetate/hexane gradient) to yield the title compound (0.092 g, 52.3 % yield): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.62-5.67 (m, 2H), 5.35 (br s, 2H), 4.34 (t, 3H), 3.99 (dd, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

15 42. Preparation of the triethylamine salt of 6-amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (Compound 63)



- 20 6-Amino-2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-vinylpyrimidine-4-carboxylic acid (36 mg) was dissolved in 10 mL of dichloromethane

by the addition of 1 mL of triethylamine. The solvent and excess triethylamine were removed under vacuum to yield the title compound in quantitative yield.

43. Preparation of Herbicidal Compositions

In the following illustrative compositions, parts and percentages  
5 are by weight.

EMULSIFIABLE CONCENTRATES

Formulation A

|                                                                                                                                        | <u>WT%</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Compound 1                                                                                                                             | 26.2       |
| Polyglycol 26-3                                                                                                                        | 5.2        |
| Nonionic emulsifier-(di-sec-butyl)-phenyl-poly(oxypropylene)block polymer with (oxyethylene). The polyoxyethylene content is 12 moles. |            |
| Witconate P12-20 (Anionic emulsifier-calcium dodecylbenzene sulfonate-60 wt. % active)                                                 | 5.2        |
| Aromatic 100 (Xylene range aromatic solvent)                                                                                           | 63.4       |

Formulation B

|                               | <u>WT%</u> |
|-------------------------------|------------|
| Compound 3                    | 3.5        |
| Sunspray 11N (paraffin oil)   | 40.0       |
| Polyglycol 26-3               | 19.0       |
| Oleic acid                    | 1.0        |
| Xylene range aromatic solvent | 36.5       |

Formulation C

|                               | <u>WT%</u> |
|-------------------------------|------------|
| Compound 9                    | 13.2       |
| Stepon C-65                   | 25.7       |
| Ethomeen T/25                 | 7.7        |
| Ethomeen T/15                 | 18.0       |
| Xylene range aromatic solvent | 35.4       |

Formulation D

|                              | <u>WT%</u> |
|------------------------------|------------|
| Compound 2                   | 30.0       |
| Agrimer Al-10LC (emulsifier) | 3.0        |
| N-methyl-2-pyrrolidone       | 67.0       |

Formulation E

|                             | <u>WT%</u> |
|-----------------------------|------------|
| Compound 18                 | 10.0       |
| Agrimul 70-A (dispersant)   | 2.0        |
| Amsul DMAP 60 (thickener)   | 2.0        |
| Emulsogen M (emulsifier)    | 8.0        |
| Attigel 50 (suspension aid) | 2.0        |
| Crop oil                    | 76.0       |

5                    These concentrates can be diluted with water to give emulsions of suitable concentrations for controlling weeds.

98

WETTABLE POWDERS

Formulation F

|                                                      | <u>WT%</u> |
|------------------------------------------------------|------------|
| Compound 44                                          | 26.0       |
| Polyglycol 26-3                                      | 2.0        |
| Polyfon H                                            | 4.0        |
| Zeosyl 100 (Precipitated hydrated SiO <sub>2</sub> ) | 17.0       |
| Barden clay + inerts                                 | 51.0       |

Formulation G

|                                             | <u>WT%</u> |
|---------------------------------------------|------------|
| Compound 58                                 | 62.4       |
| Polyfon H (sodium salt of lignin sulfonate) | 6.0        |
| Sellogen HR (sodium naphthalene sulfonate)  | 4.0        |
| Zeosyl 100                                  | 27.6       |

5

Formulation H

|                             | <u>WT%</u> |
|-----------------------------|------------|
| Compound 59                 | 1.4        |
| Kunigel V1 (carrier)        | 30.0       |
| Stepanol ME Dry (wetter)    | 2.0        |
| Tosnanon GR 31A (binder)    | 2.0        |
| Kaolin NK-300 Clay (filler) | 64.6       |

The active ingredient is applied to the corresponding carriers and then these are mixed and ground to yield wettable powders of excellent wettability and suspension power. By diluting these wettable powders with water it is possible to obtain suspensions of suitable concentrations for controlling weeds.

5

WATER DISPERSIBLE GRANULES

Formulation I

|                | <u>WT%</u> |
|----------------|------------|
| Compound 57    | 26.0       |
| Sellogen HR    | 4.0        |
| Polyfon H      | 5.0        |
| Zeosyl 100     | 17.0       |
| Kaolinite clay | 48.0       |

10 The active ingredient is added to the hydrated silica, which is then mixed with the other ingredients and ground to a powder. The powder is agglomerated with water and sieved to provide granules in the range of -10 to +60 mesh. By dispersing these granules in water it is possible to obtain suspensions of suitable concentrations for controlling weeds.

15

GRANULES

Formulation J

|               | <u>WT%</u> |
|---------------|------------|
| Compound 50   | 5.0        |
| Celetom MP-88 | 95.0       |

The active ingredient is applied in a polar solvent such as *N*-methylpyrrolidinone, cyclohexanone, *gamma*-butyrolactone, etc. to the Celetom

MP 88 carrier or to other suitable carriers. The resulting granules can be applied by hand, granule applicator, airplane, etc. in order to control weeds.

Formulation K

|               | <u>WT%</u> |
|---------------|------------|
| Compound 41   | 1.0        |
| Polyfon H     | 8.0        |
| Nekal BA 77   | 2.0        |
| Zinc Stearate | 2.0        |
| Barden Clay   | 87.0       |

All materials are blended and ground to a powder then water is added and the clay mixture is stirred until a paste is formed. The mixture is extruded through a die to provide granules of proper size.

WATER SOLUBLE LIQUIDS

Formulation L

|                            | <u>WT%</u> |
|----------------------------|------------|
| Compound 62                | 3.67       |
| Monoethanolamine pH buffer | 0.5        |
| Water                      | 95.83      |

The active ingredient is dissolved in an appropriate amount of water and the additional monoethanolamine is added as a buffer. A water-soluble surfactant may be added. Other aids may be incorporated to improve physical,

101

chemical and/or formulation properties.

44. Evaluation of General Postemergence Herbicidal Activity

Seeds or nutlets of the desired test plant species were planted in Sun Gro MetroMix<sup>®</sup> 306 planting mixture, which typically has a pH of 6.0 to 6.8 and an organic matter content of 30 percent, in plastic pots with a surface area of 103 square centimeters. When required to ensure good germination and healthy plants, a fungicide treatment and/or other chemical or physical treatment was applied. The plants were grown for 7-21 days in a greenhouse with an approximate 15 hour photoperiod which was maintained at 23-29 °C during the day and 22-28 °C during the night. Nutrients and water were added on a regular basis and supplemental lighting was provided with overhead metal halide 1000-Watt lamps as necessary. The plants were employed for testing when they reached the first or second true leaf stage.

A weighed amount, determined by the highest rate to be tested, of each test compound was placed in a 25 mL glass vial and was dissolved in 4 mL of a 97:3 v/v (volume/volume) mixture of acetone and dimethyl sulfoxide (DMSO) to obtain concentrated stock solutions. If the test compound did not dissolve readily, the mixture was warmed and/or sonicated. The concentrated stock solutions obtained were diluted with 20 mL of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Atplus 411F crop oil concentrate, and Triton<sup>®</sup> X-155 surfactant in a 48.5:39:10:1.5:1.0:0.02 v/v ratio to obtain spray solutions containing the highest application rates. Additional application rates were obtained by serial dilution of 12 mL of the high rate solution into a solution containing 2 mL of 97:3 v/v (volume/volume) mixture of acetone and dimethyl sulfoxide (DMSO) and 10 mL of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Atplus 411F crop oil concentrate, and Triton X-155 surfactant in a 48.5:39:10:1.5:1.0:0.02 v/v ratio to

obtain 1/2X, 1/4X, 1/8X and 1/16X rates of the high rate. Compound requirements are based upon a 12 mL application volume at a rate of 187 L/ha. Formulated compounds were applied to the plant material with an overhead Mandel track sprayer equipped with a 8002E nozzles calibrated to deliver 187 L/ha over an application area of 0.503 square meters at a spray height of 18 inches (43 cm) above the average plant canopy height. Control plants were sprayed in the same manner with the solvent blank.

The treated plants and control plants were placed in a greenhouse as described above and watered by sub-irrigation to prevent wash-off of the test compounds. After 14 days, the condition of the test plants as compared with that of the untreated plants was determined visually and scored on a scale of 0 to 100 percent where 0 corresponds to no injury and 100 corresponds to complete kill.

Some of the compounds tested, application rates employed, plant species tested, and results are given in Table 1.

Table 1. Post-emergent Weed Control

| Compound | Rate    | CHEAL | ABUTH | EPHHL | ECHCG | ORYSA |
|----------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
|          | g ai/ha |       |       |       |       |       |
| 1        | 280     | 80    | 15    | 100   | 0     | 0     |
| 2        | 280     | 100   | 95    | 100   | 95    | 0     |
| 3        | 70      | 100   | 100   | 100   | 95    | 15    |
| 4        | 140     | 100   | 100   | 100   | 0     | 0     |
| 5        | 140     | 100   | 100   | 100   | 80    | 5     |
| 6        | 280     | 90    | 100   | 70    | 80    | 0     |
| 7        | 280     | 95    | 60    | 70    | 0     | 0     |
| 8        | 280     | 100   | 100   | 50    | 100   | 0     |
| 9        | 140     | 95    | 90    | 100   | 90    | 0     |
| 10       | 280     | 40    | 50    | 75    | 0     | 0     |
| 11       | 70      | 100   | 100   | 100   | 90    | 0     |
| 12       | 140     | 100   | 100   | 50    | 50    | 0     |
| 13       | 280     | 100   | 90    | 60    | 0     | 0     |
| 14       | 70      | 100   | 100   | 100   | 100   | 10    |
| 15       | 140     | 100   | 100   | 100   | 100   | 5     |
| 16       | 140     | 95    | 100   | 80    | 0     | 0     |

WO 2009/046090

PCT/US2008/078423

|    |     |     |     |     |     |    |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 17 | 280 | 100 | 100 | 100 | 100 | 0  |
| 18 | 140 | 100 | 100 | 40  | 90  | 0  |
| 19 | 280 | 100 | 100 | 100 | 85  | 85 |
| 20 | 280 | 100 | 85  | 100 | 70  | 0  |
| 21 | 140 | 100 | 85  | 100 | 70  | 0  |
| 22 | 70  | 95  | 85  | 100 | 95  | 0  |
| 23 | 70  | 95  | 85  | 100 | 95  | 10 |
| 24 | 140 | 85  | 80  | 85  | 70  | 0  |
| 25 | 280 | 100 | 70  | 100 | 0   | 0  |
| 26 | 140 | 100 | 100 | 90  | 70  | 0  |
| 27 | 280 | 30  | 80  | 100 | 0   | 0  |
| 28 | 280 | 75  | 85  | 90  | 75  | 0  |
| 29 | 280 | 85  | 85  | 75  | 0   | 10 |
| 30 | 140 | 100 | 100 | 90  | 0   | 0  |
| 31 | 140 | 95  | 95  | 100 | 80  | 0  |
| 32 | 280 | 70  | 70  | 100 | 0   | 0  |
| 33 | 229 | 50  | 80  | 100 | 0   | 0  |
| 34 | 280 | 90  | 100 | 95  | 95  | 0  |
| 35 | 280 | 85  | 75  | 90  | 0   | 0  |
| 36 | 280 | 95  | 100 | 95  | 95  | 0  |
| 37 | 280 | 90  | 80  | 90  | 0   | 10 |
| 38 | 280 | 100 | 90  | 100 | 60  | 0  |
| 39 | 140 | 60  | 80  | 85  | 30  | 0  |
| 40 | 280 | 100 | 85  | 100 | 90  | 35 |
| 41 | 70  | 100 | 100 | 100 | 100 | 65 |
| 43 | 280 | 100 | 90  | 100 | 90  | 35 |
| 44 | 70  | 100 | 100 | 100 | 100 | 15 |
| 45 | 280 | 95  | 0   | 60  | 60  | 0  |
| 46 | 140 | 100 | 90  | 95  | 90  | 40 |
| 47 | 70  | 100 | 90  | 100 | 100 | 50 |
| 49 | 140 | 100 | 65  | 100 | NT  | 0  |
| 50 | 280 | 100 | 95  | 100 | 100 | 45 |
| 51 | 140 | 100 | 100 | 90  | 95  | 60 |
| 52 | 140 | 95  | 95  | 100 | 90  | 65 |
| 53 | 140 | 100 | 90  | 100 | 90  | 0  |
| 54 | 280 | 100 | 90  | 100 | 90  | 0  |
| 55 | 70  | 100 | 100 | 100 | 100 | 15 |
| 56 | 140 | 95  | 80  | 90  | 75  | 0  |
| 57 | 140 | 100 | 90  | 100 | 30  | 5  |
| 58 | 280 | 50  | 90  | 90  | 50  | 0  |
| 59 | 140 | 100 | 100 | 100 | 100 | 0  |
| 60 | 140 | 100 | 70  | 80  | 35  | 15 |
| 61 | 140 | 100 | 100 | 95  | NT  | 50 |
| 62 | 140 | 100 | 100 | 100 | NT  | 25 |
| 63 | 70  | 100 | 95  | 100 | 90  | 75 |

CHEAL = lambsquarter (*Chenopodium album*)  
 ABUTH = velvetleaf (*Abutilon theophrasti*)  
 EPHHL = wild poinsettia (*Euphorbia heterophylla*)  
 ECHCG = barnyardgrass (*Echinochloa crus-galli*)  
 5 ORYSA = rice (*Oryza sativa*)  
 NT = not tested

45. Evaluation of General Preemergence Herbicidal Activity

Seeds of the desired test plant species were planted in a soil matrix  
 10 prepared by mixing a loam soil (43 percent silt, 19 percent clay, and 38 percent  
 sand, with a pH of 8.1 and an organic matter content of 1.5 percent) and sand in a  
 70 to 30 ratio. The soil matrix was contained in plastic pots with a surface area of  
 127 square centimeters. When required to ensure good germination and healthy  
 plants, a fungicide treatment and/or other chemical or physical treatment was  
 15 applied.

A weighed amount, determined by the highest rate to be tested, of  
 each test compound was placed in a 25 mL glass vial and was dissolved in 6 mL  
 of a 97:3 v/v (volume/volume) mixture of acetone and DMSO to obtain  
 concentrated stock solutions. If the test compound did not dissolve readily, the  
 20 mixture was warmed and/or sonicated. The stock solutions obtained were diluted  
 with 18 mL of a 0.1% v/v aqueous solution of Tween<sup>®</sup> 20 surfactant to obtain  
 spray solutions containing the highest application rate. Additional application  
 rates were obtained by serial dilution of 12 mL of the high rate solution into a  
 solution containing 3 mL of 97:3 v/v mixture of acetone and DMSO and 9 mL of  
 25 the 0.1% v/v aqueous solution of Tween<sup>®</sup> 20 surfactant to obtain 1/2X, 1/4X,  
 1/8X and 1/16X rates of the high rate. Compound requirements are based upon a  
 12 mL application volume at a rate of 187 L/ha. Formulated compounds were  
 applied to the soil surface with an overhead Mandel track sprayer equipped with a

102

8002E nozzles calibrated to deliver 187 L/ha over an application area of 0.503 square meters at a spray height of 18 inches (43 cm) above the soil surface. Control pots were sprayed in the same manner with the solvent blank.

- The treated pots and control pots were placed in a greenhouse
- 5 maintained with an approximate 15 hour photoperiod and temperatures of 23-29 °C during the day and 22-28 °C during the night. Nutrients and water were added on a regular basis and supplemental lighting was provided with overhead metal halide 1000-Watt lamps as necessary. The water was added by top-irrigation. After 20-22 days, the condition of the test plants that germinated
- 10 and grew as compared with that of the untreated plants that emerged and grew was determined visually and scored on a scale of 0 to 100 percent where 0 corresponds to no injury and 100 corresponds to complete kill or no emergence.

Some of the compounds tested, application rates employed, plant species tested, and results are given in Table 2.

Table 2. Pre-emergent Weed Control

| Compound | Rate    | CHEAL | ABUTH | EPHHL | ECHCG | ORYSA |
|----------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
|          | g ai/ha |       |       |       |       |       |
| 1        | 140     | 100   | 80    | 100   | 80    | 30    |
| 2        | 140     | 80    | 40    | 95    | 0     | 15    |
| 3        | 140     | 100   | 80    | 100   | 80    | 30    |
| 4        | 280     | 100   | 90    | 100   | 50    | 0     |
| 5        | 140     | 95    | 100   | 90    | 0     | 10    |
| 11       | 70      | 100   | 100   | 100   | 100   | 95    |
| 14       | 140     | 100   | 100   | 100   | 95    | 95    |
| 21       | 140     | 40    | 60    | 80    | 0     | 0     |
| 28       | 140     | 95    | 95    | 100   | 70    | 20    |
| 42       | 140     | 100   | 100   | 100   | 30    | 10    |
| 43       | 140     | 100   | 100   | 100   | 90    | 90    |
| 45       | 140     | 60    | 0     | 0     | 10    | 30    |
| 53       | 140     | 100   | 100   | 100   | 80    | 0     |
| 55       | 140     | 100   | 100   | 100   | 60    | 30    |
| 59       | 140     | 100   | 100   | 100   | 100   | 0     |

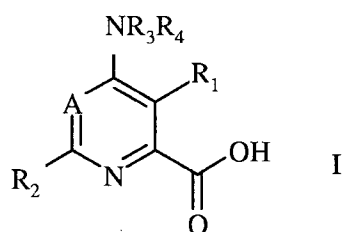
CHEAL = lambsquarter (*Chenopodium album*)  
ABUTH = velvetleaf (*Abutilon theophrasti*)  
EPHHL = wild poinsettia (*Euphorbia heterophylla*)  
ECHCG = barnyardgrass (*Echinochloa crus-galli*)  
ORYSA = rice (*Oryza sativa*)

5

10

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I

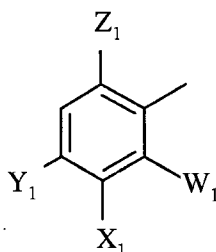


wherein

- 5 A represents N or CR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkythioalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxyalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> thioalkylalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynyl or C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkynyl, formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkylcarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkylcarbonyl;

- 10 R<sub>2</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkenyl or



wherein

W<sub>1</sub> represents H or halogen;

X<sub>1</sub> represents H, halogen, nitro, cyano, formyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenylthio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkoxyalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylsulfonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> trialkylsilyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkynyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenylthio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkynylthio, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>,  
 5 -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> represents H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkenyl, or, when X<sub>1</sub> and Y<sub>1</sub> are taken together, represents -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-, or -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- wherein n = 1 or 2; and

15 Z<sub>1</sub> represents H or halogen;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> independently represent H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbamyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> trialkylsilyl or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> dialkyl phosphonyl or R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> taken together with N represent a 5- or 6-membered  
 20 saturated ring; and

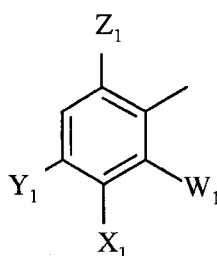
R<sub>5</sub> represents H or halogen;

R<sub>6</sub> represents H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl; and

R<sub>7</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl;

and agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid  
 25 group.

2. A compound of Claim 1 in which  $R_3$  and  $R_4$  independently represent H or  $C_1$ - $C_6$  alkyl.
3. A compound of Claims 1 or 2 in which the agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid group are agriculturally acceptable salts, esters and amides
4. A compound of any one of the previous claims in which  $R_1$  is  $C_1$ - $C_2$  alkyl,  $C_1$ - $C_2$  haloalkyl,  $C_2$ - $C_3$  alkenyl or  $C_2$ - $C_3$  haloalkenyl.
5. A compound of Claim 4 in which  $R_1$  is vinyl.
6. A compound of any one of claims 1-5 in which  $R_2$  is cyclopropyl.
7. A compound of any one of claims 1-5 in which  $R_2$  is



wherein

$W_1$  represents H or halogen;

- 15  $X_1$  represents H, halogen, nitro, cyano, formyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl,  $C_2$ - $C_6$  alkynyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $C_2$ - $C_4$  alkoxyalkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkylcarbonyl,  $C_1$ - $C_6$  alkythio,  $C_1$ - $C_6$  alkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_6$  alkylsulfonyl,  $C_2$ - $C_4$  alkenyloxy,  $C_2$ - $C_4$  alkynloxy,  $C_2$ - $C_4$  alkenylthio,  $C_2$ - $C_4$  alkynylthio,  $C_1$ - $C_6$  haloalkyl,  $C_2$ - $C_6$  haloalkenyl,  $C_2$ - $C_6$  haloalkynyl,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoxy,  $C_2$ - $C_4$  haloalkoxyalkyl,  $C_2$ - $C_6$

haloalkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkythio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
haloalkylsulfonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> trialkylsilyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>  
haloalkynyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkenylthio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalkynylthio, -C(O)OR<sub>7</sub>,  
-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>,  
5 -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> represents H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalkenyl, or, when X<sub>1</sub> and Y<sub>1</sub>  
are taken together, represents -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-, or -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- wherein n = 1 or 2;  
and

10 Z<sub>1</sub> represents H or halogen;

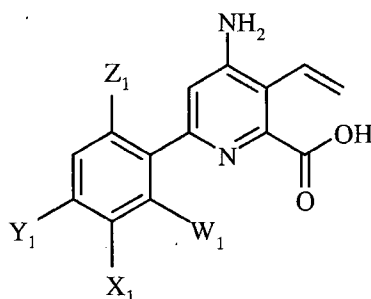
R<sub>5</sub> represents H or halogen

R<sub>6</sub> represents H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl; and

R<sub>7</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl.

8. A compound of Claim 7 in which W<sub>1</sub> represents H or F, X<sub>1</sub>  
15 represents H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
haloalkoxy or -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, Y<sub>1</sub> represents Cl or halomethyl, and Z<sub>1</sub> represents H or F.

9. A compound having the formula



in which

$W_1$  represents H or F;

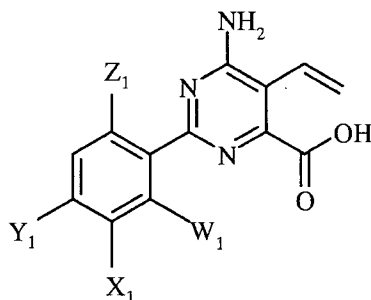
$X_1$  represents H, halogen,  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $C_1$ - $C_4$  haloalkyl,  $C_1$ - $C_4$  alkoxy,  $C_1$ - $C_4$  haloalkoxy or  $-NR_6R_7$ ;

5  $Y_1$  represents Cl or halomethyl;

$Z_1$  represents H or F;

and agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid group.

10. A compound having the formula



10 in which

$W_1$  represents H or F;

$X_1$  represents H, halogen,  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $C_1$ - $C_4$  haloalkyl,  $C_1$ - $C_4$  alkoxy,  $C_1$ - $C_4$  haloalkoxy or  $-NR_6R_7$ ;

$Y_1$  represents Cl or halomethyl;

15  $Z_1$  represents H or F;

and agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid group.

11. An herbicidal composition comprising an herbicidally effective amount of a compound according to any one of the previous claims, in a mixture with an agriculturally acceptable adjuvant or carrier.
- 5 12. A method of controlling undesirable vegetation which comprises contacting the vegetation or the locus thereof with or applying to the soil or irrigation water to prevent the emergence of vegetation an herbicidally effective amount of a compound or composition according to any one of the previous claims.

ÁCIDOS 2-SUBSTITUIDO-6-AMINO-5-ALQUILO, ALQUENILO O  
ALQUINILO-4-PIRIMIDINACARBOXÍLICO Y ÁCIDOS PICOLÍNICOS 6-  
SUBSTITUIDO-4-AMINO-3- ALQUILO, ALQUENILO O ALQUINILO Y  
SU USO COMO HERBICIDAS

5           Esta solicitud reivindica el beneficio de las  
solicitudes Provisionales de los Estados Unidos de Norte  
América Series Nos. 60/997.210 presentada el 2 de Octubre  
del año 2007 y la Solicitud Serie No. 61/049.536  
presentada el 1° de Mayo del año 2008. Esta invención se  
10   refiere a ciertos novedosos 2-(substituido)-6-amino-5-  
(alquil, alquenil o alquinil)-4-pirimidina-carboxilatos y  
6-(substituido)-4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)  
picolinatos y sus derivados y al uso de estos compuestos  
como herbicidas.

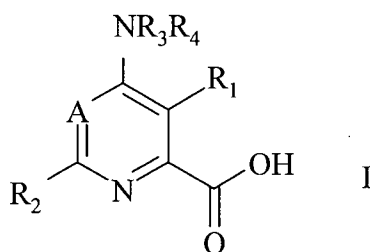
15           Varios ácidos piridimidinacarboxílicos y sus  
propiedades pesticidas han sido descritos en el arte. La  
WO 2005/063721 A1, WO 2007/092184 A2 y la patente de los  
Estados Unidos de Norte América No. 7.300.907 B2 revela  
un género de ácido 2-substituido-6-amino-4-piridimidina  
20   carboxílico y sus derivados con halógeno, ciano,  
tiocianato, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi,  
tioalquilo y amino substituyentes en la posición 5 y su  
uso como herbicidas.

          Una cantidad de ácidos picolínicos y sus  
25   propiedades pesticidas han sido descriptos en la técnica.  
La patente de los Estados Unidos de Norte América Nos.  
6.297.197 B1; 6.784.137 B2; y 7.314.849 B2 y la  
Publicación de la solicitud de Patente de los Estados

Unidos de Norte América No. 2004/0198608 A1 revela un género de ácidos 6-substituido-4-amino picolínicos y sus derivados con substituyentes de halógeno, ciano, tiocianato, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, tioalquil y ariloxi en la posición 3 y su uso como herbicidas.

Ahora se ha descubierto que los ácidos 2-(sustituido)-6-amino-5-(alquil, alquenil o alquinil)-4-piridimidina carboxílico y los ácidos 6-(sustituido)-4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínicos y sus derivados son herbicidas superiores con un amplio espectro del control de la hierba contra las hierbas frondosas así como del césped y las malezas de juncia tanto como en las malezas de hoja anchas y con excelente selectividad para las especies de las plantas beneficiosas. Los compuestos poseen además excelentes perfiles toxicológicas o ambientales.

La invención incluye los compuestos de la fórmula I:



20

donde

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

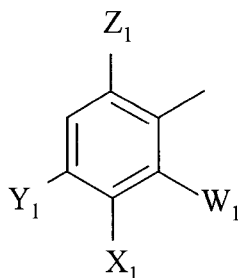
R<sub>1</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquitioalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>

25

LIS

tioalquilalquenilo,  $C_2-C_4$  alquinil o  $C_2-C_4$  haloalquinilo, formilo,  $C_2-C_4$  alquilcarbonilo,  $C_2-C_4$  haloalquilcarbonilo;

$R_2$  representa  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_1-C_6$  haloalquilo,  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  haloalquenil o



5

donde

$W_1$  representa H o halógeno;

$X_1$  representa H, halógeno, nitro, ciano, formilo,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $C_1-C_6$  alcoxi,  $C_2-C_4$  alcoxialquilo,  $C_2-C_6$  alquilcarbonilo,  $C_1-C_6$  alquitio,  $C_1-C_6$  alquilsulfinilo,  $C_1-C_6$  alquilsulfonilo,  $C_2-C_4$  alqueniloxi,  $C_2-C_4$  alquinloxi,  $C_2-C_4$  alqueniltio,  $C_2-C_4$  alquiniltio,  $C_1-C_6$  haloalquilo,  $C_2-C_6$  halo-alquenilo,  $C_2-C_6$  haloalquinilo,  $C_1-C_6$  haloalcoxi,  $C_2-C_4$  haloalcoxialquilo,  $C_2-C_6$  haloalquilcarbonilo,  $C_1-C_6$  haloalquiltio,  $C_1-C_6$  haloalquilsulfinilo,  $C_1-C_6$  halo-alquilsulfonilo,  $C_3-C_6$  trialquilsililo,  $C_2-C_4$  haloalqueniloxi,  $C_2-C_4$  haloalquiniloxi,  $C_2-C_4$  haloalqueniltio,  $C_2-C_4$  haloalquiniltio,  $-C(O)OR_7$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ,  $-CR_6NOR_7$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-NR_6OR_7$ ,  $-NR_6SO_2R_7$ ,  $-NR_6C(O)R_7$ ,  $-NR_6C(O)OR_7$ ,  $-NR_6C(O)NR_6R_7$  o  $-NCR_6NR_6R_7$ ;

$Y_1$  representa H, halógeno,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_1-C_6$  haloalquilo,  $C_1-C_6$  alcoxi,  $C_1-C_6$  haloalcoxi,  $C_2-C_6$  alquenil o  $C_2-C_6$  haloalquenilo, o, cuando  $X_1$  y  $Y_1$  son tomadas

juntas, representa  $-O(CH_2)_nCH_2-$ , o  $-O(CH_2)_nO-$  donde  $n = 1$  o 2; y

$Z_1$  representa H o halógeno;

$R_3$  y  $R_4$  independientemente representa H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_3-C_6$  alquenilo,  $C_3-C_6$  alquinilo, hidroxilo,  $C_1-C_6$  alcoxi, amino,  $C_1-C_6$  acilo,  $C_1-C_6$  carboalcoxi,  $C_1-C_6$  alquilcarbamil,  $C_1-C_6$  alquilsulfonilo,  $C_1-C_6$  trialquilsililo o  $C_1-C_6$  dialquil fosfonilo o  $R_3$  y  $R_4$  tomadas juntas con N representa un anillo de 5- o 6- miembros saturado; y

$R_5$  representa H o halógeno;

$R_6$  representa H,  $C_1-C_4$  alquilo o  $C_1-C_4$  haloalquilo; y

$R_7$  representa  $C_1-C_4$  alquilo o  $C_1-C_4$  haloalquilo;

Y los derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico.

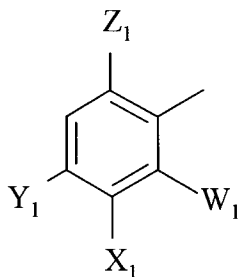
Los compuestos preferidos de la fórmula (I) incluyen las siguientes clases:

(1) Los compuestos de la fórmula (I) donde  $R_1$  es  $C_1-C_2$  alquilo,  $C_1-C_2$  haloalquilo,  $C_2-C_3$  alquenilo o  $C_2-C_3$  haloalquenilo, más preferiblemente donde  $R_1$  es vinilo.

(2) Los compuestos de la fórmula (I) donde  $R_2$  es ciclopropilo.

(3) Los compuestos de la fórmula (I) donde  $R_2$  es

J J J



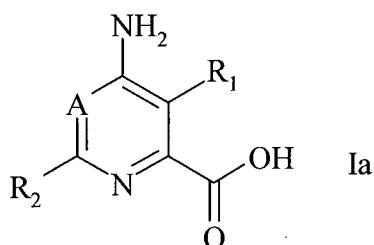
(4) Los compuestos de la clase (3) donde W<sub>1</sub> representa H o F, X<sub>1</sub> representa H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi o -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, Y<sub>1</sub> representa Cl o halometilo, y Z<sub>1</sub> representa H o F.

(5) Los compuestos de la fórmula (I) donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

Las personas expertas en la técnica apreciarán que los compuestos más preferidos son, por lo general, aquellos que comprenden las combinaciones de las clases preferidas de más arriba.

La invención incluye las composiciones herbicidas que comprenden una cantidad herbicídamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I y de los derivados agrícola-mente aceptables del grupo ácido carboxílico en la mezcla con un portador o adyuvante agrícola-mente aceptable. La invención también incluye un método para usar los compuestos y las composiciones de la presente invención para eliminar o controlar la vegetación indeseable por la aplicación de una cantidad de herbicida del compuesto a la vegetación o a la ubicación de la vegetación así como a la tierra antes del brote de la vegetación.

Los compuestos herbicidas de la presente invención están derivados de los ácidos 6-amino-5-(alquilo, alquenilo o alquinilo)-4-pirimidina carboxílicos o de los ácidos 4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil) picolínicos de la fórmula:

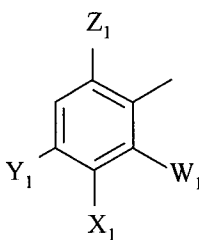


donde

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

R<sub>1</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquitioalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> tialquilalquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinil o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquinilo, formilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarbonilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilcarbonilo;

R<sub>2</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenil o



donde

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

X<sub>1</sub> representa H, halógeno, nitro, ciano, formilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonilo, C<sub>2</sub>-

- C<sub>4</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquiniltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilcarbonilo, C<sub>1</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>3</sub>-C<sub>6</sub> trialquilsililo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</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(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> o -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

- Y<sub>1</sub> representa H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, o, cuando X<sub>1</sub> y Y<sub>1</sub> son tomadas juntas, representa -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-, o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- donde n = 1 o 2; y

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

R<sub>5</sub> representa H o halógeno

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

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

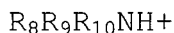
- El grupo amino en la posición 6 del anillo de pirimidina o la posición 4 del anillo de piridina puede ser no substituido o substituido con uno o más C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, hidroxil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi o amino substituyentes. El grupo amino puede ser además derivado como una amida, un carbamato, una urea, una sulfonamida, una sililamina o un fosforamidato. Tales derivados tienen la capacidad de romperse en la amina. Un

grupo no substituido amino o uno substituido con uno o dos alquil substituyentes es preferido.

Los ácidos carboxílicos de la Fórmula Ia se cree que son los compuestos que realmente eliminan o controlan la vegetación indeseable y son los preferidos típicamente. Análogos de estos compuestos en las que el grupo ácido del ácido carboxílico de piridimidina o el ácido picolínico son derivados para formar un substituyente referido que puede ser transformado dentro de las plantas o el ambiente a un grupo ácido que posee en esencia el mismo efecto herbicidas y está dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, un "derivado agrícola-mente aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad del ácido carboxílico en la posición 4 del anillo de pirimidina o en la posición 2 del anillo de piridina, se defina como sal, éster, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acilcianida, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, ditioléster, nitrilo o cualquier otro derivado del ácido bien conocido en el arte que (a) no afecta substancialmente la actividad herbicidas del ingrediente activo, es decir, los ácidos 2-(sustituido)-6-amino-5-(alquil, alquenil o alquinil)-4-piridimidina carboxílico y los ácidos 6-(sustituido)-4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínicos, y (b) es o puede ser hidrolizado, puede ser oxidado o puede ser metabolizado en las plantas o la tierra para el ácido piridimidina carboxílico o el ácido picolínico de la fórmula Ia que, dependiendo del pH, está

en la forma disociada o la no disociada. Los derivados  
agrícolamente aceptables preferidos del ácido carboxílico  
son las sales agrícolamente aceptables, el éster y las  
amidas. Igualmente, un "derivado agrícolamente  
5 aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad  
de la amina en la posición 4 o la 6, es definida como  
sal, sililamina, fosforilamina, fosfinimina,  
fosforamidato, la sulfonamida, sulfilimina, sulfoximina,  
aminal, hemiaminal, amida, tioamida, carbamato,  
10 tiocarbamato, amidina, urea, imina, nitro, nitroso,  
azida, o cualquier otro derivado que contenga nitrógeno  
bien conocido en el arte que (a) no afecta  
substancialmente la actividad herbicida del ingrediente  
activo, es decir, el ácido 2-(sustituido)-6-amino-5-  
15 (alquil, alquenil o alquinil)-4-piridimidina carboxílico  
o los ácidos 6-(sustituido)-4-amino-3-(alquil, alquenil  
o alquinil)-picolínicos, y (b) es o puede ser hidrolizado  
en las plantas o en la tierra a un amina libre de la  
Fórmula I. Los N-óxidos que son también capaces de  
20 descomponerse en la piridimidina o piridina madre de la  
Fórmula I también están cubiertos por el alcance de esta  
invención.

Las sales convenientes incluyen aquellos derivados  
del álcali o metales alcalinos de tierra y aquellos  
25 derivados del amoniaco y las aminas. Los cationes  
preferidos incluyen sodio, potasio, magnesio, y los  
cationes de amonio de la fórmula:



- en donde  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  cada una, representa independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_{12}$  alquilo,  $C_3$ - $C_{12}$  alqueno,  $C_3$ - $C_{12}$  alquino, cada una está sustituida opcionalmente por uno o más grupos hidroxilo,  $C_1$ - $C_4$  alcoxi,  $C_1$ - $C_4$  alquilo o fenilo, con tal de que  $R_3$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  sean estéricamente compatibles. Adicionalmente, cualquiera de dos de  $R_8$ ,  $R_9$ , y  $R_{10}$  pueden representar juntos una fracción disfuncional alifática que contiene de 1 a 12 átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o azufre.
- 10 Las sales de los compuestos de la Fórmula I que pueden ser preparadas por el tratamiento de los compuestos de la Fórmula I con un hidróxido de metal, como el hidróxido de sodio, o una amina, como el amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, de 2 metil tiopropilamina, bisalilamina, 15 de 2 butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina, o bencilamina. Las sales de amina a menudo son las formas preferidas de los compuestos de la Fórmula I porque son hidrosolubles y ayudan en la preparación de las composiciones herbicidas de base acuosa deseables.
- 20 Los ésteres convenientes incluyen aquellos derivados de  $C_1$ - $C_{12}$  alquilo,  $C_3$ - $C_{12}$  alqueno,  $C_3$ - $C_{12}$  alcoholes de alquino, como metanol, etanol, *N*-propanol, *iso*-propanol, butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alcohol de alilo, alcohol de propargilo, 25 alcohol de bencilo o ciclohexanol. Los ésteres pueden ser preparados acoplando el ácido los ácidos 4-piridimidina carboxílico y los ácidos picolínicos con el alcohol que usa cualquier número de agentes activantes adecuados como

aquellos usados para los acoples de péptido como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o carbonil diimidazola (CDI), reaccionando el correspondiente cloruro del ácido 4-piridimidina carboxílico o el ácido picolínico de la  
5 fórmula I con un alcohol apropiado, en la presencia de un catalizador ácido o por transesterificación. Las amidas convenientes incluyen aquellos derivados de amoniaco o C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alquenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> aminas mono o di substituidas de alquinilo, tales como pero no limitado al  
10 dimetilamina, dietanolamina, 2-metiltiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, ciclododecilamina, bencilamina o aminas cíclicas o aromáticas con o sin heteroátomos adicionales como pero no limitado a  
15 tetrazola o morfolina. Las amidas pueden ser preparadas reaccionando cloruro del ácido 4-piridimidina carboxílico o el ácido picolínico, mezclado anhídrido, o éster carboxílico de la Fórmula I con amoniaco o con una amina apropiada.

20 Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como los términos del derivado como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo", como se utiliza en la presente, incluyen dentro de su alcance la cadena recta, la cadena ramificada y las fracciones cíclicas. El  
25 término "alquenilo" y "alquinilo" se intenta que incluyan una o más uniones insaturadas.

A menos que esté específicamente limitado de otra manera, el término "halógeno" incluyendo los términos

derivados tales como "halo" se refieren al flúor, cloro, bromo, y iodo.

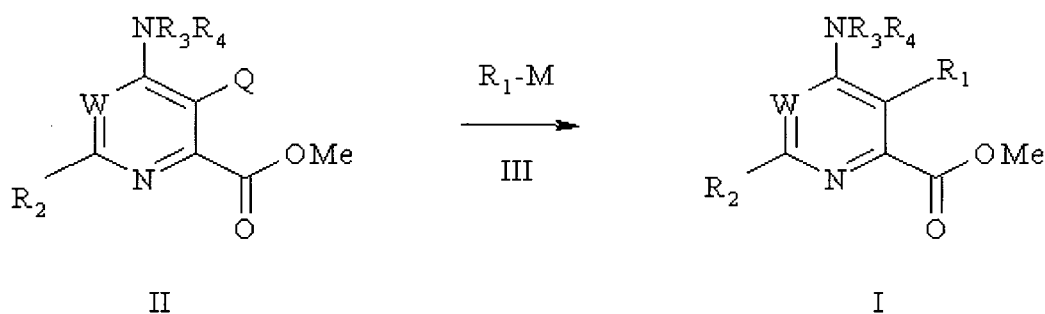
Los términos "haloalquilo", "haloalcoxi" y "haloalquiltio" se refieren a los grupos alquilo y alcoxi  
5 substituidos con desde 1 al número máximo posible de átomos de halógeno".

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser hechos usando los procedimientos químicos muy conocidos. Muchos detalles procesales para hacer los compuestos de la  
10 Fórmula I pueden ser encontrados en las siguientes solicitudes de patente: WO 2007/082076 A1, WO 2005/063721 A1 y la patente de los Estados Unidos de Norte América No. 7.300.907, la patente de los Estados Unidos de Norte América No. 6.297.197 (B1), la patente de los Estados  
15 Unidos de Norte América No. 6.784.137 (B2), la patente de los Estados Unidos de Norte América No. 7.314.849 (B2), y la publicación de la patente de los Estados Unidos de Norte América No. 2004/0198608 A1. Los intermediarios no específicamente mencionados en las solicitudes de patente  
20 arriba mencionadas están comercialmente disponibles, pueden ser realizados por las rutas reveladas en la literatura química, o pueden ser sintetizados fácilmente de los materiales de inicio comerciales que utilizan los procedimientos estándar.

25 Como se muestra en el Esquema 1, muchos ésteres de los ácidos 2-(sustituido)-6-amino-5-(alquil, alquenil o alquinil)-4-piridimidina carboxílico o ésteres del ácido 6-(sustituido)-4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-

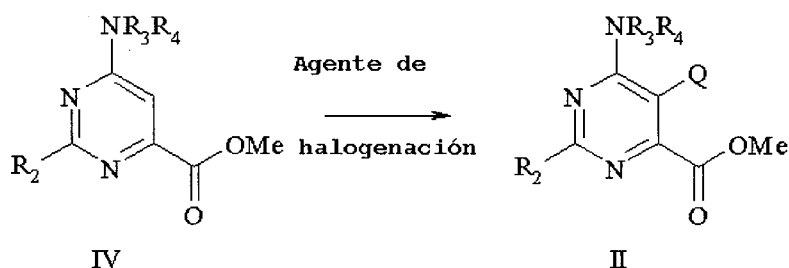
picolínicos de la Fórmula I puede ser preparado por la  
 reacción de una piridimidina apropiadamente sustituida 5-  
 halopirimidina o 3-halopiridina apropiadamente  
 sustituida de la Fórmula II, y con un compuesto  
 5 organometálico del tipo III en un solvente inerte en la  
 presencia de un catalizador de metal de transición.

### Esquema 1



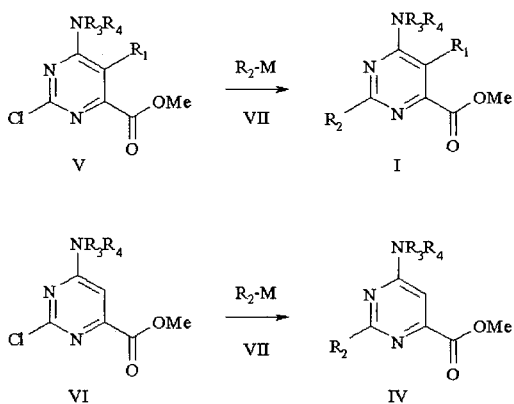
10 En este caso W puede ser N o CR<sub>5</sub>; Q puede ser cloro,  
 bromo o iodo; R<sub>1</sub> puede ser alquilo, haloalquilo,  
 alquenilo, haloalquenilo, o un grupo alquinilo; y M puede  
 ser tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)estaño o B(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), donde R<sub>11</sub> y  
 R<sub>12</sub> son independientes una de la otra, hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 15 alquilo, o cuando tomadas juntas forman un grupo etileno  
 o propileno; y el "catalizador" puede ser un catalizador  
 de metal de transición, en particular un catalizador de  
 paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)  
 paladio(II). El método del Esquema 1 se ilustra en los  
 20 Ejemplos 17, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 28, y 30. Como  
 se muestra en el Esquema 2, muchos ésteres del ácido 2-  
 (sustituido)-6-amino-5-halo-4-pirimidina carboxílico de  
 la fórmula II pueden ser hechos desde los compuestos de

la fórmula IV mediante la reacción con un reactivo de halogenación tales como N-bromosuccinimida en un solvente tal como cloroformo o acetonitrilo. En este caso, Q puede ser cloro, bromo o iodo. El método del Esquema 2 es  
5 ilustrado en el Ejemplo 16.



Como se muestra en el Esquema 3, muchos ésteres del ácido 2-(substituido)-6-amino-4-pirimidinacarboxílico de la fórmula I y IV pueden ser preparados mediante la  
10 reacción de las 2-cloropirimidinas apropiadamente substituidas de la fórmula V y VI y un compuesto órgano-metálico del tipo VII en un solvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición.

**Esquema 3**



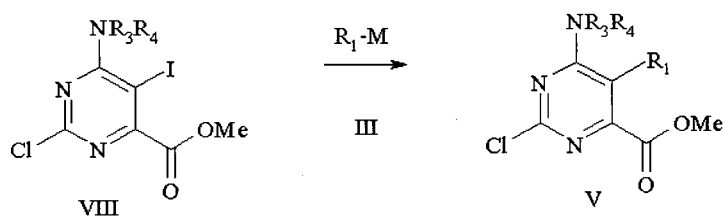
15

En este caso R<sub>1</sub> puede ser un grupo alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, o alquinilo; R<sub>2</sub> puede ser un grupo alquilo, haloalquilo, alquenilo,

haloalquenilo o un grupo arilo; M puede ser tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)estaño o B(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), donde R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientes una de la otra, hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o cuando tomadas juntas forman un grupo etileno o propileno; y el "catalizador" puede ser un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como bicloruro de bis(trifenilofosfino) paladio(II). Los métodos del Esquema 3 se ilustran en los Ejemplos 15 y 19.

10 Como se muestra en el Esquema 4, muchos ésteres del ácido 2-cloro-6-amino-5- alquil, alquenil o alquinil-4-pirimidina carboxílico de la fórmula V pueden ser obtenidos mediante la reacción de las pirimidinas apropiadamente substituidas de la fórmula VIII y un  
15 compuesto órgano-metálico del tipo III en un solvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición.

#### Esquema 4



20 En este caso R<sub>1</sub> puede ser un alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenil o un grupo alquinilo; M puede ser tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)estaño o B(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), donde R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientes una de la otra, hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o cuando tomadas juntas forman un grupo etileno

o propileno; y el "catalizador" puede ser un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como bicloruro de bis(trifenilofosfino)-paladio(II). El método del Esquema 4 es ilustrado en el

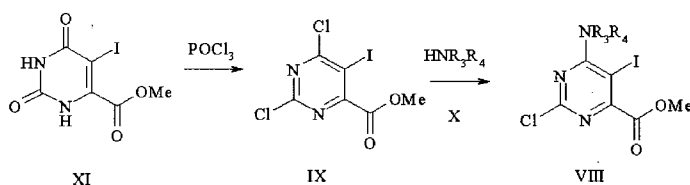
5 Ejemplo 13.

Como se muestra en el Esquema 5, muchas pirimidinas de los ésteres del ácido 2-cloro-6-amino-5-iodo-4-pirimidina carboxílico de la fórmula VIII pueden ser obtenidas mediante la reacción de las pirimidinas de la

10 fórmula IX con las aminas del tipo X. Las pirimidinas de la fórmula IX pueden ser preparadas desde los compuestos de la fórmula XI mediante la reacción con los reactivos tales como oxicloruro de fósforo tanto lúmpido o en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida.

15 Los métodos del Esquema 5 se ilustran en los Ejemplos 11 y 12.

#### Esquema 5



Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de

20 reacción reveladas en el presente documento o en la literatura química para preparar los compuestos de la Fórmula I pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los intermediarios. En estos casos, la incorporación de las secuencias de la

25 protección/desprotección o las Inter.-conversiones del

grupo funcional en la síntesis va a ayudar para obtener los productos deseados. El uso y la elección de los grupos de protección serán evidentes para una persona experta en la síntesis química.

- 5           Una persona hábil en el arte reconocerá que, a veces, después de la introducción de un reactivo dado revelado en la presente o en la literatura química, puede ser necesario realizar los pasos sintéticos de rutina adicionales no descriptos en detalle para completar con
- 10 todo detalle la síntesis de los compuestos de la Fórmula I. Una persona hábil en el arte también reconocerá que puede ser necesario realizar una combinación de los pasos revelados en la presente o en la literatura química en un orden diferente a aquel implícito por las secuencias
- 15 particulares presentadas para preparar los compuestos de la Fórmula I.

- Por último, una persona experta en la técnica va a reconocer que los compuestos de la Fórmula I y los intermediarios descriptos en la presente invención o en
- 20 la literatura química pueden estar sujetos a varias reacciones electrofílicas, nucleofílicas, radicales, organo-metálicas, de oxidación, y las reacciones de reducción para agregar substituyentes o modificar los substituyentes existentes.

- 25           Se ha descubierto que los compuestos de la Fórmula I son útiles como herbicidas de pre-brote y post-brote. Pueden ser empleados en tasas (más altas) no selectivas de aplicación para controlar un amplio espectro de la

vegetación en un área o en tasas más bajas de aplicación para el control selectivo de la vegetación indeseable. Las áreas de aplicación incluyen los pastos y grandes regiones de tierra que son para el pastoreo, césped, 5 banquinas de rutas y las preferencias de pasos, lugares de las líneas de energía y cualquier área industrial donde se desea el control de la vegetación indeseable. Otro uso es el control de la vegetación no deseada en las cosechas como el maíz, el arroz y los cereales. También 10 pueden ser usados para controlar la vegetación indeseable en las plantaciones de árboles como la fruta cítrica, la manzana, palma aceitera, la silvicultura y otros. Se prefiere, en forma general, emplear los compuestos de post-brote. Usualmente se prefiere usar los compuestos 15 para controlar un espectro amplio de plantas leñosas, frondosas y hierbas de césped, y las juncias. El uso de los compuestos para controlar la vegetación indeseable en las cosechas se indica en forma especial. Mientras cada uno de los compuestos 2-(sustituido)-6-amino-5-(alquil, 20 alquenil o alquinil)-4-piridimidina carboxilato y 6-(sustituido)-4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínicos abarcados por la Fórmula I está dentro del alcance de la invención, el grado de la actividad herbicidas, de la selectividad de la cosecha, y del 25 espectro del control de hierba obtenido varían dependiendo de los presentes substituyentes. Un compuesto apropiado para cualquier utilidad herbicida específico

puede ser identificado usando la información presentada en este documento y la prueba de rutina.

El término herbicida es usado en el presente documento para significar un ingrediente activo que  
5 elimina, controla o de otro modo modifica adversamente el crecimiento de las plantas. Una cantidad herbicidamente efectiva o que controle la vegetación, es una cantidad de ingrediente activo que causa un efecto modificando, adversamente e incluye las desviaciones del desarrollo  
10 natural, la eliminación, la regulación, la desecación, el atraso, y lo similar. Los términos plantas y vegetación incluyen las semillas germinantes, brotes en semilleros y la vegetación establecida.

La actividad herbicida es exhibida por los  
15 compuestos de la presente invención cuando son aplicados directamente a la planta o a la ubicación de la planta en cualquier etapa del crecimiento o antes de plantar o brotar. El efecto observado depende de la especie de planta a ser controlada, la etapa del crecimiento de la  
20 planta, los parámetros de aplicación de la dilución y el tamaño de gota de la vaporización, el tamaño de la partícula de los componentes sólidos, las condiciones ambientales al tiempo de uso, el compuesto específico empleado, los adyuvantes y los portadores específicos  
25 empleados, el de tipo de suelo, y lo similar, así como también la cantidad de sustancia química aplicada. Estos y otros factores pueden ser ajustados tal como se conoce en el arte para promover la acción no-selectiva o

selectiva del herbicida. Generalmente, se prefiere aplicar los compuestos de post-brote de la Fórmula I de la presente invención a la vegetación indeseable relativamente inmadura con el fin de lograr el máximo control de malezas.

Las tasas de aplicación de 1 a 1.000 g/Ha se emplean en forma general en las operaciones de post-brote; para las aplicaciones de pre-brote, las tasas de 10 a 2.000 g/Ha se emplean en forma general. Las tasas más altas designadas dan generalmente un control no-selectivo de una amplia variedad de vegetación indeseable. Las tasas más bajas típicamente dan un control selectivo y pueden ser empleadas en el lugar de las cosechas.

Los compuestos herbicidas de la presente invención se aplican a menudo en conjunto con uno o más herbicidas para controlar una variedad de vegetación no deseada. Cuando se usan en conjunto con otros herbicidas, los compuestos reivindicados en el presente pueden ser formulados con otro herbicida o herbicidas, mezclado en el tanque con otro herbicida o herbicidas o aplicado secuencialmente con otro herbicida o herbicidas. Algunos de los herbicidas que pueden ser empleados en conjunción con el composición sinérgica de la presente invención incluye a: *herbicidas de amida* tales como alidoclor, beflubutamid, benzafox, benzipram, bromobutida, cafenstrola, CDEA, clortiamid, ciprazola, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafen, halosafen,

isocarbamid, isoxaben, napropamida, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid y tebutam; *herbicidas de anilida* tal como cloranocril, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafen y propanil; *herbicidas de arilalanina* tal como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicida de cloroacetanilida*: tales como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatil, dimetaclor metazaclor, metolaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, pinaclor, terbuclor, teniclor y xilaclor; *herbicidas de sulfonanilida* tal como benzofluor, perfluidona, pirimisulfan y profluazol; *herbicidas de sulfonamida* tal como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalin; *herbicidas antibióticos* tal como bilanafos; *herbicidas de ácidos benzoicos* tal como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas de ácidos pirimidiniiloxibenzoico* tal como bispiribac y piriminobac; *herbicidas de ácidos pirimidiniltiobenzoico* tal como piritiobac; *herbicidas de ácidos ftálico* tal como clortal; *herbicidas de ácidos picolínico* tal como aminopirialid, clopiralid y picloram; *herbicidas de los ácidos quinolincarboxílico* tal como quinclorac y quinmerac; *herbicidas arsénicos* tal como el ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenita de potasio y arsenita de sodio; *herbicidas de benzoilciclohexanodiona* tal como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; *herbicidas de*

alquilsulfonato benzofuranilo tal como benfuresato y  
etofumesato; herbicidas de carbamato tal como asulam,  
clorprocarb de carboxazola, diclormate, fenasulam,  
karbutilato y terbucarb; herbicidas de carbanilato tal  
5 como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC,  
clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam,  
fenmedifam, fenmedifam-etilo, profam y swep; herbicidas  
de oxima ciclohexeno tal como aloxidim, butroxidim,  
cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim,  
10 tepraloxidim y tralcoxidim; herbicidas de  
ciclopropilisoxazola tal como isoxaclortola y  
isoxaflutola; herbicidas de dicarboximida tal como  
benzfendizona, cinidon-etilo, flumezin, flumiclorac,  
flumioxazin y flumipropin; herbicidas de dinitroanilina  
15 tal como benfluralin, butralin, dinitramina,  
etalfluralin, flucloralin, isopropalin, metalpropalin,  
nitralin, orizalin, pendimetalin, prodiamina, profluralin  
y trifluralin; herbicidas de dinitrofenol tal como  
dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC,  
20 etinofen y medinoterb; herbicidas de éter difenilo tal  
como etoxifen; herbicidas de éter nitrofenil tal como  
acifluorfen, aclonifen, bifenox, clometoxifen,  
clornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglicofen,  
fluoronitrofen, fomesafen, furiloxifen, halosafen,  
25 lactofen, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen;  
herbicidas de ditiocarbamato tal como dazomet y metam;  
herbicidas alifaticos halogenados tal como alorac,  
cloropon, dalapon, flupropanato, hexacloroacetona,

iodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolinona* tal como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin e imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tal como sulfamato amónico, el bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrilo* tal como bromobonil, bromoxinil, cloroxinil, diclobenil, iodobonil, ioxinil y piraclonil; *herbicidas organofosforados* tal como el amiprofos-metilo, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, DMPA, 2,4-DEP, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofos; *herbicidas de fenoxi* tal como bromofenoxim, clomeprop, difenopenten, 2,4-DEB, 2,4-DEP, disul, erbon, etnipromid, fenteracol y trifopsima; *herbicidas fenoxiacéticos* tal como de 4 CPA, MCPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA-tioetil y 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutíricos* tal como 4 CPB, MCPB, 2,4-DB, 3,4-DB, y 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiónicos* tal como cloprop, 4 CPP, diclorprop, diclorprop-P, fenoprop 3,4-DP, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicos* tal como clorazifop, clodinafop, clofop, cialofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicidas de fenilendiamina* tal como dinitramina y prodiamina; *herbicidas de pirazolilo* tal como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotola, pirazoxifen, piroxasulfona y topramezona; *herbicidas de*

pirazolilfenilo tal como fluazolato y piraflufen;  
herbicidas de piridazina tal como credazina, piridafol y  
piridato; herbicidas de piridazinona tal como  
brompirazon, cloridazon, dimidazon, flufenpir,  
5 metflurazon, norflurazon, oxapirazon y pidanon;  
herbicidas de piridina tal como aminopirialid, cliodinato,  
ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloran, picolinafen,  
piriclor, tiazopir y triclopir; herbicidas de  
pirimidindiamina tal como iprimidam y tioclorim;  
10 herbicidas de amonio cuaternario tal como ciperquat,  
dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat;  
herbicidas de tiocarbamato tal como butilato, cicloato,  
Di-alato, EPTC, esprocarb, etiolate, isopolinato,  
metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato,  
15 prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb,  
tiocarbazil, tri-alato y vernolato; herbicidas de  
tiocarbonato tal como dimexano, EXD y proxan; herbicidas  
de tiourea tal como metiuron; herbicidas de triazina tal  
como dipropetrin, triaziflam y trihidroxitriazina;  
20 herbicidas de clorotriazina tal como atrazina, clorazina,  
cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina,  
prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina,  
simazina, terbutilazina y trietazina; herbicidas de  
metoxitriazina tal como atraton, metometon, prometon,  
25 secbumeton, simeton y terbumeton; herbicidas de  
metiltiotriazina tal como ametrin, aziprotrina,  
cianatrin, desmetrin, dimetametrin, metoprotrina,  
prometrin, simetrin y terbutrin; herbicidas de triazinona

tal como ametrídona, amibuzin, hexazinona, isometiozin, metamitron y metribuzin; *herbicidas de triazola* tal como amitrola, cafenstrola, epronaz y flupoxam; *herbicidas de triazolona* tal como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y metil-tiencarbazona; *herbicidas de triazolopirimidina* tal como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; *herbicidas de uracil* tal como butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil, y terbacil; 3-feniluracilos; *herbicidas de urea* tal como benztiazuron, cumiluron, cicluron, dicloralurea, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabenztiazuron, monisouron y noruron; *herbicidas de fenilurea* tal como anisuron, buturon, clorbromuron, cloreturon, clorotoluron, cloroxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluotiuron, isoproturon, linuron, metiuron, metildimron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, fenobenzuron, siduron, tetrafluron y tidiazuron; *herbicidas de pirimidinilsulfonilurea* tal como amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, ortosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron y trifloxisulfuron; *herbicidas de triazinilsulfonilurea*

tal como clorsulfuron, cinosulfuron, etametsulfuron, iodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron, tifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron y tritosulfuron; herbicidas de tiadiazolilurea tal como butiuron, etidimuron, tebutiuron, tiazafluron y tidiazuron; y herbicidas no clasificados tal como acrolein, alcohol de alilo, azafenidin, benazolin, bentazona, benzobiciclon, butidazola, cianamida de calcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazola, clorflurenol, cinmetilin, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofan, metazola, isotiocianato de metilo, nipiraclofen, OCH, oxadiargil, oxadiazon, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxaden, prosulfalin, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rodetanil, sulglicapin, tidiazimin, tridifana, trimeturon, tripropindan y tritac. Los compuestos herbicidas de la presente invención pueden, además, ser usada en conjunción con glifosato, glufosinato, dicamba, imidazolinonas o 2,4-D en las cosechas tolerantes al glifosato, tolerantes al glufosinato, tolerantes al 2,4-D o tolerantes al dicamba, tolerantes a la imidazolinona, o 2,4-D. Se prefiere, generalmente, usar los compuestos de la presente invención en combinación con herbicidas que sean selectivos para la cosecha a ser tratada y que complementen el espectro de malezas controladas por estos compuestos a la tasa de aplicación empleada. Además, se

prefiere, generalmente, aplicar los compuestos de la presente invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, o como una formulación de combinación o como una mezcla de tanque.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados generalmente en combinación con safeners conocidos de herbicidas, como benoxacor, bentiocarb, brassinolide, cloquintocet (mexil), ciometrinil, daimuron, dichlormid, diciclonon, dimepiperato, 10 disulfoton, etil fenclorazola, fenclorim, flurazola, fluxofenim, furilazola, isoxadifen-etilo, mefenpir-dietil, el MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinil, R29148 y amidas del ácido N-fenil-sulfonilbenzoico para mejorar su selectividad. Ellos 15 pueden ser empleados adicionalmente para controlar la vegetación indeseable en muchas cosechas que se volvieron tolerantes a o resistente a ellos o a otros herbicidas por la manipulación genética o por la mutación y la selección. Por ejemplo, el maíz, el trigo, el arroz, la 20 soja, la remolacha, el algodón, canola, y puede ser tratadas otras cosechas que se volvieron tolerantes o resistentes a los compuestos que son inhibidores de la sintasa de acetolactato en las plantas sensibles. Muchas cosechas tolerantes al glifosato y al glufosinato pueden 25 ser tratadas también, solo o en la combinación con estos herbicidas. Algunas cosechas (por ejemplo el algodón) se volvieron tolerantes a los herbicidas auxínicos como el ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Estos herbicidas pueden

ser usados para tratar tales cosechas resistentes u otras cosechas tolerantes al auxin.

Mientras es posible utilizar los compuestos de 2-(sustituido)-6-amino-5-(alquil, alquenil o alquinil)-4-piridimidina carboxilato y los 6-(sustituido)-4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolinatos de la Fórmula I directamente como los herbicidas, es preferible usarlos en las mezclas que contienen una cantidad herbicídamente efectiva del compuesto junto con por lo menos un portador o adyuvante agrícolamente aceptable. Los adyuvantes o los portadores convenientes no deben ser fitotóxicos para las cosechas valiosas, especialmente en las concentraciones empleadas para aplicar las composiciones para el control selectivo de la hierba en la presencia de las cosechas, y no deben reaccionar químicamente con los compuestos de la Fórmula I o de otros ingredientes de la composición. Tales mezclas pueden ser diseñadas para la aplicación directamente a hierbas o su lugar o pueden ser concentrados o formulaciones que son diluidas normalmente con portadores y adyuvantes adicionales antes de la aplicación. Ellas pueden ser sólidos, tal como, por ejemplo, los polvos, los gránulos, gránulos dispersables en agua, o polvos humectantes, o líquidos, tal como, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones.

Los adyuvantes y los portadores agrícolamente convenientes que son útiles en preparar las mezclas de

herbicida de la invención son bien conocidos por aquellas personas hábiles en el arte.

Los portadores líquidos que pueden ser empleados incluyen agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite  
5 de cosecha, acetona, metil etil acetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter monometil de propilen glicol y éter monometil de dietilen glicol, metanol, etanol, isopropanol, alcohol de amilo,  
10 etilenglicol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidinona, N,N- dimetil alquilamida, dimetil sulfóxido, fertilizantes líquidos y lo similar. El agua es generalmente el portador de elección para la dilución de concentrados.

15 Los portadores sólidos convenientes incluyen talco, arcilla pirofilita, sílice, arcilla atapulgus, arcilla de caolín, kieselguhr, tiza, tierra diatomacea, cal, carbonato de calcio, arcilla de bentonita, tierra de Fuller, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo,  
20 harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscaras de nuez, lignina, y lo similar.

Se desea usualmente incorporar uno o más agentes de superficie activos en las composiciones de la presente invención. Tales agentes de superficie activos se emplean  
25 en forma ventajosa en las composiciones tanto sólidas como líquidas, especialmente aquellas diseñadas para ser diluidas con el portador antes de la aplicación. Los agentes de superficie activos pueden ser aniónicos,

catiónicos o no iónicos en naturaleza y pueden ser empleados como agentes emulsionantes, agentes humectantes agentes de suspensión o para otros fines. Los agentes de superficie activos típicos incluyen sales de alquil sulfato, tales como dietanol amonio lauril sulfato; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol-alquilenóxido, tales como nonilfenol-C<sub>18</sub> etoxilato; productos de adición de alcohol-alquilen óxido, tal como tridecil alcohol-C<sub>16</sub> etoxilato; los jabones, tales como estearato de sodio; sal de alquilnaftalen sulfonato, tal como dibutilnaftalenosulfonato sódico; dialquil ésteres de las sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfocinato sódico; ésteres de sorbitol, tal como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tal como cloruro de lauril trimetil amonio; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y las sales de los ésteres de mono y dialquil fosfato.

Otros adyuvantes comúnmente usados en las composiciones agrícolas incluyen los agentes de compatibilización, agentes antiespuma, agentes de secuestro, agentes neutralizantes y amortiguadores, inhibidores de corrosión, los tintes, aromatizantes, agentes de esparcimiento, ayudas de penetración, agentes adherentes, agentes dispersantes, agentes engrosantes,

depresores del punto de congelación, agentes anti-microbianos y lo similar. Las composiciones pueden contener también otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas, insecticidas y lo similar y pueden ser formulados con fertilizantes líquidos o sólidos, portadores fertilizantes de partículas tales como nitrato de amonio, urea, y lo similar.

La concentración de los ingredientes activos en los composiciones herbicidas de la presente invención es generalmente de 0,001 al 98 por ciento por peso. A menudo se emplean las concentraciones de 0,01 al 90 por ciento. En composiciones diseñadas para ser empleadas como concentrados, los ingredientes activos están presentes generalmente en una concentración del 5 a 98 por ciento por peso, preferiblemente 10 a 90 por ciento por peso. Tales composiciones son diluidas típicamente con un portador inerte, tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas generalmente aplicadas a las malezas o la localización de las malezas contienen generalmente 0,0001 a 1 por ciento por peso del ingrediente activo y contienen preferiblemente del 0,001 al 0,05 por ciento por peso.

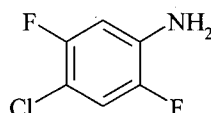
Las composiciones presentes pueden ser aplicadas a las malezas o a su ubicación para el uso del suelo convencional o mediante pulverizadores aéreos, los pulverizadores y los alisadores de gránulos mediante el agregado al agua de irrigación, y por otros medios

convencionales conocidos para aquellas personas expertas en la técnica.

Los ejemplos siguientes ilustran varios aspectos de la presente invención y no deberían ser considerados como  
5 limitantes de las reivindicaciones.

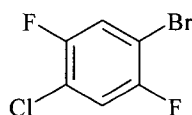
**Ejemplos:**

**1. Preparación de 4-Cloro-2,5-difluórfenilamina**



Se disolvió dihidrato cloruro de Estaño (II) (15,5  
10 g, 68,7 mmol) en acetato de etilo (50 mL) y se agregó 1-  
cloro-2,5-difluór-4-nitrobenceno (2,65 g, 13,7 mmol)  
mediante goteo. La mezcla de la reacción fue, entonces,  
agitada a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de la reacción  
se agregó luego cuidadosamente al bicarbonato sodio  
15 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La  
fase orgánica se lavó varias otras veces con agua, se  
secó, se filtró, se concentró y se purificó cromatografía  
de flash en gel de sílice (hexano/éter dietílico) para  
suministrar el compuesto del título como un sólido blanco  
20 (1,65 g, 73,9% de rendimiento):  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 3,81 (br s,  
2H).

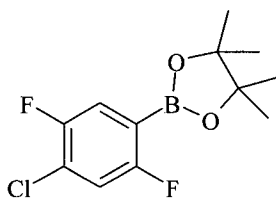
**2. Preparación de 1-Bromo-4-cloro-2,5-  
difluórbenceno**



Se combinaron bromuro de cobre anhidro (II) (2,7 g, 12,1 mmol) y t-butil nitrito (1,56 g, 15,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 mL). La mezcla resultante fue calentada a 65 °C y una solución de 4-cloro-2,5-difluor-  
5 fenilamina (1,65 g, 10,1 mmol) en un acetonitrilo anhidro (2 mL) se agregó mediante goteo (se observó una evolución del gas vigorosa). Después que la mezcla de la reacción se enfrió a una temperatura ambiente, se agregó a 2N HCl y se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos  
10 orgánicos se combinaron luego, se lavaron con 2N HCl, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de flash en gel de sílice (hexanos) para suministrar el compuesto del título como un sólido blanco (1,11 g, 48,4% de  
15 rendimiento):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H).

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

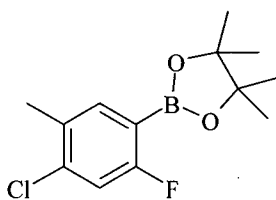


20 Se disolvió 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (1,11 g, 4,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 15 mL) y se enfrió hasta los -10 ° C. Se agregó 2,0M de una solución de cloruro de isopropil-magnesio (2,7 mL, 5,4 mmol) en THF mediante goteo via jeringa. La mezcla de la reacción  
25 fue agitada a -10 °C durante 1 hora, se permitió que

calentara hacia los 0 °C durante 1 hora, luego se enfrió otra vez a -10 °C. Una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 g, 5,4 mmol) en THF (1.0 mL) se agregó mediante goteo y la mezcla de la  
5 reacción se permitió que calentara a una temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agregó luego al éter dietílico y se extrajo con 1N hidróxido de sodio dos veces. Las fases acuosas se combinaron, se acidificó a un pH 3 con HCl concentrado, y se extrajo con diclorometano  
10 dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secó, se filtró y se concentró para suministrar el compuesto del título (0,97 g, 72,3% de rendimiento) que se usó sin posterior purificación:

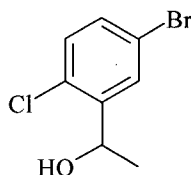
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (dd, 1H), 7,09 dd, 1H), 1,36 (s,  
15 12H).

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 3 es:



2-(4-Cloro-2-flúor-5-metilfenilo)-4,4,5,5-  
20 tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:

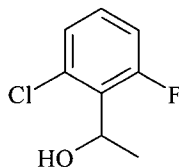
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,32 (s, 3H),  
1,35 (s, 12H).

4. Preparación de 1-(5-Bromo-2-clorofenil)-etanol

Se agregó borohidruro de sodio (1,182 g, 51,4 mmol) a una solución agitada de 1-(5-bromo-2-clorofenil)etanona (10 g, 42,8 mmol) en metanol a 0 °C. La mezcla blanca burbujeante resultante se permitió que calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue extinguida con acetona (50 mL) y se concentró evaporación rotativa. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se concentró para rendir el compuesto del título (10 g, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,23 (q, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,48 (d, 3H).

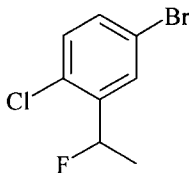
Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 4 es:



1-(2-Cloro-6-flúorfenil)etanol:

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

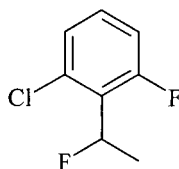
5. Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(1-flúoretil)-  
benceno



5 Se agregó triflúor bis(2-metoxietil)aminoazufre (4,5 g, 20,34 mmol) a una solución agitada de 1-(5-bromo-2-clorofenil)etanol (3,99 g, 16,95 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0° C. La solución resultante fue agitada a 0 ° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción fue  
10 extinguida con un 5% de solución de acuoso bicarbonato de sodio (100 mL) y la mezcla de la reacción bifásica burbujeante resultante fue vigorosamente agitada a 0° C durante 15 min. La mezcla de la reacción fue diluida con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano dos veces.  
15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1M ácido clorhídrico, se secó y se concentró por evaporación rotativa. El producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (hexanos) para rendir el compuesto del título (2,65 g, 11,16 mmol, 65,8 % de  
20 rendimiento) como un aceite claro:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,88 (dq, 1H), 1,61 (dd, 3H).

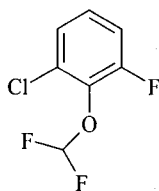
Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 5 es:



1-cloro-3-flúor-2-(1-flúoretíl)benzeno:

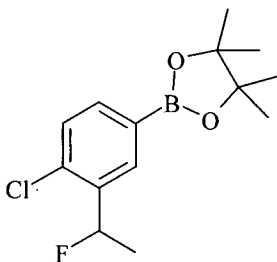
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15-7,26 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,12 (dq, 1H,  $J=6, 46$  Hz), 1,76 (ddd, 3H,  $J=1, 7, 23$  Hz).

5            **6. Preparación de 1-cloro-2-difluórmetoxi-3-flúorbenceno**



Se disolvió 2-cloro-6-flúorfenol (1,8 g, 12,33 mmol) en dimetilformamida (DMF; 22 mL) y agua (2,2 mL).  
 10 Se agregó carbonato de potasio (2,55 g, 18,5 mmol) y clorodifluóracetato sódico (4,7 g, 30,8 mmol) luego y la solución fue calentada a 100° C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción, luego se diluyó con HCl concentrado (10 mL) y la solución resultante fue  
 15 agitada durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con éter dietílico, se lavó con agua, se lavó dos veces con 1M NaOH, se lavó una vez con salmuera, se secó, se filtró y se concentró bajo vacío para rendir el compuesto del título (1 g, 41% de rendimiento) que se  
 20 utilizó en las reacciones subsiguientes sin posterior purificación.

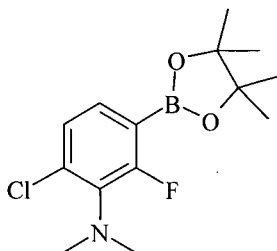
**7. Preparación de 2-[4-cloro-3-(1-flúoretíl)fenil]-**

4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se disolvió 4-bromo-1-cloro-2-(1-flúoretíl)benceno (2,55 g, 10,74 mmol) en éter dietílico seco (50 mL) y se  
5 enfrió hasta  $-75^{\circ}\text{C}$ . Se agregó n-butililitio (4,72 mL, 11,81 mmol) mediante goteo manteniendo la temperatura por debajo de los  $-70^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de la reacción fue, entonces, agitada durante 15 minutos, luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,197  
10 g, 11,81 mmol) y la mezcla de la reacción se permitió que calentara a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción luego se diluyó con agua y éter dietílico. La fase acuosa se acidificó con 12N HCl y el producto luego se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó  
15 y se concentró bajo vacío para rendir el compuesto del título (1,55 g, 5,45 mmol, 50,7 % de rendimiento) como un sólido blanco:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,96 (dq, 1H), 1,64 (dd, 3H), 1,34 (s, 12H).

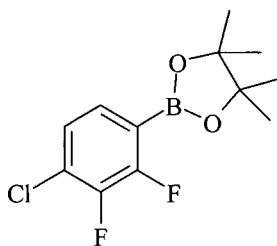
20 Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 7 es:



[6-cloro-2-flúor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-  
borolan-2-il)fenil]-dimetilamina:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 2,85 (d, 6H),  
5 1,36 (s, 12H).

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

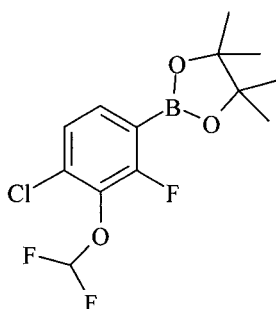


Se agregó 2,5M de una solución de n-butililitio  
10 (2,69 ml, 6,73 mmol) en hexanos mediante goteo a una  
solución de 1-cloro-2,3-difluorobenceno (1 g, 6,73 mmol)  
en THF (25 mL) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 45 minutos a  
 $-78^\circ\text{C}$ , se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-  
dioxaborolano (1,253 g, 6,73 mmol) mediante goteo después  
15 de lo cual la mezcla de la reacción se permitió que  
calentara a temperatura ambiente. La mezcla de la  
reacción fue diluida con agua y acetato de etilo, y la  
fase orgánica se extrajo dos veces con agua. Los  
extractos acuosos se combinaron, se acidificó con 12N HCl  
20 hasta un pH de 3, y se extrajo con acetato de etilo. El  
extracto orgánico se secó y se concentró bajo vacío para

rendir el compuesto del título como un producto de aceite (0,93 g, 50 % de rendimiento):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 1,37 (s, 12H).

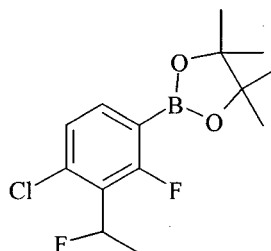
5 Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 8 es:



2-(4-cloro-3-difluórometoxi-2-flúorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,1 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,8 (t, 1H), 1,23 (s, 12H).

9. Preparación de 2-(4-Cloro-2-flúor-3-(1-flúoretil) fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

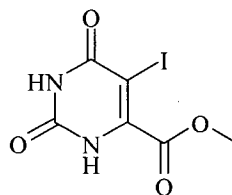


15 Se agregó 2,5M de una solución de n-butililitio (13 mL, 33 mmol) a una solución agitada de diisopropilamina (5,0 mL, 35 mmol) en THF (50 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . La solución incolora resultante fue agitada a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 minutos, se calentó a  $0^\circ\text{C}$  durante 20 minutos, y luego se  
20 enfrió nuevamente a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. Una solución de 1-cloro-3-flúor-2-(1-flúoretil)benceno (4,8

g, 27 mmol, 1,0 equiv) en THF (20 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  fue transferida a la solución base vía cánula. La solución resultante marrón oscura fue agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,3 mL, 41 mmol, 1,5 equiv) y la solución marrón se calentó lentamente hasta los  $23^{\circ}\text{C}$  durante 20 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con 0,1M ácido clorhídrico (300 mL) y se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtró y se concentró por evaporación rotativa para suministrar el compuesto del título como un aceite marrón que se solidificó en un semi sólido cuando estaba en reposo (7,7 g, 94% de rendimiento).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,13 (dq, 1H,  $J=6, 46\text{ Hz}$ ), 1,75 (ddd, 3H,  $J=1, 7, 23\text{ Hz}$ ), 1,36 (s, 12 H).

**10. Preparación de metil éster del ácido 5-iodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico**



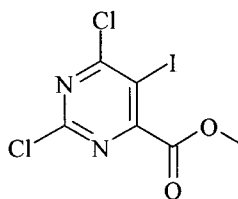
20

Se combinó metil orotato (20,0 g, 118 mmol) con iodo (12,8 g, 50 mmol) y ácido periódico (4,8 g, 21 mmol) en metanol (250 mL) y se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a una temperatura ambiente, los volátiles se quitaron por evaporación rotativa. El

25

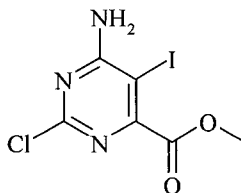
residuo sólido fue hecho lechada en agua, se recolectó por filtración, se lavó bien con agua y se secó bajo vacío a 70° C para proporcionar el compuesto del título (34 g, 97% de rendimiento) como un sólido. Se usó sin posterior purificación. MS: m/z=296.

**11. Preparación de metil éster del ácido 2,6-dicloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico**



Se agregó metil éster del ácido 5-iodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico (5,0 g, 17 mmol) a POCl<sub>3</sub> (30 mL), se trató con 0,5 mL DMF y se calentó hasta reflujo durante 3 horas. El exceso de POCl<sub>3</sub> se quitó bajo vacío y el residuo se agitó con hielo y se extrajo con diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con agua, se secó y evaporó. El residuo se cromatografió en sílice (5-15% acetato de etilo / hexano) para suministrar el compuesto del título (2,7 g, 48% de rendimiento). MS: m/z=332.

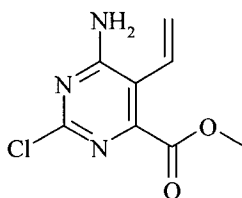
**12. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-cloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico**



Se disolvió metil éster del ácido 2,6-dicloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico (12 g, 36 mmol) en dimetil

sulfóxido seco (DMSO; 100 mL) y se trató con una corriente de amoníaco en tal proporción cuando se combinó con un baño de agua externo enfriando para mantener la temperatura en la gama de 20-30 °C. Después de 90 minutos, el agregado del amoníaco estuvo completo y el exceso de amoníaco se quitó de la mezcla salpicando con una corriente de nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla se derramó en agua (200 mL) con agitado y el producto precipitado se extrajo con acetato de etilo (75 mL) dos veces. Los extractos de etil acetato combinados se lavaron dos veces con agua (50 mL), una vez con solución de NaCl saturada, se secó y evaporó para suministrar el compuesto del título (10 g, 89% de rendimiento) que se usó sin posterior purificación. MS: M/Z=313.

15      **13. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidina-4-carboxílico**

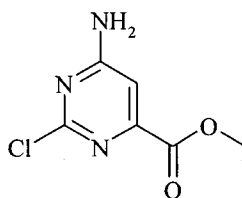


Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-cloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico (10 g, 32 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL), se trató con viniltributylestanano (11,6 mL, 12,6 g, 40 mmol) y se roció con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Se agregó bicloruro de bis(trifenil fosfino)paladio(II) (1,1 g, 1,6 mmol, 5 mole %) y la mezcla fue calentada a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se

agitó con 10%  $\text{KHF}_2$  acuoso durante 30 minutos, y se filtró por medio de tierra diatomacea para quitar los sólidos. La torta de filtro se lavó con más 1,2-dicloroetano y acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavaron con agua, se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se lavó con salmuera, se secó, y evaporó. El material crudo se cromatografió en sílice (5-20% acetato de etilo/diclorometano conteniendo 2% ácido acético) para suministrar el compuesto del título (4,5 g, 70% de rendimiento). Este material contenía aproximadamente 5%  $\text{PPh}_3$ , pero se utilizó sin posterior purificación. MS:  $m/z = 213$ .

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,77(dd, 1H), 6,4(br, 2H), 5,70(d, 1H), 5,61(d, 1H).

15      **14. Preparación de metil éster del ácido de 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico**

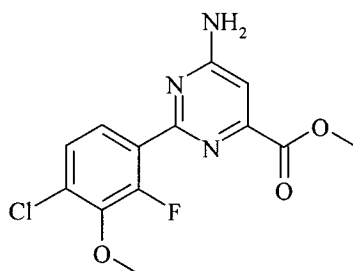


Se burbujeó amoníaco por medio de una solución de metil éster del ácido 2,6-dicloro-pirimidina-4-carboxílico (20,0 g, 97 mmol, ver H. Gershon, J. Org. Chem. 1962, 27, 3507-3510 para la preparación) en DMSO (100 mL) se enfrió con un baño de hielo para mantener la temperatura debajo de los 70 °C. Cuando la temperatura de la solución de la reacción comenzó a declinar, no se agregó amoníaco adicional. Cuando la temperatura de la

solución de la reacción alcanzó 44 °C, el baño de hielo se quitó. Cuando la temperatura de la solución de la reacción alcanzó 32° C, la mezcla de la reacción fue diluida con 200 mL de agua y se filtró. El producto  
5 filtrado se lavó con agua, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (14,4 g, 79% de rendimiento) que se usó sin posterior purificación. La cromatografía por flash en gel de sílice de rindió una muestra analíticamente pura del  
10 compuesto del título:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7 (br s, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

**15. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico**



15

Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico (2,25 g, 12 mmol, 4-cloro-2-flúor-3-metoxifenilborónico (3,27 g, 16 mmol), y bicloruro de bis(trifenilofosfino)paladio(II) (842 mg,  
20 1,2 mmol) se combinó en 12 mL de 1,2-dimetoxietano y 12 mL de agua. La mezcla de la reacción fue calentada a 80 °C durante 2 horas y la mezcla de la reacción enfriada se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, y se concentró bajo

vació. El producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice para rendir el compuesto del título (2,0 g, 53,5% de rendimiento): mp 188-190 °C:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,25 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del Ejemplo 15 incluyen:

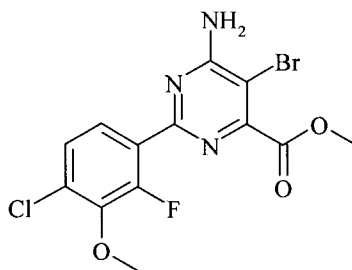
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúorfenil)pirimidina-4-carboxílico: mp 192-194° C.

10 Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)pirimidina-4-carboxílico: mp decompuesto de más arriba 195° C.

Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico: mp 210-213° C.

15 Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico: mp 218-220° C.

**16. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico**



20

Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico (778 mg, 2,5 mmol) y N-bromosuccinimida (489 mg, 2,75 mmol) en cloroformo (10 mL) y se calentó a reflujo durante 12

horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se concentró y el producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice para rendir el compuesto del título (752 mg, 77% de rendimiento): mp 173-175 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,73 (br s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del Ejemplo 16 incluyen:

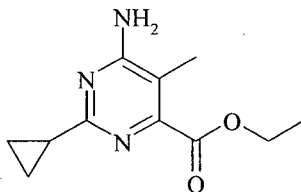
Metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúorfenil)pirimidina-4-carboxílico: mp 186-188° C.

Metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-clorofenil)pirimidina-4-carboxílico: mp: descompuesto más arriba 154° C.

Metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico: mp 146-151° C.

Metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico: mp 197-200° C.

**17. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-metilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 1)**

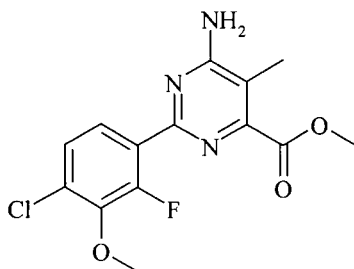


Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-ciclopropilpirimidina-4-carboxílico (300 mg, 1,05 mmol; ver WO 2005/063721 A1 para la preparación), tetrametilestaño (937 mg, 5,24 mmol), y dicloruro de

bis(trifenilofosfino)paladio(II) (74 mg, 0,105 mmol) en 5 mL de 1,2-dicloroetano y se calentó en un reactor de microondas CEM 150° C durante 20 minutos. La mezcla resultante de la reacción se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo / hexano) seguido por una purificación por cromatografía de fase reversa para rendir el compuesto del título (116 mg, 50% de rendimiento): mp 130-132° C:

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,85 (br s, 2H), 4,27 (q, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (d, 4H).

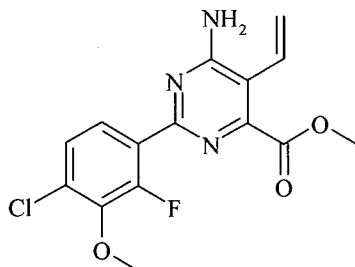
Otro compuesto preparado por el método del Ejemplo 17 es:



15 Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-metilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 2): mp 168-170 °C:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,21 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

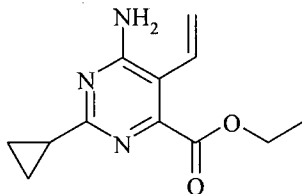
20 **18. Preparación de metal ester del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 3)**



Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (1,5 g, 3,84 mmol), tributil(vinil)estaño  
 5 (2,436 g, 7,68 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0,270 g, 0,384 mmol) se combinaron en 1,2-dicloroetano (4 mL) y se calentó a 130 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas CEM. La mezcla de la reacción enfriada se concentró en gel de  
 10 sílice y se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para rendir el compuesto del título (1,06 g, 82% de rendimiento): mp 145-147 °C:

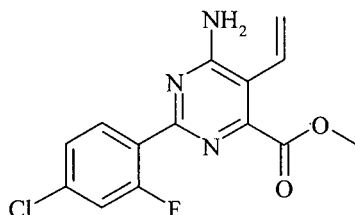
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,43 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,95 (s, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del Ejemplo 18 incluyen:



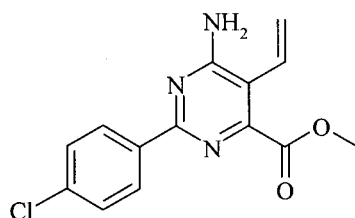
20 Metil éster del ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 4): mp 155-157 °C:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,69 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 5,52 (dd, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,39 (t, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,96 (m, 1H).



5 Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 5): mp 137-139 °C:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).

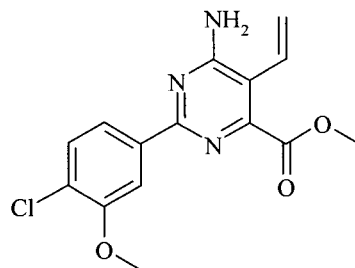


10

Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 6): mp 164-167 °C:

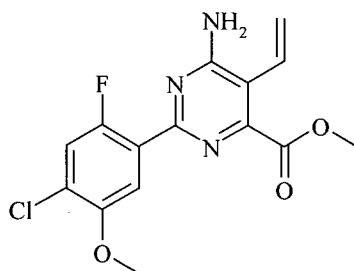
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,3 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (m, 1H),

15 5,6 (m, 2H), 5,37 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H).



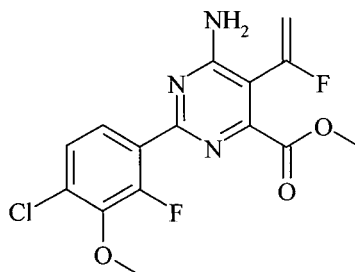
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 7): mp 144-148 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (m, 2H), 7,40 (d,

1H), 6,78 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 5,39 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).



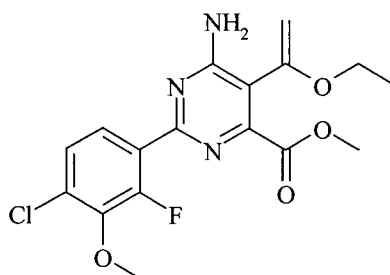
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-5-  
5 metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto  
8): mp 161-164 °C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,52 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).



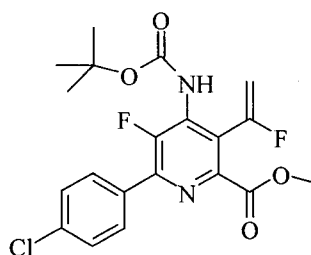
10 Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-  
metoxifenil)-5-(1-flúorvinil) pirimidina-4-carboxílico  
(se utiliza tributil-(1-flúorvinil)estano preparado de  
acuerdo con los procedimientos encontrados en Bull. Chem.  
Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502) (Compuesto 9):

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,52 (br s, 2H), 5,23 (dd, 1H), 4,9 (dd, 1H), 3,99 (d, 3H), 3,95 (s, 3H).



Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-etoxivinil)pirimidina-4-carboxílico ácido metil éster (Compuesto 10):

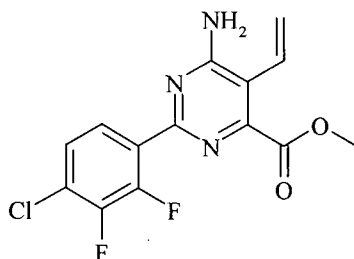
5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,92 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).



Metil éster del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-6-(4-clorofenil)-5-flúor-3-(1-flúorvinil)-piridina-2-carboxílico (utilizó tributil-(1-flúorvinil)-estano preparado de acuerdo con los procedimientos encontrados en Bull, Chem, Soc, Jpn, 2002, 75(11), 2497-2502):

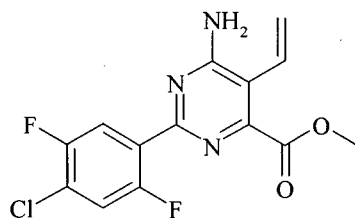
15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,35 (br s, 1H), 5,25 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H). Este compuesto es el material de inicio para el compuesto 30 en el Ejemplo 29.

20 **19. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,3-difluorfenil)-5-vinilo-pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 11)**

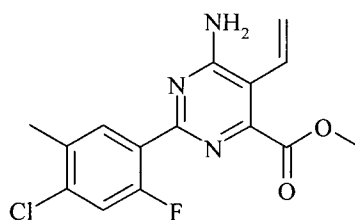


Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (0,6 g, 2,81 mmol), 2-(4-cloro-2,3-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-  
5 [1,3,2]dioxaborolano (1,0 g, 3,65 mmol), bicloruro de bis(trifenilofosfino)-paladio(II) (197 mg, 0,28 mmol), y fluoruro de cesio (0,85 g, 5,6 mmol) en 10 mL de 1,2-dimetoxietano (DME) y 10 mL de agua. La mezcla de la reacción fue calentada en un reactor de microondas CEM a  
10 100 ° C durante 15 minutos (otras temperaturas/pares de tiempo se usaron en los ejemplos subsiguientes fueron 110° C durante 15 min; 150 °C durante 5 min). La mezcla de la reacción enfriada fue diluida con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto se  
15 purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para rendir el compuesto del título (0,336 g, 36,7% de rendimiento) como un yellow solid (mp 130-132 °C);  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H),  
20 5,62-5,7 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del Ejemplo 19 incluyen

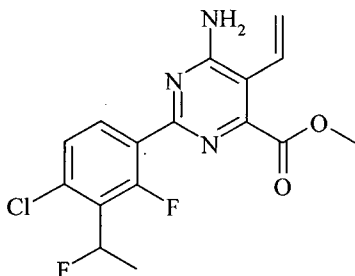


Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto  
 5 12):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H).



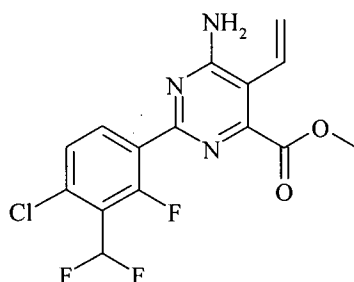
10 Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-5-metilfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto  
 13):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,6-5,71 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H),  
 15 2,38 (s, 3H).

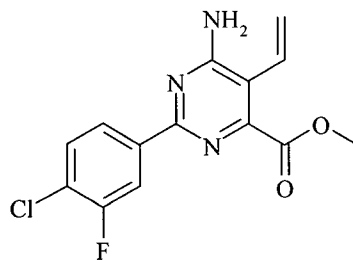


Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-(1-flúoretil)fenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico  
(Compuesto 14): mp 144-147 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H, J=12, 18 Hz), 6,17 (dq, 1H, J=6, 46 Hz), 5,62-5,72 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,79 (ddd, 3H, J=1, 7,23 Hz).

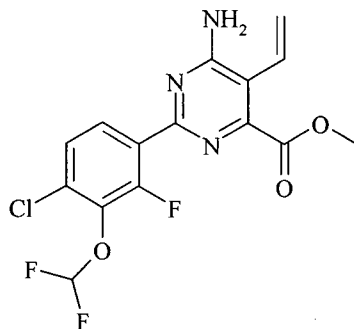


10 Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluormetil-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 15): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (m, 1H), 7,31 (br d, 1H, J=8 Hz), 7,03 (dd, 1H, J=1, 53 Hz), 6,83 (dd, 1H, J=12,5, 18 Hz), 5,63-5,73 (m, 2H), 5,44 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).



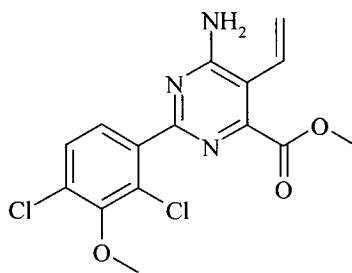
20 Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 16):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19-8,11(m, 2H,) 7,44 (t,  $J = 7,9\text{Hz}$ , s, 1H), 6,79 (dd,  $J = 11, 6\text{Hz}$  1H), 5,68-5,60 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

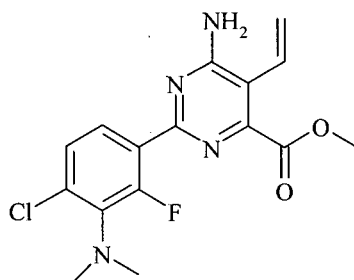


5

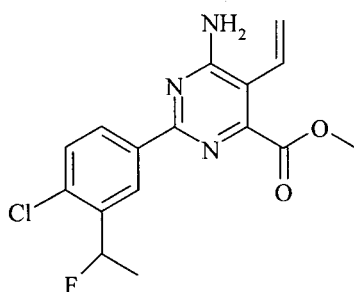
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluórmoxi-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 17):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (t,  $J = 8,6\text{Hz}$ , 1H,) 7,30 (dd,  $J = 6,92, 1,65\text{Hz}$ , 1H), 6,82 (dd,  $J = 11, 6\text{Hz}$ , 1H), 6,63 (t,  $J =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



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

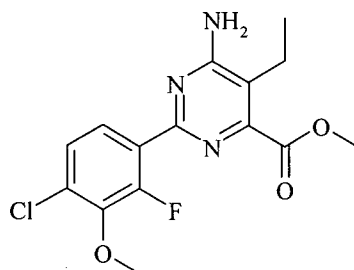


Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-dimetilamino-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 19):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,9 (d, 6H).



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

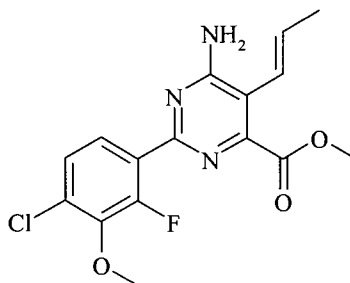
**20. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-etil-pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 21)**



Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilo-pirimidina-4-carboxílico (200 mg, 0,7 mmol) en etanol (10 mL), se agregó hidróxido de paladio (20% en carbono, 50 mg), y la mezcla de la reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador luego se filtró, el filtrado se concentró, y el producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) para rendir el compuesto del título (148mg, 62% de rendimiento): mp 144-146 °C:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,19 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

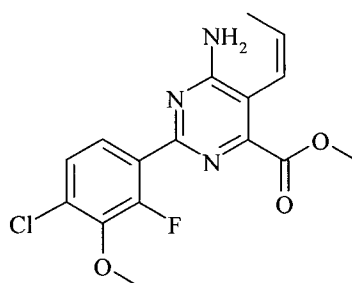
**21. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-((E)-propenil)pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 22)**



Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (400 mg, 1,02 mmol), ácido trans-propenil borónico (2132 mg, 1,54 mmol), bicloruro de bis(trifenilofosfino)paladio(II) (72 mg, 0,1 mmol), y fluoruro de cesio (311 mg, 2,05 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) y agua (2 mL) y se calentó a 100 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas CEM. La mezcla de la reacción enfriada se particionó entre acetato de etilo y agua; y la fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) entonces se purificó otra vez por HPLC de fase reversa para rendir el compuesto del título: mp 133-135 °C:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,35 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,94 (dd, 3H).

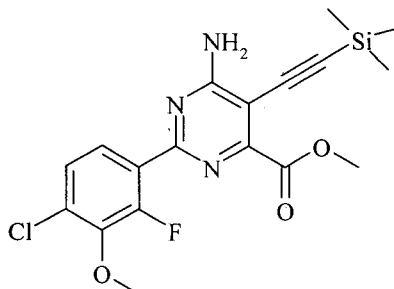
Otro compuesto preparado por el método del Ejemplo 21 es:



Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-((Z)-propenil)pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 23): mp 91-93 °C:

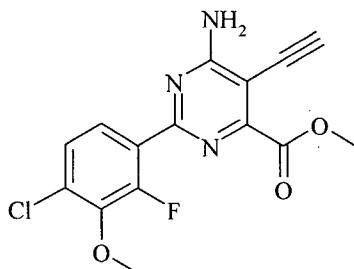
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,32 (br s, 2H), 4,0 (d, 3H), 3,93 (s, 3H).

**22. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico**



Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (1,0 g, 2,56 mmol), trimetil((tributylestanil)etinil)silano (1,98 g, 5,12 mmol), y diclodruo de bis(trifenilofosfino)paladio(II) (0,18 g, 0,256 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó en un reactor de microondas CEM a 110 °C durante 15 min. La mezcla de la reacción enfriada se concentró bajo vacío entonces se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo). Una segunda purificación por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) rindió el compuesto del título (0,829 g, 79% de rendimiento): mp 126-128 °C.

**23. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-etinil-pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 24)**

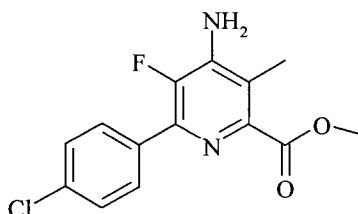


Se disolvió etil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-trimetil-

5 silaniletinilpirimidina-4-carboxílico (1,2 g, 2,94 mmol) en metanol (20 mL) y se agregó carbonato de potasio (0,203 g, 1,471 mmol). Después de 1 hora agitando a un temperatura ambiente, el precipitado que se formó se filtró se lavó con metanol, se disolvió en diclorometano

10 y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró para rendir el compuesto del título (0,410 g, 41,5% de rendimiento): mp 174-176 °C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,7 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,82 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (dd, 3H), 3,85 (s, 1H).

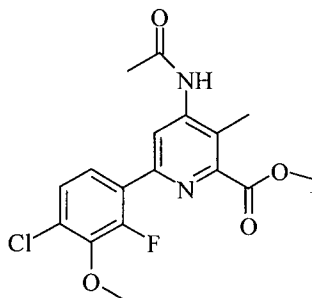
15 **24. Preparación de metil éster del ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-flúor-3-metilpiridina-2-carboxílico (Compuesto 25)**



20 Se combinaron metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-flúorpiridina-2-carboxílico (0,400 g, 1,269 mmol), tetrametilestanano (3,41 g, 19,04

mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0,089 g, 0,127 mmol) y se calentó hasta los 130° C durante 25 minutos en un reactor de microondas CEM. La mezcla de la reacción enfriada se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para rendir el compuesto del título (0,143 g, 38,2 % de rendimiento):  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

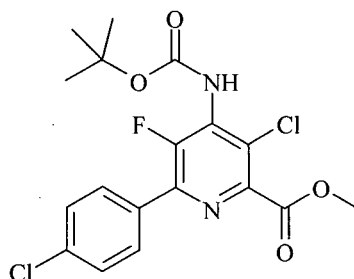
25. Preparación de metil éster del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-metilpiridina-2-carboxílico



5

Se combinaron metil éster del ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico (500 mg, 1,29 mmol), tetrametilestaño ( 924 mg, 5,17 mmol), dicloruro de bis(trifenilofosfino)paladio(II) (91 mg, 0,129 mmol), y tetrabutilamonio trifenilodiflúorsilicato (1,395g, 2,58 mmol) en 2 mL de acetonitrilo y se calentó en un reactor de microondas CEM a 110 °C durante 15 min. La mezcla de la reacción resultante se filtró y se concentró. Este producto intermediario se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para rendir el compuesto del título (419 mg, 88% de rendimiento). mp 182-184 °C.

**26. Preparación de metal éster del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-flúorpiridina-2-carboxílico**



5

Se disolvió metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-flúorpiridina-2-carboxílico (3 g, 9,5 mmol) en diclorometano (50 mL) y se agregó di-tert-butil dicarbonato (4,6 g, 21 mmol) a una temperatura ambiente.

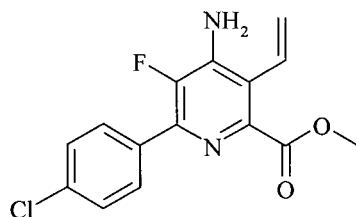
10 Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano). Este intermediario bis protegido (3,2 g, 6,2 mmol) se disolvió en diclorometano (25 mL) y se agregó ácido

15 trifluoracético (1,42 g, 12,4 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada durante 4 horas a una temperatura ambiente, luego se concentró bajo vacío. El producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice para

20 rendir el compuesto del título (2 g, 4,82 mmol, 50,7 % de rendimiento for the two steps) como un sólido blanco:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,48 (br s, 1H), 4,0 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

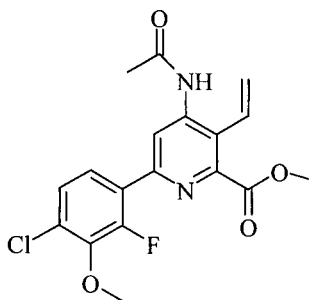
**27. Preparación de metil éster del ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-flúor-3-vinilpiridina-2-carboxílico**

**(Compuesto 26)**

Se combinaron metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-flúorpiridina-2-carboxílico (0,5  
5 g, 1,59 mmol), tributil(vinil)estaño (1,01 g, 3,17 mmol),  
dicloruro de bis(trifenil fosfino)paladio(II) (0,111 g,  
0,159 mmol), y tetrabutylammonio  
trifenildifluórsilicato (1,71 g, 3,17 mmol) en  
acetonitrilo (3 ml) y se calentó hasta los 110 °C durante  
10 15 minutos en un reactor de microondas CEM. La mezcla de  
la reacción enfriada se concentró en gel de sílice y se  
purificó por cromatografía de flash en gel de sílice  
(hexano/acetato de etilo gradient) dos veces para rendir  
el compuesto del título (46 mg, 5% de rendimiento) como  
15 un sólido blancuzco, mp 81-83 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,9 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H),  
5,7 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,72 (br s, 2H), 3,93 (s,  
3H).

28. Preparación de éster del ácido 4-acetilamino-6-  
(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-vinilpiridina-2-  
carboxílico

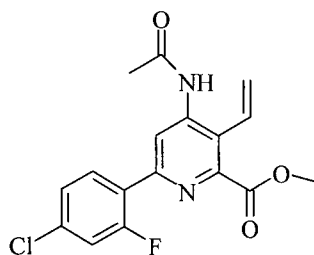


5

Se combinaron éster del ácido 4-acetilamino-3-cloro-  
 6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico  
 (0,5 g, 1,29 mmol), tributil(vinil)estaño (0,821 g, 2,58  
 mmol), bis(trifenilofosfino)paladio(II) dicloruro (0,091  
 10 g, 0,129 mmol), y tetrabutylammonio  
 trifenildiflúorsilicato(1,4 g, 2,58 mmol) en acetonitrilo  
 (3 ml) y se calentó hasta los 110 °C durante 15 minutos  
 en un reactor de microondas CEM. La mezcla de la reacción  
 enfriada se concentró en gel de sílice y se purificó por  
 15 cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de  
 acetato de etilo/hexano) para rendir el compuesto del  
 título (0,293 g, 60% de rendimiento) como un sólido  
 blanco, mp 143-145 °C.

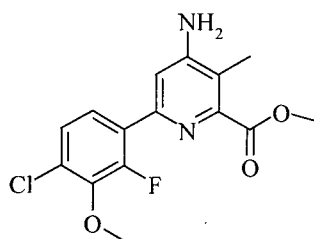
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (m, 1H),  
 20 6,85 (dd, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,61 (br s,  
 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (d, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del  
 Ejemplo 28 incluyen:



Metil éster del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-flúorfenil)-3-vinilopiridina-2-carboxílico.

29. Preparación de metil éster del ácido 4-amino-6-  
 5 (4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-metil-piridina-2-  
carboxílico (Compuesto 27)



Se agregó metil éster del ácido acetilamino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-metilpiridina-2-

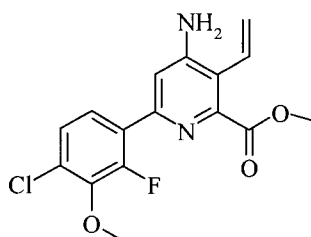
10 carboxílico (369 mg, 1,0 mmol) fue disuelto en metanol (10 mL) y acetil cloruro (1,07 mL, 15 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo y

15 bicarbonato de sodio acuoso; y la fase orgánica se secó y se concentró. La purificación por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo) seguido por una segunda purificación por cromatografía de flash (gradiente de

20 hexano/acetato de etilo) para rendir el compuesto del título (292 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco, mp 122-125 °C.

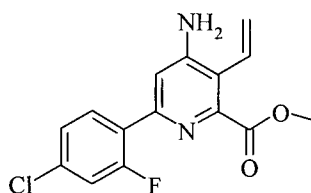
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (d, 3H), 2,31 (s, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del  
5 Ejemplo 29 incluyen:



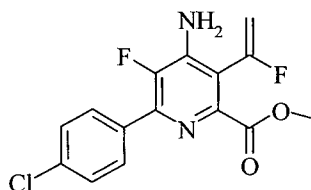
Metil éster del ácido 6-amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-vinilopiridina-2-carboxílico (Compuesto 28): mp 118-121 °C:

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 5,55-5,71 (m, 2H), 4,63 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).



Metil éster del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúorfenil)-3-vinilpiridina-2-carboxílico (Compuesto 29).  
15

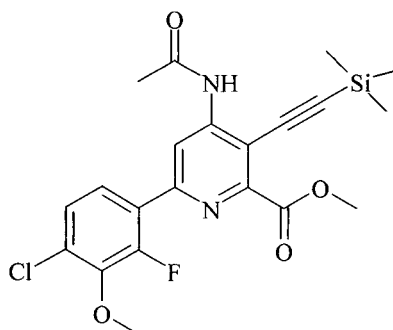
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,0 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 5,6 (m, 2 h), 4,6 (s, 2H), 3,9 (s, 3H).



Metil éster del ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-flúor-3-(1-flúorvinil) piridina-2-carboxílico (Compuesto 30)  
20

30):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,9 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,27 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,87 (br s, 2H).

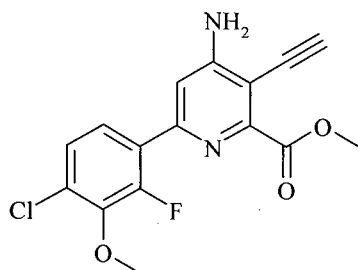
30. Preparación de metil éster del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-trimetilsilaniletinil piridina-2-carboxílico



Se combinó metil éster del ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico (0,8 g, 2,061 mmol),  
 10 trimetil((tributilestanil)etinil)silane (1,596 g, 4,12 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0,145 g, 0,206 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) y se calentó en un reactor de microondas CEM a 130 °C durante 15 min. La mezcla de la reacción enfriada se purificó por  
 15 cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) para rendir el compuesto del título (0,196 g, 21,1 % de rendimiento).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,03 (s, 1H), 8,4 (br s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,99 (d, 3H), 2,29 (s, 20 3H), 0,36 (s, 9H).

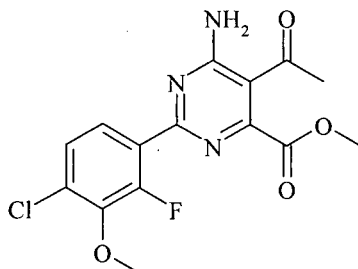
31. Preparación de metil éster del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-etinil-piridina-2-carboxílico (Compuesto 31)



Se suspendió metil éster del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-trimetilsilaniletinilpiridina-2-carboxílico (0,196 g, 0,437 mmol) en metanol (4,36 mL) y acetil cloruro (0,310 mL, 4,37 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se concentró para secar. El residuo fue disuelto en metanol (4.36 mL) y se agregó carbonato de potasio (0,121 g, 0,873 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a una temperatura ambiente durante 2 horas, se acidificó con 2N HCl, y se concentró pero no para secar. El residuo se particionó entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio; y la fase orgánica se secó y se concentró. El producto resultante se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano) para rendir el compuesto del título (0,109 g, 74,6 % de rendimiento) como un yellow solid, mp 167-169 °C:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,08 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (d, 3H), 3,84 (s, 1H).

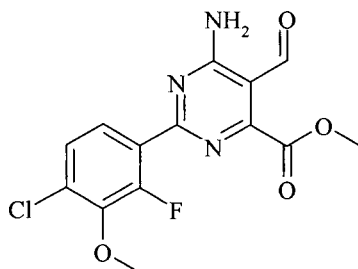
**32. Preparación de metal ester del ácido 5-Acetil-6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-**

**carboxílico (Compuesto 32)**

Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-etoxi-vinil)pirimidina-  
5 4-carboxílico (0,235 g, 0,616 mmol) en THF (5 mL) y 2N HCl (0,616 mL, 1,231 mmol) y se agitó a una temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se concentró, se trituroó con agua, y se filtró. El producto se lavó con metanol y se secó bajo vacío para rendir el  
10 compuesto del título (0,205 g, 94 % de rendimiento):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7 (br s, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

**33. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-formilo-pirimidina-4-**  
15 **carboxílico (Compuesto 33)**

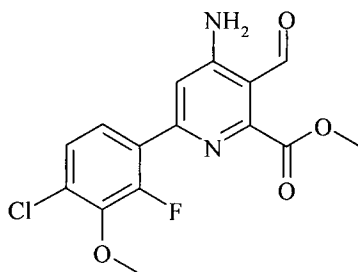


Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilo-pirimidina-4-carboxílico (0,500 g, 1,5 mmol) en THF (3 mL) y agua (3  
20 mL). Se agregó tetróxido de osmio (4 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de la reacción fue agitada durante 2 minutos. Se

agregó periodato de sodio (0,63 g, 3 mmol) luego durante un periodo de 2 minutos. La mezcla de la reacción fue agitada durante 16 horas a una temperatura ambiente, luego se derramó en agua (150 mL) y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtró y se concentró para suministrar el compuesto del título (490 mg, 98% de rendimiento) en suficiente pureza para las reacciones subsiguientes. Se obtuvo una muestra analítica por cromatografía de fase reversa :

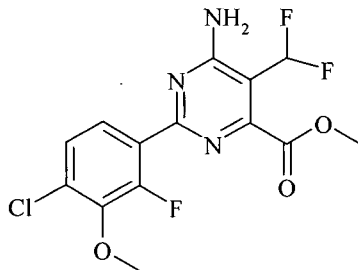
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

Otro compuesto preparado por el método del Ejemplo 33 es:



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

**34. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxi-fenil)-5-difluórmetilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 35)**



5           Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-formilpirimidina-4-carboxílico (0,120, 0,35 mmol) en diclorometano (5 mL) y éter dietílico (3 mL) con un calentado suave. Después de permitir que la solución enfriara a temperatura ambiente,

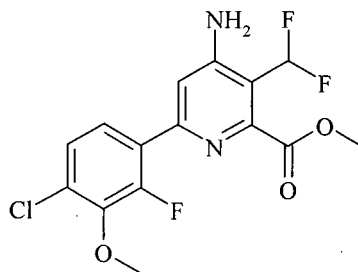
10 se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (0,5 g, 3,5 mmol) y la mezcla de la reacción fue calentada suavemente para obtener una solución clara. La mezcla de la reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se extinguió con metanol y se concentró bajo vacío.

15 El producto se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/ hexano) para rendir el compuesto del título (62 mg, 48% de rendimiento):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,83 (br s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,0 (d, 3H).

20

Otro compuesto preparado por el método del Ejemplo 34 es:



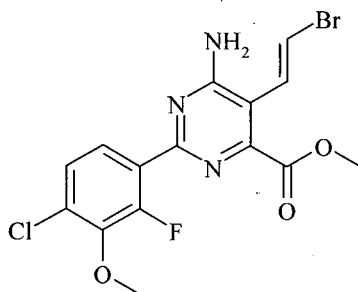
Metil éster del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-difluórmethylpiridina-2-carboxílico

(Compuesto 36):

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (t,  $J=8,2$  Hz, 1H,) 7,40 (t,  $J = 53,4\text{Hz}$ , s, 1H) 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

**35. Preparación de metil éster del ácido 6-Amino-5-((E)-2-bromovinil)-2-(4-cloro-2-flúor-3-**

10 **metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 37)**

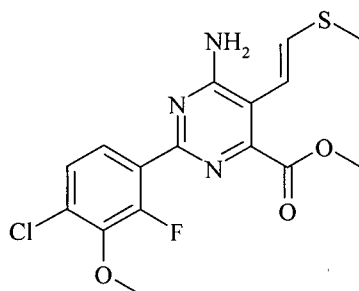


- Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (0,720 g, 2,13 mmol) en cloroforma (20 mL) y se agregó bromo (0,511 g, 3,2 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a una temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró bajo vacío. El producto fue disuelto en diclorometano (20 mL), se trató con trietilamina (0,430 g, 4,26 mmol), se agitó a una temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se concentró bajo vacío. El producto se purificó por
- 15
- 20

cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 56% de rendimiento durante dos pasos) como un sólido blanco, mp 171-173 °C:

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,37 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

36. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-((E)-2-metilsulfanilvinil) pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 38)

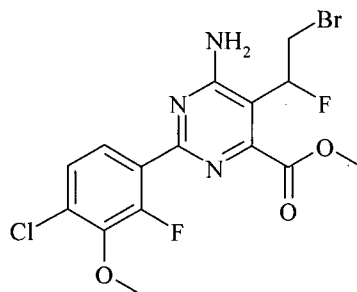


Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-5-((E)-2-bromovinil)-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxi-fenil)pirimidina-4-carboxílico (0,915 g, 2,196 mmol) en DMSO (10 mL) y se  
15 agregó tiometóxido de sodio 0,69 g, 2.416 mmol). Después de 30 minutos a una temperatura ambiente, la mezcla de la reacción fue diluida con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue diluida con éter de petróleo  
20 para disminuir la solubilidad del DMSO residual, se lavó con agua tres veces, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de flash (gradiente de hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0.510 g, 60.5 % de rendimiento)

como un sólido amarillo:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,34 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

5      **37. Preparación de metil éster del ácido 6-Amino-5-(2-bromo-1-flúoretil)-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico**

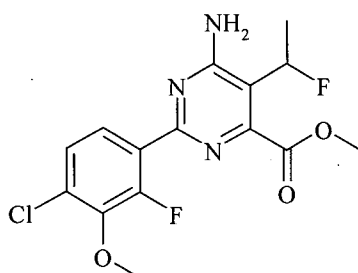


Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-  
 10 cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilo-pirimidina-4-  
 carboxílico (0,611 g, 1,809 mmol) y N-bromosuccinimida  
 (0,386 g, 2,171 mmol) en diclorometano (10 ml) y la  
 mezcla de la reacción se enfrió a 0 °C. Luego se agregó  
 trihidrofluoruro de trietilamina (0,884 mL, 5,43 mmol)  
 15 mediante goteo y la mezcla de la reacción se permitió que  
 calentara a una temperatura ambiente y se agitó durante  
 toda la noche. Se agregó agua y diclorometano adicional.  
 Se agregó bicarbonato de sodio (0,760 g, 9,05 mmol) en  
 varias porciones hasta que no se observó más evolución de  
 20 gas. La fase orgánica se secó y se concentró bajo vacío.  
 El producto se purificó por cromatografía de flash en gel  
 de sílice dos veces (primero con gradiente de  
 diclorometano/acetato de etilo seguido por gradiente de  
 hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto

del título (352 mg, 0,806 mmol, 44,6 % de rendimiento) como un sólido blanco, mp 144-146°C:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,32 (ddd, 1H), 5,77 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,0 (d, 3H), 3,77-3,94 (m, 2H).

**38. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-flúoretil)pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 39)**

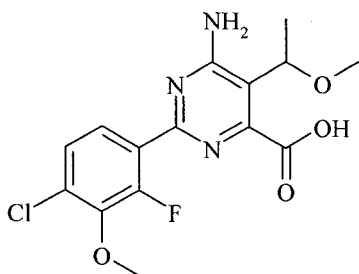


Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-5-(2-bromo-1-flúoretil)-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico (324 mg, 0.742 mmol), hidruro de tri-n-butilestaño (0,396 mL, 1,484 mmol), y 2,2'-azobisisobutironitrilo (3,05 mg, 0,019 mmol) were en 1,2-dimetoxietano (2,5 mL) y se calentó a 100 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas CEM. La mezcla de la reacción enfriada se concentró bajo vacío, luego se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo). Una segunda purificación por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) rindió el compuesto del título (162 mg, 61,0 % de rendimiento) como un sólido blanco, mp 150-152°C:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,26 (dq, 1H),

5,73 (br s, 2H), 4,00 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,80 (dd, 3H).

**39. Preparación del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-metoxietil)pirimidina-4-**

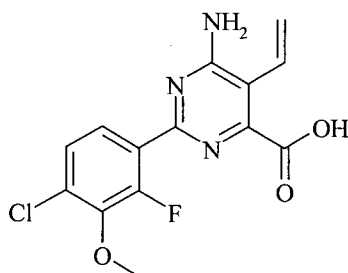
**5 carboxílico (Compuesto 40)**



Se disolvió/suspendió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-flúoretíl)pirimidina-4-carboxílico (0,100 g, 0,280 mmol) en metanol (10 mL) y se agregó 2N hidróxido de sodio (0,561 mL, 1,121 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente, se acidificó con 2N HCl, y se concentró. El precipitado que se formó se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,085 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco, mp 165-167 °C:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,60 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 4,55 (q, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (dd, 3H).

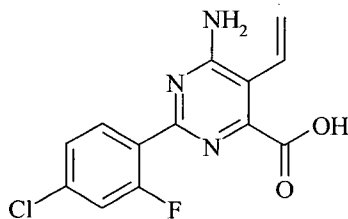
**20 40. Preparación de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico**  
(Compuesto 41)



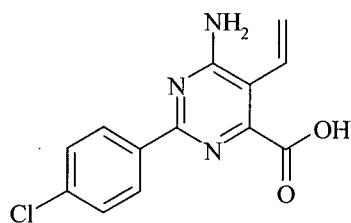
Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol) en metanol (15 mL) y se  
5 agregó 2N hidróxido de sodio (1 mL, 2 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a una temperatura ambiente durante 2 horas, se acidificó con un suave exceso de 2N HCl, y se concentró. Los cristales que se formaron se  
10 filtraron, se lavó con agua, se lavó con éter dietílico, y se secó bajo vacío para rendir el compuesto del título (136 mg, 71% de rendimiento): mp 167-168 °C:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del  
15 ejemplo 40 incluyen:

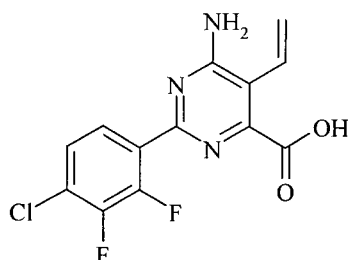


Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina -4-carboxílico (Compuesto 42): mp 167-169 °C:  
 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,91 (m, 1H), 7,51 (m,  
20 1H), 7,40 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,58 (m, 2H).



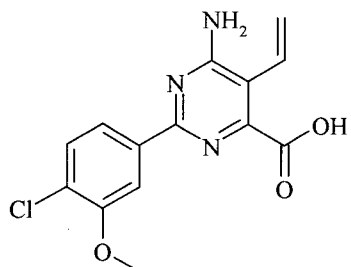
Ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 43):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,6 (bs, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,19 (bs, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,54 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H).



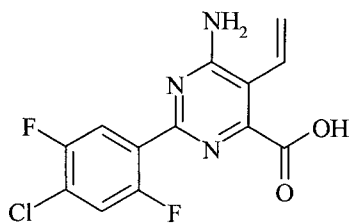
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,3-difluorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 44): mp 170-172 °C:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,76 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,52-5,61 (m, 2H).



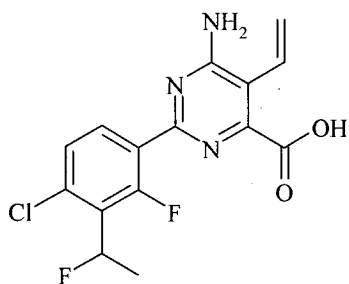
Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 45):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H), 5,48-5,61 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).



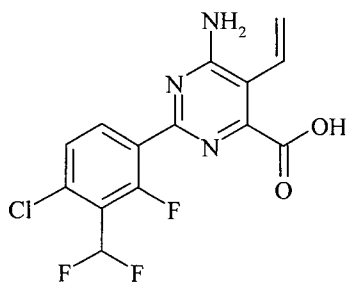
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorfenil)-5-vinilpiridina-4-carboxílico (Compuesto 46):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  más  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,79 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H),  
5 6,82 (dd, 1H), 6,02 (br s, 2H), 5,55 - 5,57 (m, 2H).



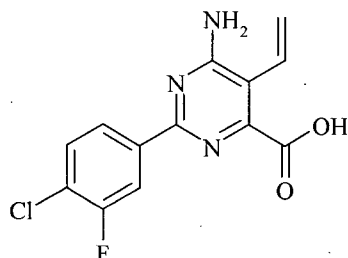
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-(1-flúoretil)fenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 47): mp 150-153 °C.

10  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,86 (br t, 1H,  $J=8$  Hz), 7,46 (br d, 1H,  $J=8$  Hz), 7,27 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H,  $J=12$ , 18 Hz), 6,16 (dq, 1H,  $J=6$ , 46 Hz), 5,49-5,65 (m, 2H), 1,73 (dd, 3H,  $J=7$ , 23 Hz).



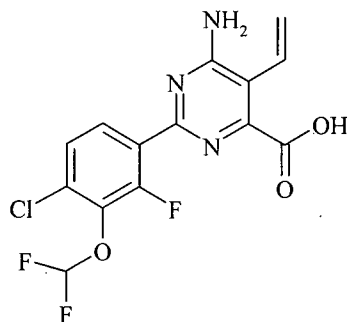
15 Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-3-difluormetil-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 48):

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



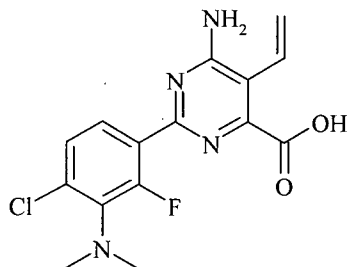
5            Ácido        6-Amino-2-(4-cloro-3-flúorfenil)-5-vinilpirimidina -4-carboxílico (Compuesto 49):

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (m, 2H,) 7,55 (m, 1H), 6,76 (dd,  $J = 11, 6\text{Hz}$ , 1H), 5,64-5,58 (m, 2H).



10            Ácido        6-Amino-2-(4-cloro-3-difluórmoxi-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 50):

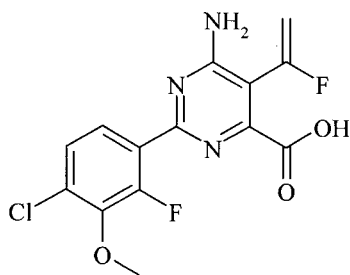
$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,61 (s, 1H,) 7,85 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7,53 (dd,  $J = 7, 1,7\text{Hz}$ , 1H), 7,29 (bs, 2H), 7,23 (t,  $J = 7,2\text{Hz}$ , 1H), 6,62 (dd,  $J = 11, 6\text{Hz}$ , 1H), 5,61-5,49 (m, 2H).



15

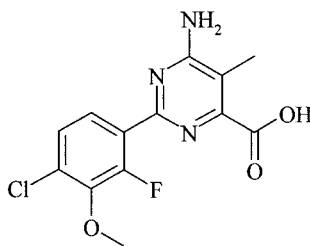
Ácido        6-amino-2-(4-cloro-3-dimetilamino-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 51):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  más gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,55 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,51-5,62 (m, 2H), 2,81 (d, 6H).



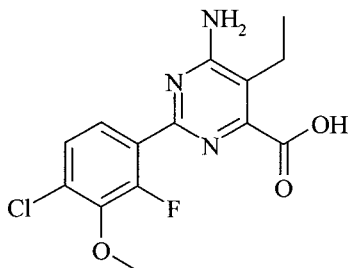
Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-flúorvinil)pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 52):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,62 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,23 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).



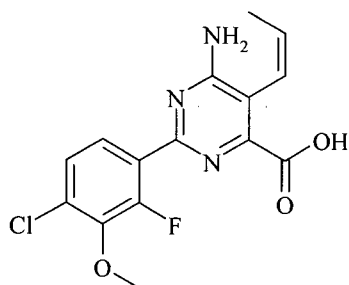
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-metil pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 53): mp 201-203 °C:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).



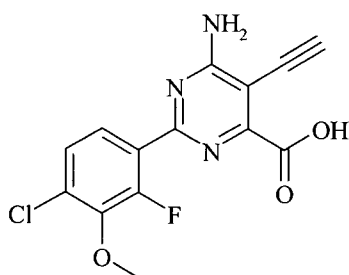
Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-etilpi rimidina-4-carboxílico (Compuesto 54):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,59 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,18 (br s, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 1,08 (t, 3H).



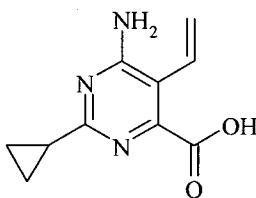
Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-((Z)-propenil)pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 55):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,94 (m, 1H), 1,52 (dd, 3H).



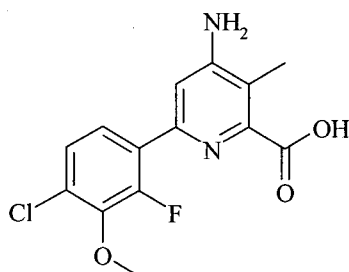
Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-etinil pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 56):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).



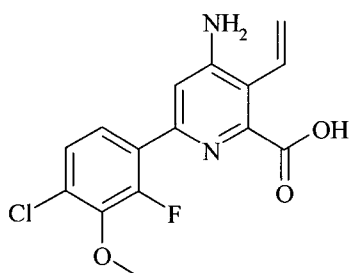
Ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 57): mp 187-189 °C:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7 (br s, 2H), 7,1 (dd, 1H), 5,92-6,07 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,47 (m, 4H).



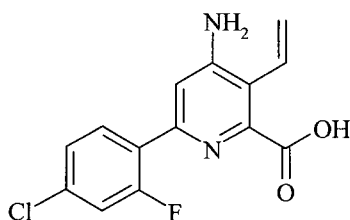
Ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-metil piridina-2-carboxílico (Compuesto 58):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  y gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).



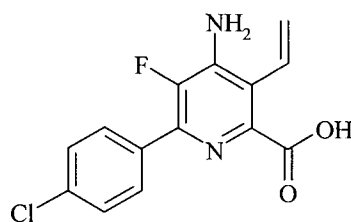
Ácido 4-Amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-vinil piridina-2-carboxílico (Compuesto 59):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,62 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (br s, 2H), 5,45-5,57 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).



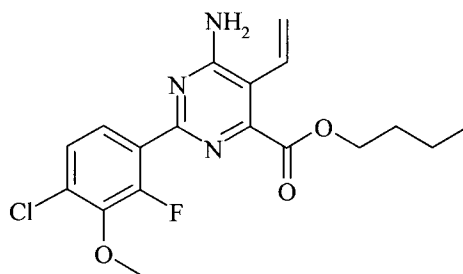
Ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúorfenil)-3-vinil piridina-2-carboxílico (Compuesto 60), mp 209-211 °C.

$^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H).



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

**41. Preparación butil éster del ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxi-fenil)-5-vinilo-pirimidina-4-carboxílico** (Compuesto 62)

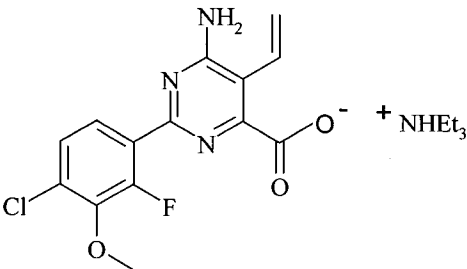


10 Se combinaron el ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (0,150 g, 0,46 mmol), iodobutano (0,111 g, 0,60 mmol), y carbonato de litio (0,044 g, 0,6 mmol) en DMF (1,5 mL) y se calentó a 60 °C durante toda la noche. Se enfrió la mezcla de la  
15 reacción, se concentró y fue particionada entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente acetato de etilo/hexano) para dar el rendimiento del compuesto del título (0,092 g,  
20 52,3 % de rendimiento):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 5,62-5,67 (m, 2H), 5,35 (br s, 2H), 4,34 (t, 3H),

3,99 (dd, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

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



5

Se disolvió el ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilo-pirimidina-4-carboxílico (36 mg) en 10 mL de diclorometano por la adición de 1 mL de trietilamina. El solvente y la trietilamina en exceso se eliminaron bajo vacío para dar un rendimiento del compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

43. Preparación de las Composiciones herbicidas

En las siguientes composiciones ilustrativas, las partes y los porcentajes son por peso.

15

CONCENTRADOS EMULSIFICABLES

Formulación A

|                                                                                                                                                  | Porcentaje por peso |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Compuesto 1                                                                                                                                      | 26,2                |
| Poliglicol 26-3                                                                                                                                  | 5,2                 |
| Emulsionante no iónico-(di-sec-butil)-fenil-poli(oxipropileno)bloque de polímero con oxietileno). El contenido de polioxietileno es de 12 moles. |                     |
| Witconato P12-20 (emulsificador aminónico-sulfonato de dodecilbenceno de calcio-60 por ciento por peso activo)                                   | 5,2                 |
| Aromático 100 (Solvente aromático de gama de xileno)                                                                                             | 63,4                |

**Formulación B**

|                                      | Porcentaje<br>por peso |
|--------------------------------------|------------------------|
| Compuesto 3                          | 3,5                    |
| Sunspray 11 N (aceite de parafina)   | 40,0                   |
| Poliglicol 26-3                      | 19,0                   |
| Ácido oleico                         | 1,0                    |
| Solvente aromático de gama de xileno | 36,5                   |

**Formulación C**

|                                      | Porcentaje<br>por Peso |
|--------------------------------------|------------------------|
| Compuesto 9                          | 13,2                   |
| Stepon C-65                          | 25,7                   |
| Ethomeen T/25                        | 7,7                    |
| Ethomeen T/15                        | 18,0                   |
| Solvente aromático de gama de xileno | 35,4                   |

5

**Formulación D**

|                                 | Porcentaje<br>por peso |
|---------------------------------|------------------------|
| Compuesto 2                     | 30,0                   |
| Agrimer A1-10LC (emulsificador) | 3,0                    |
| N-metil-2-pirrolidona           | 67,0                   |

**Formulación E**

|                                  | Porcentaje<br>por peso |
|----------------------------------|------------------------|
| Compuesto 18                     | 10,0                   |
| Agrimul 70-A (dispersante)       | 2,0                    |
| Amsul DMAP 60 Iengrosante)       | 2,0                    |
| Emulsogen M (emulsificante)      | 8,0                    |
| Attagel 50 (ayuda de suspension) | 2,0                    |
| Aceite de cosecha                | 76,0                   |

Estos concentrados pueden ser diluidos con agua  
10 para dar las emulsiones de concentraciones convenientes  
para controlar las malezas.

**POLVOS HUMECTABLES**

**Formulación F**

|                 | Porcentaje<br>por peso |
|-----------------|------------------------|
| Compuesto 44    | 26,0                   |
| Poliglicol 26-3 | 2,0                    |
| Polifon H       | 4,0                    |

|                                                     |      |
|-----------------------------------------------------|------|
| Zeosil 100 (SiO <sub>2</sub> hidratado Precipitado) | 17,0 |
| Arcilla barden + inertes                            | 51,0 |

**Formulación G**

|                                              | <b>Porcentaje<br/>por peso</b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------|
| Compuesto 58                                 | 62,4                           |
| Polifon H (sal de sodio de lignin sulfonato) | 6,0                            |
| Sellogen HR (sulfonato de naftaleno sódico)  | 4,0                            |
| Zeosil 100                                   | 27,6                           |

**Formulación H**

|                                    | <b>Porcentaje<br/>por peso</b> |
|------------------------------------|--------------------------------|
| Compuesto 59                       | 1,4                            |
| Kunigel VI (portador)              | 30,0                           |
| Stepanol ME Seco (humectador)      | 2,0                            |
| Tosnanon GR 31 A (aglutinante)     | 2,0                            |
| Arcilla Kaolin NK-300 (rellenador) | 64,6                           |

5

El ingrediente activo es aplicado a los correspondientes portadores y entonces éstos son mezclados y molidos para rendir polvos humectables excelentes y energía de suspensión. Diluyendo estos polvos humectables con agua es posible obtener las suspensiones de concentraciones convenientes para controlar las malezas.

10

**GRANULOS DISPERSABLES EN AGUA**

**Formulación I**

|                   | <b>Porcentaje<br/>por peso</b> |
|-------------------|--------------------------------|
| Compuesto 57      | 26,0                           |
| Sellogen HR       | 4,0                            |
| Polifon H         | 5,0                            |
| Zeosil 100        | 17,0                           |
| Arcilla Kaolinita | 48,0                           |

15

El ingrediente activo es añadido al sílice

hidratado, que se mezcla luego con otros ingredientes y se muele a polvo. El polvo es aglomerado con agua y cribado para proporcionar gránulos en la gama de malla de -10 a + 60. Dispersando estos gránulos en el agua, es posible obtener las suspensiones de concentraciones convenientes para controlar las malezas.

**GRANULOS**

**Formulación J**

|               | Porcentaje<br>por peso |
|---------------|------------------------|
| Compuesto 50  | 5,0                    |
| Celetom MP-88 | 95,0                   |

El ingrediente activo es aplicado en un solvente polar como N-metilpirolidinona, ciclohexanona, gamma-butirolactona, al portador de Celetom 88 o a otros portadores convenientes. Para controlar las malezas los gránulos resultantes pueden ser aplicados a mano, por aplicador de gránulos, por aeroplano, etc.

**Formulación K**

|                   | Porcentaje<br>por peso |
|-------------------|------------------------|
| Compuesto 41      | 1,0                    |
| Polifon H         | 8,0                    |
| Nekal BA 77       | 2,0                    |
| Estearato de Zinc | 2,0                    |
| Arcilla Barden    | 87,0                   |

Todos los materiales son mezclados y molidos a un polvo cuando se agrega agua y la mezcla de arcilla se agita hasta que se forme una pasta. La mezcla es extruida por una matriz para proporcionar gránulos del tamaño apropiado.

**LIQUIDOS SOLUBLES EN AGUA**

**Formulación L**

|                                    | <b>Porcentaje<br/>por peso</b> |
|------------------------------------|--------------------------------|
| Compuesto 62                       | 3,67                           |
| Amortiguador pH de monoetanolamina | 0,5                            |
| Agua                               | 95,83                          |

El ingrediente activo es disuelto en una cantidad apropiada de agua y la monoetanolamina adicional se  
5 agrega como un amortiguador. Un surfactante hidrosoluble puede ser agregado. Otras ayudas pueden ser integradas para mejorar las propiedades físicas, químicas y/o las propiedades de la formulación.

**44. Evaluación de la Actividad Herbicida General de**  
10 **Post-brote**

Las semillas o los carozos de la especie deseada de planta de prueba fueron plantadas en la mezcla para plantar Sun Gro MetroMix® 306, que tiene típicamente un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica del 30  
15 por ciento, en macetas plásticas con una área de superficie de 103 centímetros cuadrados. Cuando se hizo necesario asegurar una germinación buena y plantas sanas, un tratamiento de fungicida y/o otra sustancia química o el tratamiento físico fueron aplicados. Las plantas  
20 crecieron durante 7-21 días en un invernadero con un foto-período aproximado de 15 horas que se mantuvo a 23-29° C durante el día y 22-28° C durante toda la noche. Los alimentos nutritivos y el agua se añadieron en una base regular y un encendido suplementario se suministró  
25 como fuera necesario con lámparas de haluro de metal de

1000 Vatios. Las plantas fueron empleadas para pruebas cuando alcanzaron la primera o segunda etapa de hoja verdadera.

Una cantidad pesada, determinada por la tasa más alta a ser probada, de cada compuesto de prueba fue colocada en un frasco de vidrio de 25 mL y fue disuelta en 4 ML de una mezcla de 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y dimetil sulfóxido (DMSO) para obtener soluciones de stock concentradas. Si el compuesto de la prueba no se disolvió fácilmente, la mezcla fue calentada y/o sonificada. Las soluciones de stock concentradas obtenidas fueron diluidas con 20 ML de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol de isopropilo, DMSO, concentrado de aceite de cosecha de Atplus 411F, y surfactante Tritón® X-155 en una proporción 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener las soluciones de pulverización que contienen tasas más altas de aplicación. Las tasas adicionales de aplicación fueron obtenidas por la dilución de serie de 12 ML de la solución de tasa alta en una solución que contiene 2 ML de 97:3 v/v (volumen/volumen) mezcla de acetona y DMSO y de 10 ML de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol de isopropil, DMSO, concentrado de aceite de cosecha de Atplus 411F, y surfactante Tritón X-155 en una proporción 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de tasa alta. Los requisitos compuestos se basan sobre un volumen de aplicación de 12 mL a razón de 187 L/ha. Los compuestos formulados fueron aplicados al

material de la planta con un atomizador de rastro de Mandel equipado con bocas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados en una altura de pulverización de 18  
5 pulgadas (43 cm) encima de la altura media de la copa de la planta. Las plantas de control fueron pulverizadas de la misma manera con el blanco de solvente.

Las plantas tratadas y las plantas de control fueron colocadas en un invernadero como se describió  
10 anteriormente de y se regaron por la sub-irrigación para prevenir el deslavado de los compuestos de prueba. Después de 14 días, la condición de las plantas de prueba comparada con aquella de las plantas no tratadas se determinó visualmente y se midió en una escala de 0 al  
15 100 por ciento donde 0 corresponde a ningún daño y 100 corresponde a eliminación completa.

Algunos de los compuestos probados, las tasas de aplicación empleadas, las especies de planta probados y los resultados se suministran en la Tabla 1.

20      **Tabla 1. Control de las malezas Post-brote**

| Compuesto | Tasa    | CHEAL | ABUTH | EPHHL |
|-----------|---------|-------|-------|-------|
|           | g ai/ha |       |       |       |
| 1         | 280     | 80    | 15    | 100   |
| 2         | 280     | 100   | 95    | 100   |
| 3         | 70      | 100   | 100   | 100   |
| 4         | 140     | 100   | 100   | 100   |
| 5         | 140     | 100   | 100   | 100   |
| 6         | 280     | 90    | 100   | 70    |
| 7         | 280     | 95    | 60    | 70    |
| 8         | 280     | 100   | 100   | 50    |
| 9         | 140     | 95    | 90    | 100   |
| 10        | 280     | 40    | 50    | 75    |
| 11        | 70      | 100   | 100   | 100   |
| 12        | 140     | 100   | 100   | 50    |
| 13        | 280     | 100   | 90    | 60    |

|    |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|
| 14 | 70  | 100 | 100 | 100 |
| 15 | 140 | 100 | 100 | 100 |
| 16 | 140 | 95  | 100 | 80  |
| 17 | 280 | 100 | 100 | 100 |
| 18 | 140 | 100 | 100 | 40  |
| 19 | 280 | 100 | 100 | 100 |
| 20 | 280 | 100 | 85  | 100 |
| 21 | 140 | 100 | 85  | 100 |
| 22 | 70  | 95  | 85  | 100 |
| 23 | 70  | 95  | 85  | 100 |
| 24 | 140 | 85  | 80  | 85  |
| 25 | 280 | 100 | 70  | 100 |
| 26 | 140 | 100 | 100 | 90  |
| 27 | 280 | 30  | 80  | 100 |
| 28 | 280 | 75  | 85  | 90  |
| 29 | 280 | 85  | 85  | 75  |
| 30 | 140 | 100 | 100 | 90  |
| 31 | 140 | 95  | 95  | 100 |
| 32 | 280 | 70  | 70  | 100 |
| 33 | 229 | 50  | 80  | 100 |
| 34 | 280 | 90  | 100 | 95  |
| 35 | 280 | 85  | 75  | 90  |
| 36 | 280 | 95  | 100 | 95  |
| 37 | 280 | 90  | 80  | 90  |
| 38 | 280 | 100 | 90  | 100 |
| 39 | 140 | 60  | 80  | 85  |
| 40 | 280 | 100 | 85  | 100 |
| 41 | 70  | 100 | 100 | 100 |
| 43 | 280 | 100 | 90  | 100 |
| 44 | 70  | 100 | 100 | 100 |
| 45 | 280 | 95  | 0   | 60  |
| 46 | 140 | 100 | 90  | 95  |
| 47 | 70  | 100 | 90  | 100 |
| 49 | 140 | 100 | 65  | 100 |
| 50 | 280 | 100 | 95  | 100 |
| 51 | 140 | 100 | 100 | 90  |
| 52 | 140 | 95  | 95  | 100 |
| 53 | 140 | 100 | 90  | 100 |
| 54 | 280 | 100 | 90  | 100 |
| 55 | 70  | 100 | 100 | 100 |
| 56 | 140 | 95  | 80  | 90  |
| 57 | 140 | 100 | 90  | 100 |
| 58 | 280 | 50  | 90  | 90  |
| 59 | 140 | 100 | 100 | 100 |
| 60 | 140 | 100 | 70  | 80  |
| 61 | 140 | 100 | 100 | 95  |
| 62 | 140 | 100 | 100 | 100 |
| 63 | 70  | 100 | 95  | 100 |

ABUTH - Yute de china (*Abutilon theophrasti*)

ECHCG - Pasto del billón de dólares (*Echinochloa crus galli*)

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

EPHHL = flor pascual (*Euforbia heterophylla*)

ORYSA = arroz (*Oryza sativa*)

NT = no testeada

5        **45. Evaluación de la Actividad Herbicida Pre-brote**

**General**

         Las semillas de la especie de planta deseada de  
prueba fueron plantadas en una matriz de tierra preparada  
mezclando una tierra de marga (cieno 43 por ciento,  
10    arcilla 19 por ciento, y arena del 38 por ciento, con un  
pH de 8,1 y un contenido de materia orgánica del 1,5 por  
ciento) y arena en un proporción 70 a 30. La matriz de la  
tierra fue contenida en macetas plásticas con un área de  
127 centímetros cuadrados. Cuando fue necesario asegurar  
15    la buena germinación y plantas sanas, se aplicó un  
tratamiento de fungicida y/o otra sustancia química o el  
tratamiento físico.

         Una cantidad pesada, determinada por la tasa más  
alta ser probada de cada compuesto de prueba fue colocada  
20    en un frasco de vidrio de 25 ML y fue disuelto en 6 ML de  
una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y DMSO  
para obtener las soluciones de stock concentradas. Si el  
compuesto de la prueba no se disolvió fácilmente, la  
mezcla fue calentada y/o sonificada. Las soluciones de  
25    stock obtenidas fueron diluidas con 18 ML de una solución  
al 0,1% de v/v acuosa de surfactante Tweeb® 20 para  
obtener las soluciones de pulverización que contienen la  
tasa más alta de aplicación. Las tasas adicionales de

aplicación fueron obtenidas por la dilución serial de 12 mL de la solución de tasa alta en una solución que contiene 3 mL de la mezcla de 97:3 v/v de acetona y DMSO y de 9 mL de 0,1% de solución v/v acuosa de surfactante Tween® 20 para obtener 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de tasas altas. Los requisitos de los compuestos se basan sobre un volumen de aplicación de 12 mL a razón de 187 L/ha. Los compuestos formulados fueron aplicados al material de la planta con un atomizador de rastreo Mandel de cabezal equipado con bocas 8002E calibradas para entregar 187 L/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados en una altura de pulverización de 18 pulgadas (43 cm) encima de la superficie de tierra. Las plantas de control fueron rociadas en la misma manera con el blanco de solvente.

Las macetas tratadas y las macetas de control fueron colocadas en un invernadero mantenido con un foto-período aproximado de 15 horas y temperaturas de 23-29° C durante el día y 22-28° C durante la noche. Los alimentos nutritivos y el agua fueron añadidos en una base regular y las luces suplementarias fueron proporcionadas con lámparas de 1000 Vatios de haluro de metal tal como fuera necesario. Se agregó agua por irrigación superior. Después de 20-22 días, la condición de las plantas de prueba que germinaran y crecieron para como compararlos con aquellas plantas sin tratamiento que surgieron y crecieron fue determinado visualmente y se les dió un puntaje de escala de 0 al 100 por ciento donde 0

corresponde a ningún daño y 100 corresponde a eliminación completa o no brote.

Algunos de los compuestos probados, las tasas de aplicación, la especie de planta probada, y los resultados se dan en la Tabla 2.

Tabla 2. Control de las malezas Pre-brote

| Compuesto | Tasa    | CHEAL | ABUTH | EPHHL |
|-----------|---------|-------|-------|-------|
|           | g ai/ha |       |       |       |
| 1         | 140     | 100   | 80    | 100   |
| 2         | 140     | 80    | 40    | 95    |
| 3         | 140     | 100   | 80    | 100   |
| 4         | 280     | 100   | 90    | 100   |
| 5         | 140     | 95    | 100   | 90    |
| 11        | 70      | 100   | 100   | 100   |
| 14        | 140     | 100   | 100   | 100   |
| 21        | 140     | 40    | 60    | 80    |
| 28        | 140     | 95    | 95    | 100   |
| 42        | 140     | 100   | 100   | 100   |
| 43        | 140     | 100   | 100   | 100   |
| 45        | 140     | 60    | 0     | 0     |
| 53        | 140     | 100   | 100   | 100   |
| 55        | 140     | 100   | 100   | 100   |
| 59        | 140     | 100   | 100   | 100   |

ND - No determinado

ABUTH - Yute de china (*Abutilon theophrasti*)

10 POLCO - Trigo salvaje (*Polygonum convolvulus*)

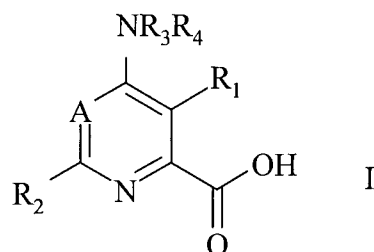
CIRAR - Cardo de Canadá (*Cirsium arvense*)

ECHCG - Pasto del billón de dólares (*Echinochloa crus galli*)

ORYSA = arroz (*Oryza sativa*)

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula I

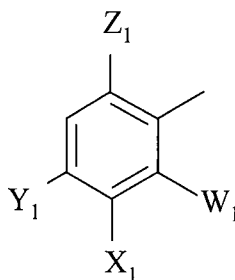


donde

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

      R<sub>1</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquitioalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> tialquilalquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinil o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquinilo, formilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarbonilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilcarbonilo;

      R<sub>2</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo



donde

15        W<sub>1</sub> representa H o halógeno;

      X<sub>1</sub> representa H, halógeno, nitro, ciano, formilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquiniltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

haloalquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxialquilo,  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 haloalquilsulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halo-alquilsulfonilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>  
 trialquilsililo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>  
 5 haloalquinioloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> halo  
 alquiniltio, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>,  
 -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> o -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> representa H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>  
 10 alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, o, cuando X<sub>1</sub> y Y<sub>1</sub> son  
 tomadas juntas, representan -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-, o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-  
 donde n = 1 o 2; y

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

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> independientemente representa H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 15 alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alcoxi, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> acilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboalcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquilcarbamillo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 trialquilsililo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> dialquil fosfonilo o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>  
 tomadas juntas con N representan un anillo de 5- o 6-  
 20 miembros saturado; y

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

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

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

y los derivados agrícolamente aceptables del grupo  
 25 ácido carboxílico.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1 en las que  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> independientemente representan H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

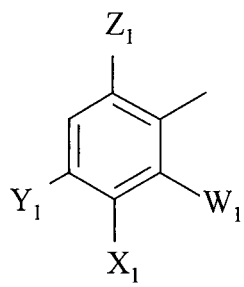
3. Un compuesto de las Reivindicaciones 1 o 2 en las que los derivados agrícolamente aceptables del grupo del ácido carboxílico son las sales, ésteres y amidas agrícolamente aceptables.

5            4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en las que R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> haloalquenilo.

5. Un compuesto de la Reivindicación 4 en la que R<sub>1</sub> es vinilo.

10           6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en las que R<sub>2</sub> es ciclopropilo.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en las que R<sub>2</sub> es



15           donde

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

X<sub>1</sub> representa H, halógeno, nitro, ciano, formilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquiniltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> halo-alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

haloalquilsulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halo alquilsulfonilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>  
trialquilsililo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>  
haloalquiniilo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> halo  
alquiniiltio, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>,  
5 -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> o -  
NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> representa H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil  
o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, o, cuando X<sub>1</sub> y Y<sub>1</sub> son tomadas  
10 juntas, representan -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-, o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- donde n = 1  
o 2; y

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

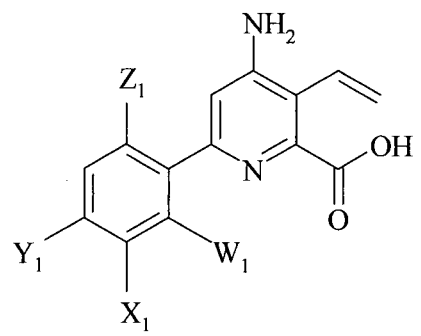
R<sub>5</sub> representa H o halógeno

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

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

8. Un compuesto de la Reivindicación 7 en la que  
W<sub>1</sub> representa H o F, X<sub>1</sub> representa H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi  
o -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, Y<sub>1</sub> representa Cl o halometilo, y Z<sub>1</sub> representa H  
20 o F.

9. Un compuesto que tiene la fórmula



en la que

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

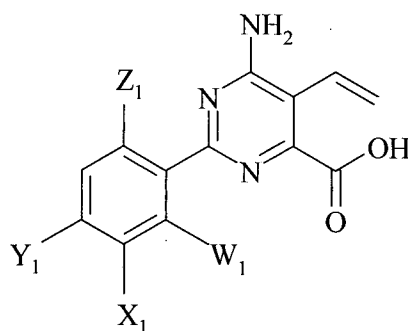
$X_1$  representa H, halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $C_1-C_4$  alcoxi,  $C_1-C_4$  haloalcoxi o  $-NR_6R_7$ ;

$Y_1$  representa Cl o halometilo;

$Z_1$  representa H o F;

5 y los derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico.

10. Un compuesto que tiene la fórmula



en la que

10  $W_1$  representa H o F;

$X_1$  representa H, halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $C_1-C_4$  alcoxi,  $C_1-C_4$  haloalcoxi o  $-NR_6R_7$ ;

$Y_1$  representa Cl o halometilo;

$Z_1$  representa H o F;

15 y los derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico.

11. Una composición herbicida que comprende una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas,  
20 en una mezcla con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable.

12. Un método para controlar la vegetación indeseable que comprende contactar la vegetación o el lugar de la misma con o aplicando al suelo o al agua de

**Resumen**

Los ácidos 6-amino-4-pirimidinacarboxílico que tienen substituyentes alquilo, alquenoilo o alquinilo en la posición 5-posición y los ácidos 4-amino picolínicos 5 que tienen substituyentes alquilo, alquenoilo o alquinilo en la posición 3 y sus aminas y los derivados del ácido, son herbicidas potentes que demuestran un amplio espectro del control de las malezas.

217

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/078423

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/79 C07D239/48 A01N43/40 A01N43/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2007/092184 A (DU PONT [US]; BONE JAMES [US]; ROWE LOSTON [US]; SMITH J DAN [US]; WIL) 16 August 2007 (2007-08-16) cited in the application claim 1                                                                                                    | 1-8, 10-12            |
| X         | T. R. WEBB ET AL: "SYNTHESIS OF BENZOYLPRYIMIDINES AS ANTAGONISTS OF THE CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR-1 RECEPTOR" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 3869-3873, XP002506628 page 3870; examples 14B,14C,14D<br>-----<br>-/- | 1-5                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

|                                                                                                                                                                      |                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br><br>4 December 2008                                                                                     | Date of mailing of the international search report<br><br>09/03/2009 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><br>Koch, Kristian                             |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/078423

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
| X                                                    | W. K. HAGMANN ET AL: "Chemistry of 2-Substituted Pyrimidines. Studies Directed toward the Synthesis of the Pyrimidine Moiety of Bleomycin" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 46, 1981, pages 1413-1423, XP002506629<br>page 1415; examples 18,19,22 | 1-4                   |
| A                                                    | US 2003/114311 A1 (BALKO TERRY WILLIAM [US] ET AL BALKO TERRY WILLIAM [US] ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19)<br>cited in the application<br>paragraph [0002]<br>paragraph [0004] - paragraph [0016]<br>paragraph [0146]; example 18<br>claim 1        | 1-8,<br>10-12         |
| A                                                    | US 2007/179059 A1 (EPP JEFFREY B [US] ET AL) 2 August 2007 (2007-08-02)<br>cited in the application<br>claim 1                                                                                                                                       | 1-8,<br>10-12         |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2008/078423

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
  
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
- 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see additional sheet(s)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8 (parts), 10, 11-12 (parts)

Compounds of formula I wherein A = N and their use as herbicides.

---

2. claims: 1-8 (parts), 9, 11-12 (parts)

Compounds of formula I wherein A = CR<sub>5</sub> and R<sub>1</sub> = alkyl, alkenyl or alkynyl and their use as herbicides.

---

3. claims: 1-4 (parts), 6-8 (parts), 11-12 (parts)

Compounds of formula I wherein A = CR<sub>5</sub> and r<sub>1</sub> = haloalkyl and their use as herbicides.

---

4. claims: 1-3 (parts), 6-8 (parts), 11-12 (parts)

Compounds of formula I wherein A = CR<sub>5</sub> and R<sub>1</sub> = alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkoxyalkenyl or thioalkylalkenyl and their use as herbicides.

---

5. claims: 1-4 (parts), 6-8 (parts), 11-12 (parts)

Compounds of formula I wherein A = CR<sub>5</sub> and R<sub>1</sub> = haloalkenyl or haloalkynyl and their use as herbicides.

---

6. claims: 1-3 (parts), 6-8 (parts), 11-12 (parts)

Compounds of formula I wherein A = CR<sub>5</sub> and R<sub>1</sub> = formyl, alkylcarbonyl or haloalkylcarbonyl and their use as herbicides.

---

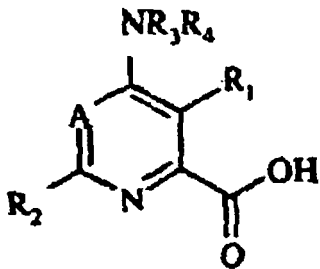
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

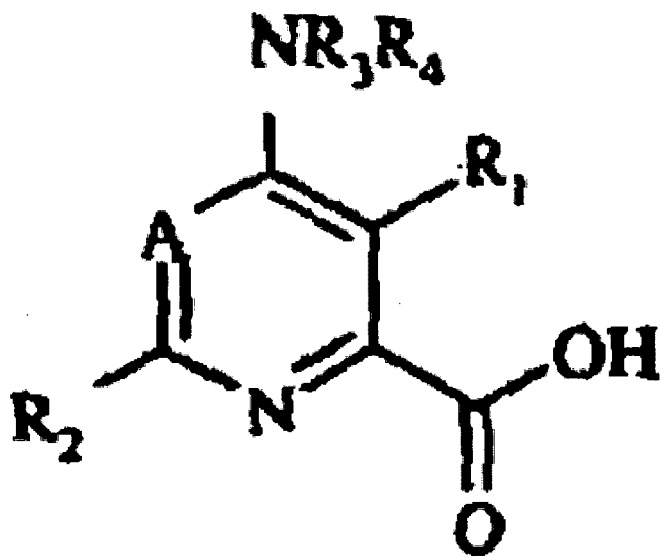
International application No

PCT/US2008/078423

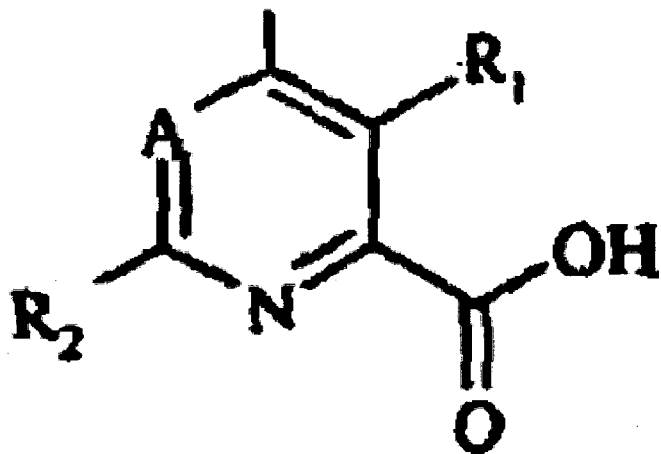
| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date |      | Patent family<br>member(s) |  | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|------|----------------------------|--|---------------------|
| WO 2007092184                             | A  | 16-08-2007          | AU   | 2007212702 A1              |  | 16-08-2007          |
| US 2003114311                             | A1 | 19-06-2003          | NONE |                            |  |                     |
| US 2007179059                             | A1 | 02-08-2007          | US   | 2008091016 A1              |  | 17-04-2008          |



I



I



I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 20,587  
FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036554-00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175526956 | 15/03/2010 | 56,869,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 554,000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

COLO: 10975 - 841 - 036 - 8

225

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 22,314  
FECHA : MARZO 23 DE 2010



No. 10-036554- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175527424 | 23/03/2010 | 28,715,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|---------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 26,000.00      |
|                           | TOTAL :                               | \$ 26,000.00   |

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

D

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

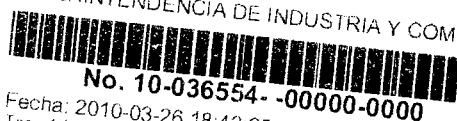
COLO: 10975 - 841 - 036 - 8

226.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 22,315  
FECHA : MARZO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036554-00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act 411 PRESENTACION Folios: 226

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175527424 | 23/03/2010 | 28,715,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|---------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                           |                |
|       |             | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 26,000.00      |
|       |             | TOTAL :                               | \$ 26,000.00   |

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

COLO: 10975-841-036-8



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036554- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                     |                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>            | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/>   | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |



2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
DOW AGROSCIENCES LLC,

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 36554          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2008/078423 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/05/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 10564             |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

21 MAYO 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall