



No. 10-036554-00008-0000

Fecha: 2013-07-08 16:35:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 97 96



No. 13-161571-00000-0000

Fecha: 2013-07-08 16:35:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97 96

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____ ACIDOS 2-SUBSTITUIDO-6-AMINO-5-ALQUILO, ALQUENILO

O ALQUINILO-4-PIRIMIDINACARBOXILICO Y ACIDOS

PICOLINICOS 6-SUBSTITUIDO-4-AMINO-3-ALQUILO, ALQUENILO

O ALQUINILO Y SU USO COMO HERBICIDAS

51. CLASIFICACION 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., _____



No. 10-036554- -00006-0000

Fecha: 2013-07-08 16:35:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 97 96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 04



No. 13-161571- -00000-0000

Fecha: 2013-07-08 16:35:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97 96

DIRECCIÓN DE NL
CONVERSIÓN, DIVISIÓN

1. Identificación del Trámite

☐

Conversión

☒

División

☐

Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Registro de Diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

DOW AGROSCIENCES LLC

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐

C.C.

☐

C.E.

☐

NIT

☐

Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	9330 Zionsville Road, Indianápolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América.	Indianápolis
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

2

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:
A:

DIVISION

Expediente : 10.036.554
De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5. Comprobante de Pago No 13-0062686 Fecha: 2013/06/26

6. Anexos

☒

 Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒

 Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

 Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

 Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

A3

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

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 1º de Mayo del año 2008. Esta invención se 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.

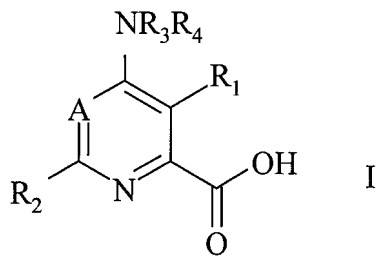
Varios ácidos piridimidinacarboxílicos y sus propiedades pesticidas han sido descritos en el arte. La WO 2005/063721 A1, WO 2007/092184 A2 y la patente de los Estados Unidos de Norte América No. 7.300.907 B2 revela un género de ácido 2-substituido-6-amino-4-piridimidina carboxílico y sus derivados con 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 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:

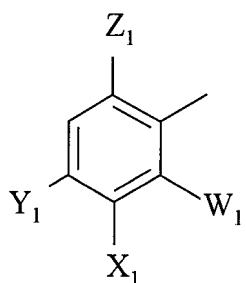


donde

A representa N o CR₅;

R₁ representa C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₂-C₄ alcoxialquilo, C₂-C₄ alquitioalquilo, C₂-C₄ alquenilo, C₂-C₄ haloalquenilo, C₂-C₄ alcoxialquenilo, C₂-C₄ tioalquilalquenilo, C₂-C₄ alquinil o C₂-C₄ haloalquinilo, formilo, C₂-C₄ alquilcarbonilo, C₂-C₄ haloalquilcarbonilo;

R₂ representa C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ haloalquenil o



donde

W₁ representa H o halógeno;

X₁ representa H, halógeno, nitro, ciano, formilo, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₄ alcoxialquilo, C₂-C₆ alquilcarbonilo, C₁-C₆ alquitio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₂-C₄ alqueniloxi, C₂-C₄

alquinloxi, C₂-C₄ alqueniltio, C₂-C₄ alquiniltio, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₆ haloalquenilo, C₂-C₆ haloalquinilo, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₄ haloalcoxialquilo, C₂-C₆ haloalquilcarbonilo, C₁-C₆ haloalquiltio, C₁-C₆ haloalquilsulfinilo, C₁-C₆ haloalquilsulfonilo, C₃-C₆ trialquilsililo, C₂-C₄ haloalqueniloxi, C₂-C₄ haloalquiniloxi, C₂-C₄ haloalqueniltio, C₂-C₄ haloalquiniltio, -C(O)OR₇, -C(O)NR₆R₇, -CR₆NOR₇, -NR₆R₇, -NR₆OR₇, -NR₆SO₂R₇, -NR₆C(O)R₇, -NR₆C(O)OR₇, -NR₆C(O)NR₆R₇ o -NCR₆NR₆R₇;

Y₁ representa H, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenil o C₂-C₆ haloalquenilo, o, cuando X₁ y Y₁ son tomadas juntas, representa -O(CH₂)_nCH₂-, o -O(CH₂)_nO- donde n = 1 o 2; y

Z₁ representa H o halógeno;

R₃ y R₄ independientemente representa H, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenilo, C₃-C₆ alquinilo, hidroxilo, C₁-C₆ alcoxi, amino, C₁-C₆ acilo, C₁-C₆ carboalcoxi, C₁-C₆ alquilcarbamil, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ trialquilsililo o C₁-C₆ dialquil fosfonilo o R₃ y R₄ tomadas juntas con N representa un anillo de 5- o 6-miembros saturado; y

R₅ representa H o halógeno;

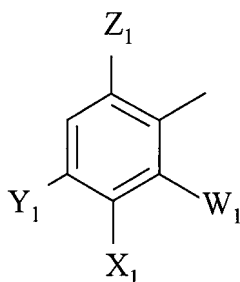
R₆ representa H, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ haloalquilo; y

R₇ representa C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ 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 R₁ es C₁-C₂ alquilo, C₁-C₂ haloalquilo, C₂-C₃ alquenilo o C₂-C₃ haloalquenilo, más preferiblemente donde R₁ es vinilo.
- (2) Los compuestos de la fórmula (I) donde R₂ es ciclopropilo.
- (3) Los compuestos de la fórmula (I) donde R₂ es



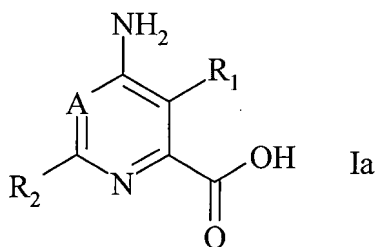
(4) Los compuestos de la clase (3) donde W_1 representa H o F, X_1 representa H, halógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 haloalcoxi o $-NR_6R_7$, Y_1 representa Cl o halometilo, y Z_1 representa H o F.

(5) Los compuestos de la fórmula (I) donde R_3 y R_4 son H o C_1 - C_6 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 herbicidamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I y de los derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico en la mezcla con un portador o adyuvante agrícolamente 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 alquini) picolínicos de la fórmula:

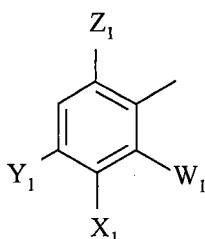


donde

A representa N o CR₅;

R₁ representa C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₂-C₄ alcoxialquilo, C₂-C₄ alquitioalquilo, C₂-C₄ alquenilo, C₂-C₄ haloalquenilo, C₂-C₄ alcoxialquenilo, C₂-C₄ tioalquilalquenilo, C₂-C₄ alquinil o C₂-C₄ haloalquinilo, formilo, C₂-C₄ alquilcarbonilo, C₂-C₄ haloalquilcarbonilo;

R₂ representa C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ haloalquenil o



donde

W₁ representa H o halógeno;

X₁ representa H, halógeno, nitro, ciano, formilo, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₄ alcoxialquilo, C₂-C₆ alquilcarbonilo, C₁-C₆ alquitio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₂-C₄ alqueniloxi, C₂-C₄ alquinloxi, C₂-C₄ alqueniltio, C₂-C₄ alquiniltio, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₆ haloalquenilo, C₂-C₆ haloalquinilo, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₄ haloalcoxialquilo, C₂-C₆ haloalquilcarbonilo, C₁-C₆ haloalquiltio, C₁-C₆ haloalquilsulfinilo, C₁-C₆ haloalquilsulfonilo, C₃-C₆ trialquilsililo, C₂-C₄ haloalqueniloxi, C₂-C₄ haloalquiniloxi, C₂-C₄ haloalqueniltio, C₂-C₄ haloalquiniltio, -C(O)OR₇, -C(O)NR₆R₇, -CR₆NOR₇, -NR₆R₇, -NR₆OR₇, -NR₆SO₂R₇, -NR₆C(O)R₇, -NR₆C(O)OR₇, -NR₆C(O)NR₆R₇ o -NCR₆NR₆R₇;

Y₁ representa H, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenil o C₂-C₆ haloalquenilo, o, cuando X₁ y Y₁ son tomadas juntas, representa -O(CH₂)_nCH₂-, o -O(CH₂)_nO- donde n = 1 o 2; y

Z₁ representa H o halógeno;

R₅ representa H o halógeno

R₆ representa H, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ haloalquilo; y

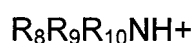
R₇ representa C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ haloalquilo;

El grupo amino en la posición 6 del anillo de pirimidina o la posición 4 del anillo de piridina puede ser no sustituido o sustituido con uno o más C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenilo, C₃-C₆ alquinilo, hidroxilo, C₁-C₆ alcoxi o amino sustituyentes. 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 sustituido amino o uno sustituido con uno o dos alquil sustituyentes es preferido.

Los ácidos carboxílicos de la Fórmula la 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 pirimidina o el ácido picolínico son derivados para formar un sustituyente 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 agrícolamente 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 la 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 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, 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-(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 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 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. 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, 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.

Los ésteres convenientes incluyen aquellos derivados de C_1 - C_{12} alquilo, C_3 - C_{12} alquenilo, C_3 - C_{12} alcoholes de alquinilo, como metanol, etanol, *N*-propanol, *iso*-propanol, butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alcohol de alilo, alcohol de propargilo, 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 dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o carbonil diimidazola (CDI), reaccionando el correspondiente cloruro del ácido 4-piridimidina carboxílico o el ácido picolínico de la fórmula I con un alcohol apropiado, en la presencia de un catalizador ácido o por transesterificación. Las amidas convenientes incluyen aquellos derivados de amoníaco o C_1 - C_{12} alquilo, C_3 - C_{12} alquenilo, C_3 - C_{12} aminas mono o di substituidas de alquinilo, tales como pero no limitado al dimetilamina, dietanolamina, 2-metiltiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, ciclododecilamina, bencilamina o aminas cíclicas o aromáticas con o sin heteroátomos adicionales como pero no limitado a aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrola, imidazola, 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 amoníaco o con una amina apropiada.

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 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 yodo.

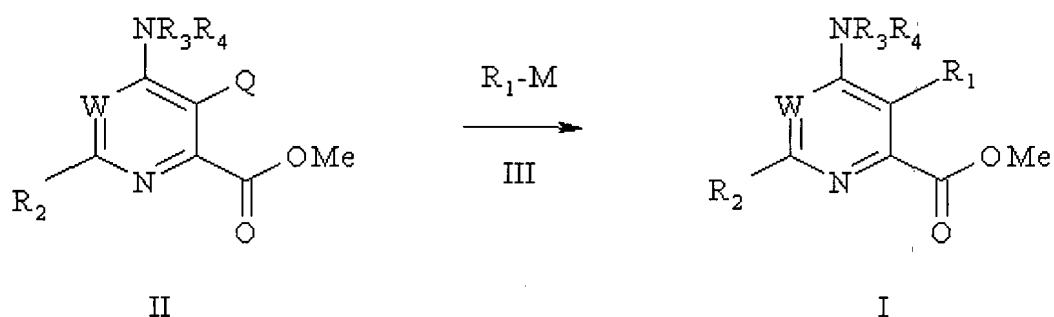
Los términos "haloalquilo", "haloalcoxi" y "haloalquiltio" se refieren a los grupos alquilo y alcoxi substituidos con desde 1 al número máximo posible de átomos de halógeno".

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser hechos usando los procedimientos químicos muy conocidos. Muchos detalles procesales para hacer los compuestos de la 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 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 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.

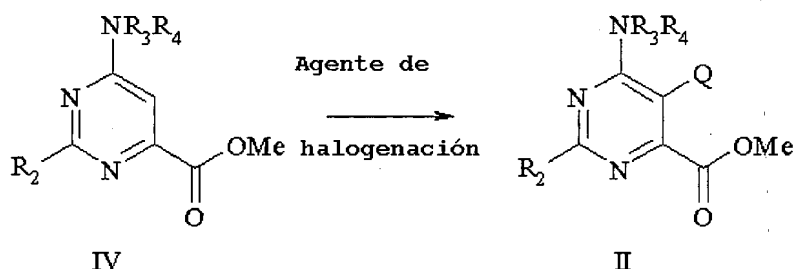
Como se muestra en el Esquema 1, muchos ésteres de los ácidos 2-(sustituido)-6-amino-5-(alquil, alquenil o alquinil)-4-piridimidina carboxílico o ésteres del ácido 6-(sustituido)-4-amino-3-(alquil, alquenil o alquinil)-picolínicos de

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

Esquema 1

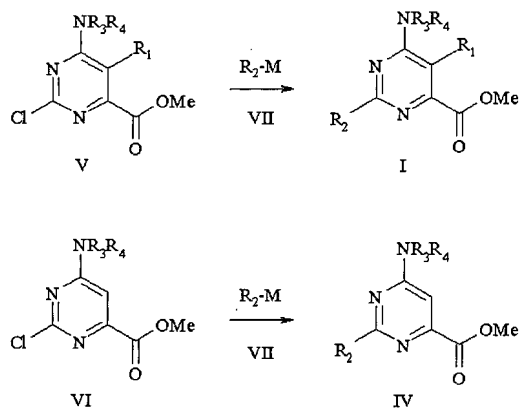


En este caso W puede ser N o CR₅; Q puede ser cloro, bromo o iodo; R₁ puede ser alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, o un grupo alquinilo; y M puede ser tri-(C₁-C₄ alquil)estaño o B(OR₁₁)(OR₁₂), donde R₁₁ y R₁₂ son independientes una de la otra, hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o cuando tomadas juntas 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 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 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 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

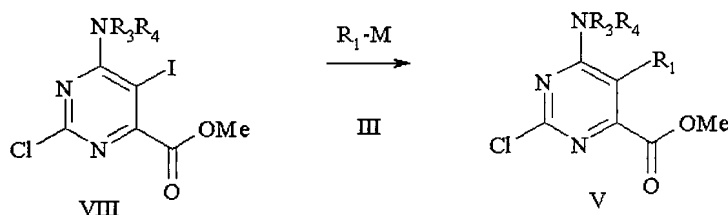


En este caso R_1 puede ser un grupo alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, o alquinilo; R_2 puede ser un grupo alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo o un grupo arilo; M puede ser tri-(C_1 - C_4 alquil)estaño o $B(OR_{11})(OR_{12})$, donde R_{11} y R_{12} son independientes una de la otra, hidrógeno, C_1 - C_6 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.

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 compuesto órgano-metálico del tipo III en un solvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición.

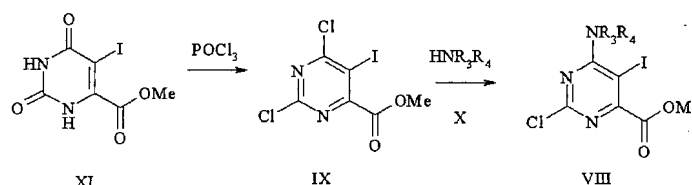
Esquema 4



En este caso R_1 puede ser un alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenil o un grupo alquinilo; M puede ser tri-(C_1 - C_4 alquil)estaño o $B(OR_{11})(OR_{12})$, donde R_{11} y R_{12} son independientes una de la otra, hidrógeno, C_1 - C_6 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 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 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 oxiclورو de fósforo tanto límpido o en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida. Los métodos del Esquema 5 se ilustran en los Ejemplos 11 y 12.

Esquema 5



Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de 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 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.

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 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 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 la literatura química pueden estar sujetos a varias reacciones electrofílicas, nucleofílicas, radicales, organo-metálicas, de oxidación, y las reacciones de reducción para agregar sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

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, 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 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 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, 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 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 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 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 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 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 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, benzadox, 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 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, 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* 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, 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, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen; *herbicidas de ditiocarbamato* tal como dazomet y metam; *herbicidas alifáticos 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, fentiafop, 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, metflurazon, norflurazon, oxapirazon y pidanon; *herbicidas de piridina* tal como aminopirialid, clodinato, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloran, picolinafen, piriclor, tiazopir y triclopir; *herbicidas de pirimidindiamina* tal como iprimidam y tioclorim; *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, 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; *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, sebumeton, simeton y terbumeton; *herbicidas de metiltiotriazina* tal como ametrin, aziprotrina, cianatrin, desmetrin, dimetametrin, metoprotrina, prometrin, simetrin y terbutrin; *herbicidas de triazinona* tal como ametridiona, 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, tiazafurón 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.

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, 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 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 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 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 herbicidamente 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 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, etilenglicol, propilenglicol,

28
24

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.

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, 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 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-C₁₈ etoxilato; productos de adición de alcohol-alquilen óxido, tal como tridecil alcohol-C₁₆ 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.

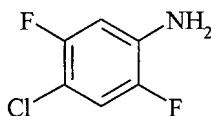
La concentración de los ingredientes activos en las composiciones herbicidas de la presente invención es generalmente de 0,001 al 98 por ciento por peso. A menudo se emplean las concentraciones de 0,01 al 90 por ciento. En composiciones diseñadas para ser empleadas como concentrados, los ingredientes 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 limitantes de las reivindicaciones.

Ejemplos:

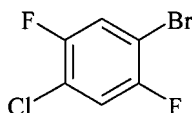
1. Preparación de 4-Cloro-2,5-difluorfenilamina



Se disolvió dihidrato cloruro de Estaño (II) (15,5 g, 68,7 mmol) en acetato de etilo (50 mL) y se agregó 1-cloro-2,5-difluor-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 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 (1,65 g, 73,9% de rendimiento):

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,02 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 3,81 (br s, 2H).

2. Preparación de 1-Bromo-4-cloro-2,5-difluorbenceno



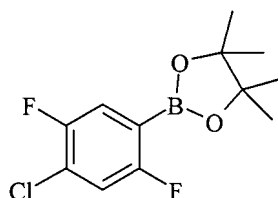
Se combinaron bromuro de cobre anhidro (II) (2,7 g, 12,1 mmol) y t-butil nitrito (1,56 g, 15,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 mL). La mezcla resultante fue calentada a 65 °C y una solución de 4-cloro-2,5-difluor-fenilamina (1,65 g, 10,1 mmol) en un acetonitrilo anhidro (2 mL) se agregó mediante goteo (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 orgánicos se combinaron luego, se lavaron con 2N HCl, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron, se concentraron y se

28
28

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 rendimiento):

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,38 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H).

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

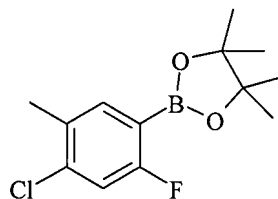


Se disolvió 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (1,11 g, 4,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 15 mL) y se enfrió hasta los -10°C . Se agregó 2,0M de una solución de cloruro de isopropil-magnesio (2,7 mL, 5,4 mmol) en THF mediante goteo via jeringa. La mezcla de la reacción fue agitada a -10°C durante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

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,45 (dd, 1H), 7,09 dd, 1H), 1,36 (s, 12H).

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 3 es:

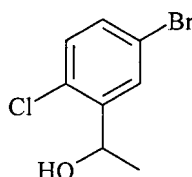
28
28



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

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,58 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

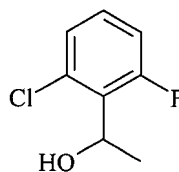
4. Preparación de 1-(5-Bromo-2-clorofenil)-etanol



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:

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,75 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,23 (q, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,48 (d, 3H).

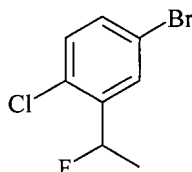
Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 4 es:



1-(2-Cloro-6-flúorfenil)etanol:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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).

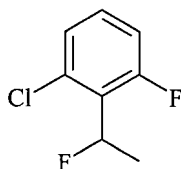
5. Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(1-flúoretil)-benceno



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 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. 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 rendimiento) como un aceite claro:

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,65 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,88 (dq, 1H), 1,61 (dd, 3H).

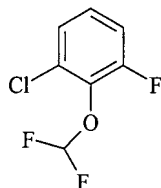
Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 5 es:



1-cloro-3-flúor-2-(1-flúoretil)benceno:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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).

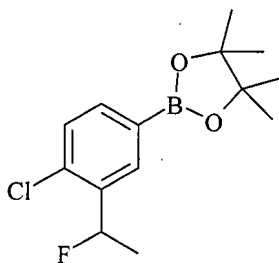
6. Preparación de 1-cloro-2-difluórometoxi-3-flúorbenceno



Se disolvió 2-cloro-6-flúorfenol (1,8 g, 12,33 mmol) en dimetilformamida (DMF; 22 mL) y agua (2,2 mL). Se agregó carbonato de potasio (2,55 g, 18,5 mmol) y clorodifluoracetato 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 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 utilizó en las reacciones subsiguientes sin posterior purificación.

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

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

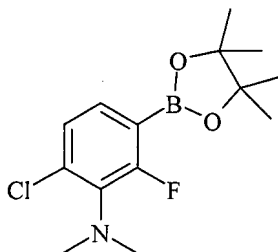


Se disolvió 4-bromo-1-cloro-2-(1-flúoretil)benceno (2,55 g, 10,74 mmol) en éter dietílico seco (50 mL) y se enfrió hasta -75 °C. Se agregó n-butilitio (4,72 mL, 11,81 mmol) mediante goteo manteniendo la temperatura por debajo de los -70 °C. La mezcla de la reacción fue, entonces, agitada durante 15 minutos, luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,197 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 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:

^1H NMR (CDCl_3) 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).

Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 7 es:

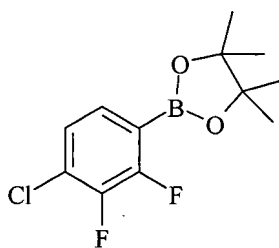


[6-cloro-2-flúor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)fenil]-

dimetilamina:

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 2,85 (d, 6H), 1,36 (s, 12H).

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



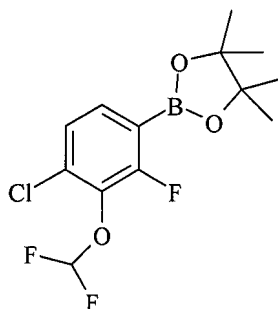
Se agregó 2,5M de una solución de n-butilitio (2,69 ml, 6,73 mmol) en hexanos mediante goteo a una solución de 1-cloro-2,3-difluorobenceno (1 g, 6,73 mmol) en THF (25 mL) enfriada a -78°C . Después de 45 minutos a -78°C , se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,253 g, 6,73 mmol) mediante goteo después 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

33
30

acetato de etilo, y la fase orgánica se extrajo dos veces con agua. Los extractos acuosos se combinaron, se acidificó con 12N HCl 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):

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 1,37 (s, 12H).

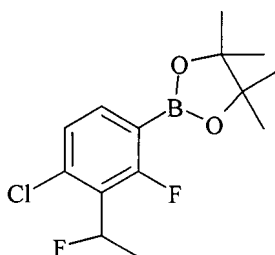
Otro compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 8 es:



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

^1H NMR (CDCl_3) δ 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



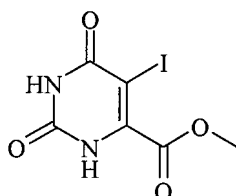
Se agregó 2,5M de una solución de n-butilitio (13 mL, 33 mmol) a una solución agitada de diisopropilamina (5,0 mL, 35 mmol) en THF (50 mL) a -78°C . La solución incolora resultante fue agitada a -78°C durante 20 minutos, se calentó a 0°C durante 20 minutos, y luego se enfrió nuevamente a -78°C durante 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°C fue transferida a la solución base vía cánula. La

34
33

solución resultante marrón oscura fue agitada a -78°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°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).

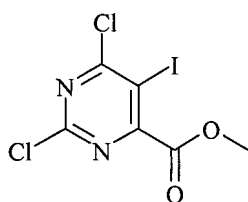
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,13 (dq, 1H, $J=6, 46$ Hz), 1,75 (ddd, 3H, $J=1, 7, 23$ Hz), 1,36 (s, 12 H).

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



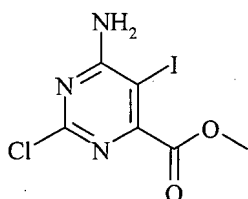
Se combinó metil orotato (20,0 g, 118 mmol) con yodo (12,8 g, 50 mmol) y ácido periódico (4,8 g, 21 mmol) en metanol (250 mL) y se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a una temperatura ambiente, los volátiles se quitaron por evaporación rotativa. El residuo sólido fue hecho lechada 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_3 (30 mL), se trató con 0,5 mL DMF y se calentó hasta reflujo durante 3 horas. El exceso de POCl_3 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: $m/z=332$.

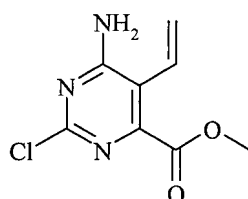
12. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-cloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico



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.

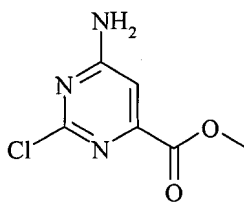
13. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidina-4-carboxílico



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% KHF₂ 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 NaHCO₃ saturado. Se lavó con salmuera, se secó, y evaporó. El material crudo se cromatógrafió 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% PPh₃, pero se utilizó sin posterior purificación. MS: m/z= 213.

¹H NMR(CDCl₃) δ 6,77(dd, 1H), 6,4(br, 2H), 5,70(d, 1H), 5,61(d, 1H).

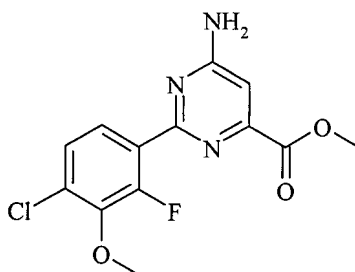
14. Preparación de metil éster del ácido de 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico



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 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 compuesto del título:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 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



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(trifenilofosfina)paladio(II) (842 mg, 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 vacío. 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:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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:

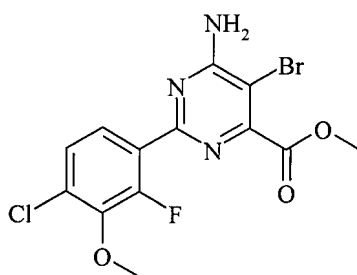
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúorfenil)pirimidina-4-carboxílico: mp 192-194° C.

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.

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



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: ^1H NMR (CDCl_3) δ 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:

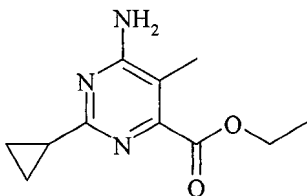
Metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúorfenil)pirimidina-4-carboxílico: mp 186-188° C.

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)

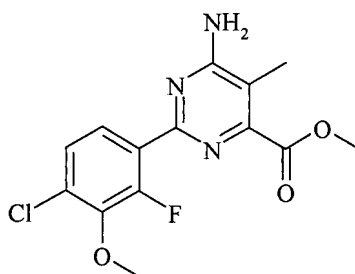


Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-ciclopropilpirimidina-4-carboxílico (300 mg, 1,05 mmol; ver WO 2005/063721 A1 para la preparación), tetrametilestaño (937 mg, 5,24 mmol), y dicloruro de bis(trifenilofosfino)paladio(II) (74 mg, 0,105 mmol) en 5 mL de 1,2-dicloroetano y se calentó 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:

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

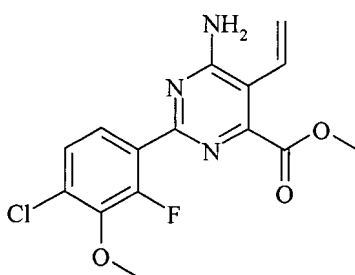
Otro compuesto preparado por el método del Ejemplo 17 es:



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

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

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



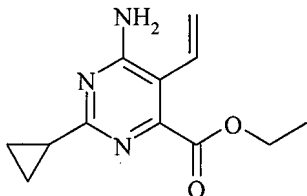
Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (1,5 g, 3,84 mmol), tributil(vinil)estaño (2,436 g, 7,68 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0,270 g, 0,384 mmol) se combinaron en 1,2-dicloroetano (4 mL) y se calentó a 130 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas CEM. La mezcla de la reacción enfriada se concentró

41
40

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 (1,06 g, 82% de rendimiento): mp 145-147 °C:

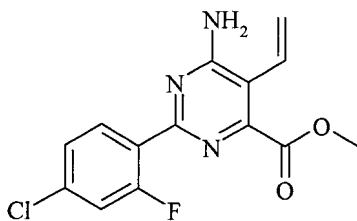
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,64 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,43 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,95 (s, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del Ejemplo 18 incluyen:



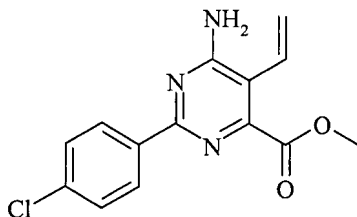
Metil éster del ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 4): mp 155-157° C:

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).



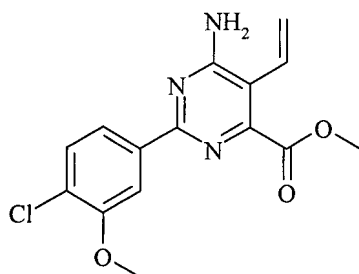
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 5): mp 137-139 °C:

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

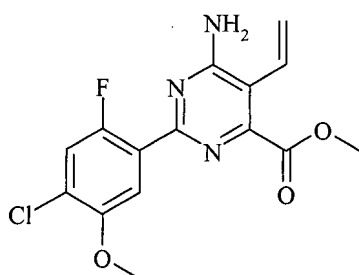


Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 6): mp 164-167 °C:

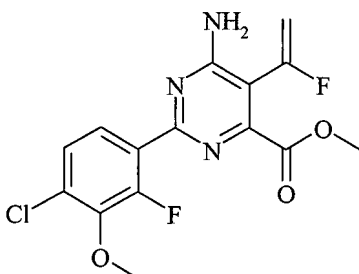
^1H NMR (CDCl_3) δ 8,3 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 5,37 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H).



Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 7): mp 144-148 °C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

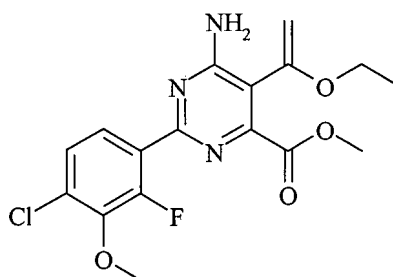


Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 8): mp 161-164 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).



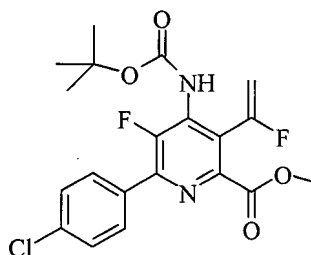
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-flúorvinil) pirimidina-4-carboxílico
(se utiliza tributil-(1-flúorvinil)estano preparado de acuerdo con los procedimientos encontrados en Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502) (Compuesto 9):

^1H NMR (CDCl_3) 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):

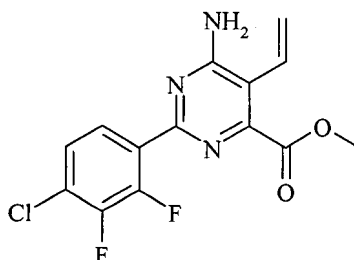
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,62 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,92 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).



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):

^1H NMR (CDCl_3) δ 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.

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

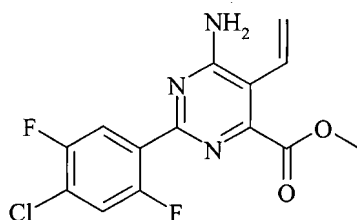


44
WB

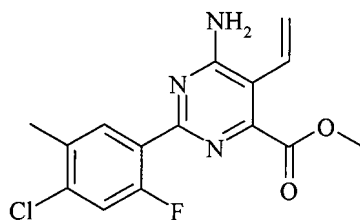
Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (0,6 g, 2,81 mmol), 2-(4-cloro-2,3-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,0 g, 3,65 mmol), bicloruro de bis(trifenilofosfino)-paladio(II) (197 mg, 0,28 mmol), y fluoruro de cesio (0,85 g, 5,6 mmol) en 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 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 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);

¹H NMR (CDCl₃) 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).

Otros compuestos preparados por el método del Ejemplo 19 incluyen



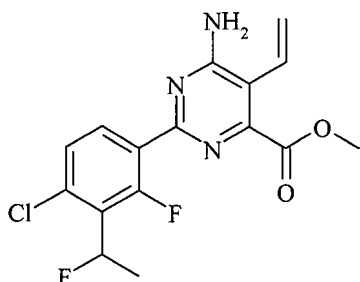
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 12): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,84 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H).



45
wu

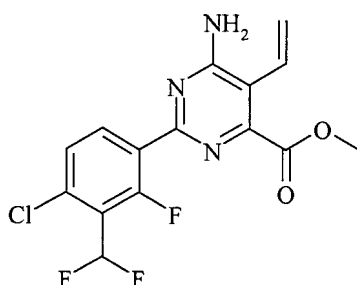
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-5-metilfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 13):

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).



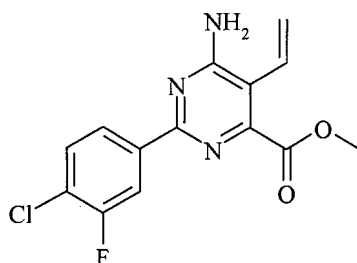
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-(1-flúoretil)fenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 14): mp 144-147 °C.

^1H NMR (CDCl_3) 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).



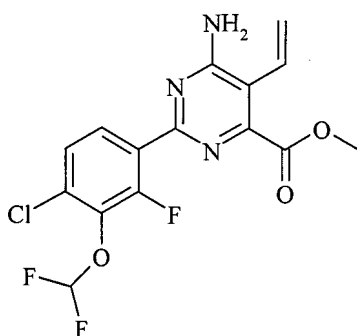
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluormetil-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 15): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,07 (m, 1H), 7,31 (br d, 1H, $J=8$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J=1, 53$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J=12, 5, 18$ Hz), 5,63-5,73 (m, 2H), 5,44 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).

46
US

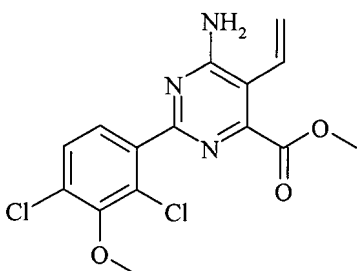


Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 16):

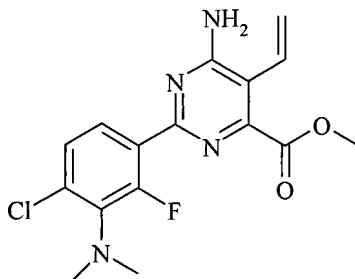
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,19-8,11(m, 2H,) 7,44 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, s, 1H), 6,79 (dd, $J = 11$, 6Hz 1H), 5,68-5,60 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).



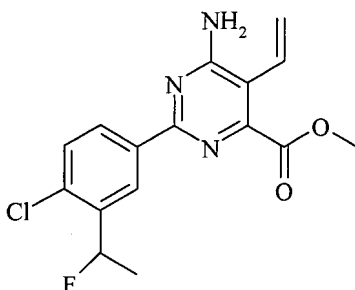
Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluórmoxi-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 17): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,87 (t, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H,) 7,30 (dd, $J = 6,92$, 1,65Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 11$, 6Hz, 1H), 6,63 (t, $J = 73\text{Hz}$, 1H), 5,8 (dd, $J = 7,26$, 1,3Hz, 2H), 5,46(s, 2H), 3,94(s, 3H).



Metil éster del ácido 6-amino-2-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 18): ^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

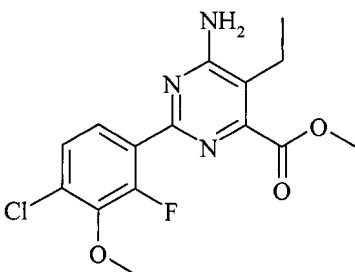


Metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-dimetilamino-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 19): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,57 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,9 (d, 6H).



Metil éster del ácido 6-amino-2-[4-cloro-3-(1-flúoretil)fenilo]-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 20):
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

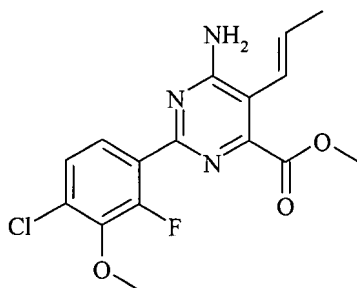
20. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-etil-pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 21)



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:

^1H NMR (CDCl_3) 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. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-((E)-propenil)pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 22)

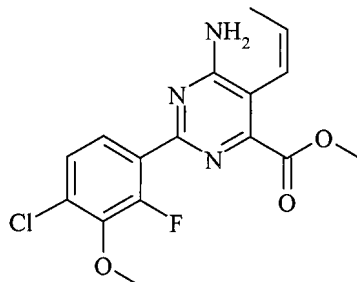


Se combinaron metil éster del ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (400 mg, 1,02 mmol), ácido trans-propenil borónico (2132 mg, 1,54 mmol), bicloruro de bis(trifenilofosfino)paladio(II) (72 mg, 0,1 mmol), y fluoruro de cesio (311 mg, 2,05 mmol) en 1,2-dimetoxietano (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:

49
48

^1H NMR (CDCl_3) 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).

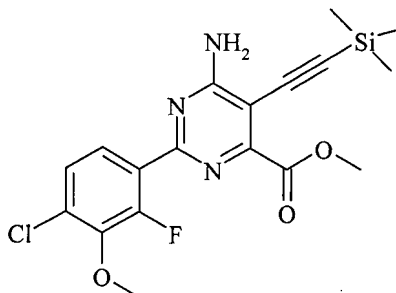
Otro compuesto preparado por el método del Ejemplo 21 es:



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:

^1H NMR (CDCl_3) 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).

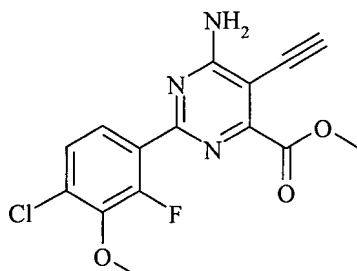
22. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-trimetilsilaniletinil pirimidina-4-carboxílico



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 dicloruro 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

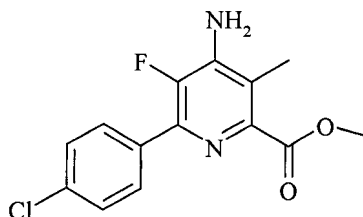
etilo). Una segunda purificación por cromatografía de flash en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) rindió el compuesto del título (0,829 g, 79% de rendimiento): mp 126-128 °C.

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-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 una temperatura ambiente, el precipitado que se formó se filtró se lavó con metanol, se disolvió en diclorometano 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: ^1H NMR (CDCl_3) 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).

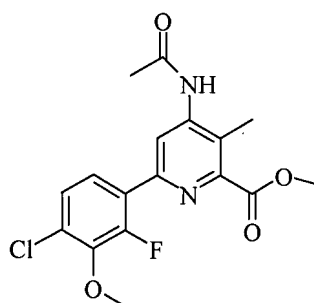
24. Preparación de metil éster del ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-flúor-3-metilpiridina-2-carboxílico (Compuesto 25)



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):

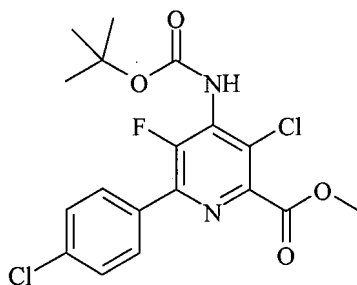
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,88 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

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



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 trifenilodifluórsilicato (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 metil éster del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-flúorpiridina-2-carboxílico

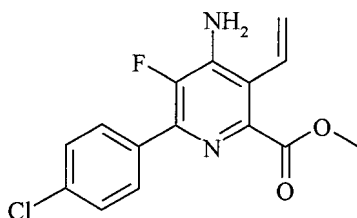


Se disolvió metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-flúorpiridina-2-carboxílico (3 g, 9,5 mmol) en diclorometano (50 mL) y se agregó di-tert-butil dicarbonato (4,6 g, 21 mmol) a una temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se concentró y el producto se purificó 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 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 rendir el compuesto del título (2 g, 4,82 mmol, 50,7 % de rendimiento for the two steps) como un sólido blanco:

^1H NMR (CDCl_3) δ 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

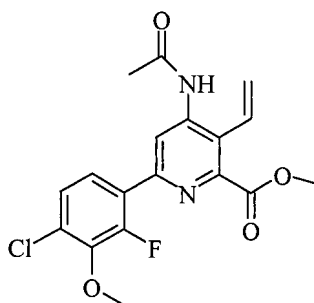
(Compuesto 26)



Se combinaron metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-flúorpiridina-2-carboxílico (0,5 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 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 un sólido blancuzco, mp 81-83 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 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

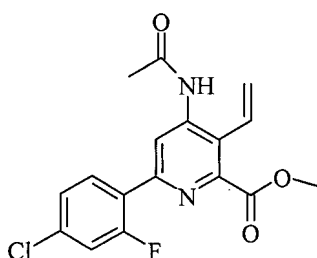


Se combinaron éster del ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (0,5 g, 1,29 mmol), tributil(vinil)estaño (0,821 g, 2,58 mmol), bis(trifenilofosfino)paladio(II) dicloruro (0,091 g, 0,129 mmol), y tetrabutylammonio trifenildifluórsilicato(1,4 g, 2,58 mmol) en 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 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.

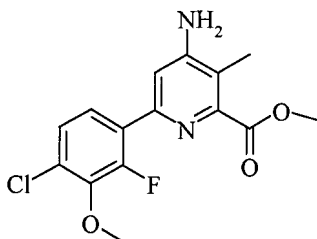
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,61 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (d, 3H).

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-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-metilpiridina-2-carboxílico (Compuesto 27)

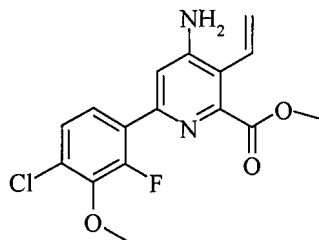


Se agregó metil éster del ácido acetilamino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-metilpiridina-2-carboxílico (369 mg, 1,0 mmol) fue disuelto en metanol (10 mL) y acetil cloruro (1,07 mL, 15 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo y 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 hexano/acetato de etilo) para rendir el compuesto del título (292 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco, mp 122-125 °C.

55
84

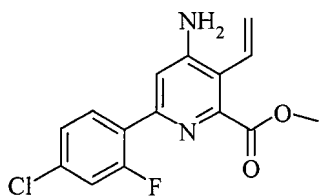
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,65 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (d, 3H), 2,31 (s, 3H).

Otros compuestos preparados por el método del Ejemplo 29 incluyen:

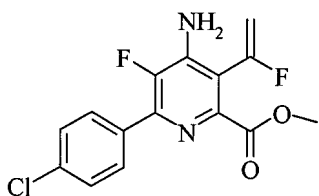


Metil éster del ácido 6-amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-vinilopiridina-2-carboxílico (Compuesto 28): mp 118-121 °C:

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

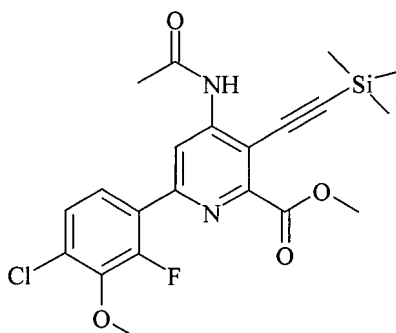


Metil éster del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúorfenil)-3-vinilpiridina-2-carboxílico (Compuesto 29). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,0 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 5,6 (m, 2 h), 4,6 (s, 2H), 3,9 (s, 3H).



Metil éster del ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-flúor-3-(1-flúorvinil) piridina-2-carboxílico (Compuesto 30): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,9 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,27 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,87 (br s, 2H).

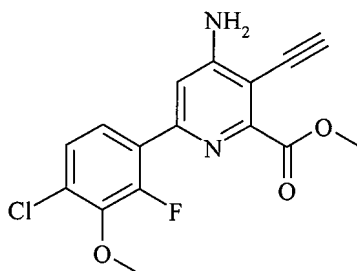
30. Preparación de metil éster del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-trimetilsilaniletinil piridina-2-carboxílico



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), trimetil((tributylestanil)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 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).

^1H NMR (CDCl_3) 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. Preparación de metil éster del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-etinil-piridina-2-carboxílico (Compuesto 31)



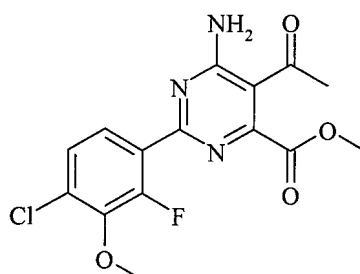
Se suspendió metil éster del ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-trimetilsilaniletinilpiridina-2-carboxílico (0,196 g, 0,437 mmol) en metanol (4,36 mL) y acetyl cloruro (0,310 mL, 4,37 mmol). La mezcla de la reacción

SA
80

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:

^1H NMR (CDCl_3) 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).

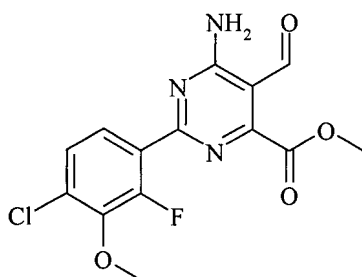
32. Preparación de metal ester del ácido 5-Acetil-6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico(Compuesto 32)



Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-etoxi-vinil)pirimidina-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 compuesto del título (0,205 g, 94 % de rendimiento):

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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).

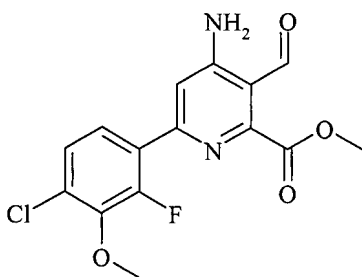
33. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-formilo-pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 33)



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 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 :

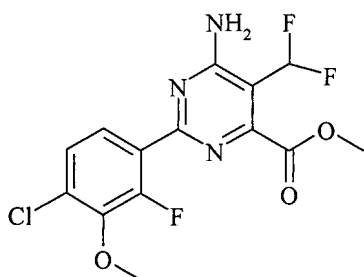
^1H NMR (CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

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): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 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).

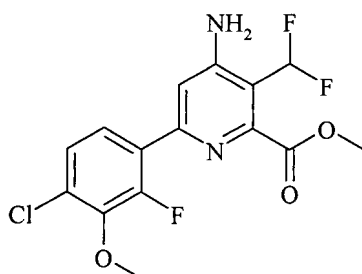
34. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-difluormetilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 35)



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, 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. 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):

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Otro compuesto preparado por el método del Ejemplo 34 es:

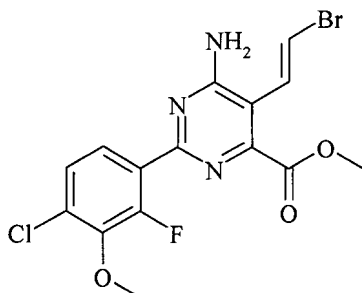


Metil éster del ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-difluormetilpiridina-2-carboxílico (Compuesto 36):

^1H -NMR (CDCl_3) δ 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-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico

(Compuesto 37)

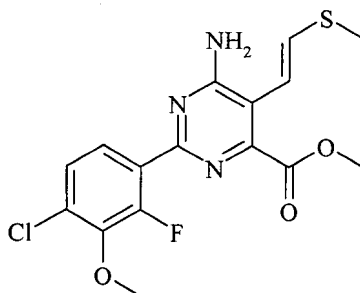


Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (0,720 g, 2,13 mmol) en cloroforma (20 mL) y se agregó bromo (0,511 g, 3,2 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a una temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró bajo vacío. 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 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:

^1H NMR (CDCl_3) 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).

36. Preparación de metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-((E)-2-metilsulfanilvinil) pirimidina-4-carboxílico

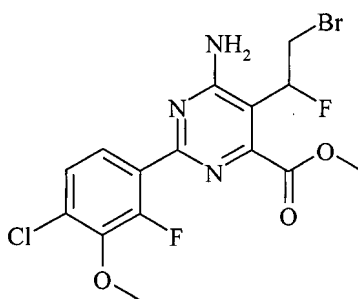
(Compuesto 38)



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 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 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:

^1H NMR (CDCl_3) 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), 2,41 (s, 3H).

37. Preparación de metil éster del ácido 6-Amino-5-(2-bromo-1-flúoretil)-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico

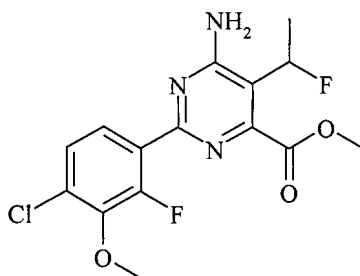


Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilo-pirimidina-4-carboxílico (0,611 g, 1,809 mmol) y N-bromosuccinimida (0,386 g, 2,171 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla de la reacción se enfrió a 0 °C. Luego se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (0,884 mL, 5,43 mmol) 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 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:

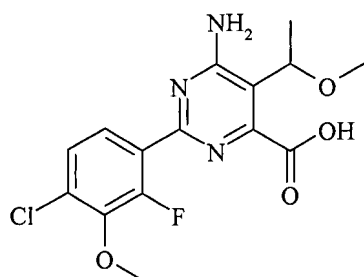
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,32 (ddd, 1H), 5,77 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,0 (d, 3H), 3,77-3,94 (m, 2H).

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: ^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

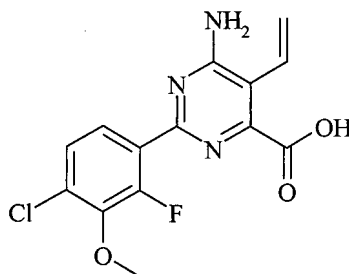
39. Preparación del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-(1-metoxietil)pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 40)



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:

^1H NMR (DMSO- d_6 y gotas de D_2O) 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. Preparación de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 41)

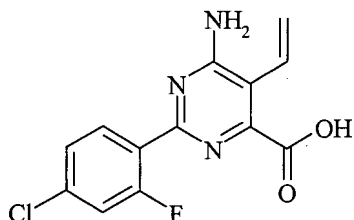


Se disolvió metil éster del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol) en metanol (15 mL) y se agregó 2N hidróxido de sodio (1 mL, 2 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a una temperatura ambiente durante 2 horas, se acidificó con un suave exceso de 2N HCl, y se concentró. Los cristales que se formaron se 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:

^1H NMR (DMSO- d_6 y gotas de D_2O) δ 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).

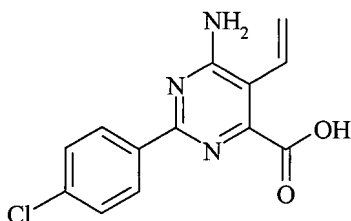
Otros compuestos preparados por el método del ejemplo 40 incluyen:



Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúorfenil)-5-vinil-pirimidina -4-carboxílico

(Compuesto 42): mp 167-169 °C:

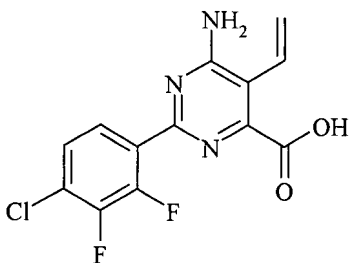
^1H NMR (DMSO- d_6 y gotas de D_2O) δ 7,91 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,58 (m, 2H).



Ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto

43):

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

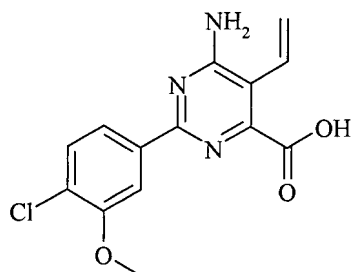


Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,3-difluorfenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico

(Compuesto 44): mp 170-172 °C:

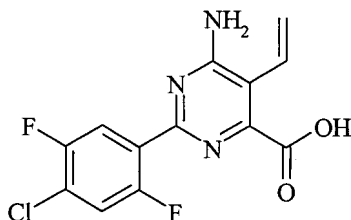
95
64

^1H NMR (DMSO- d_6 y gotas de D_2O) δ 7,76 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,52-5,61 (m, 2H).



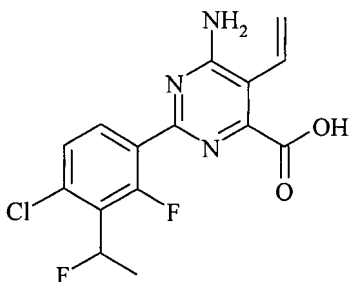
Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimídina-4-carboxílico (Compuesto 45):

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 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).



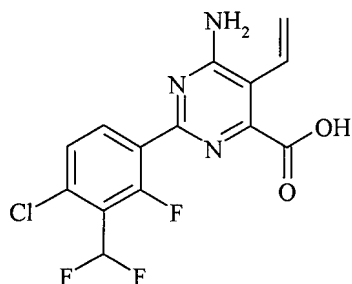
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorfenil)-5-vinilpirimídina-4-carboxílico (Compuesto 46):

^1H NMR (CDCl_3 más DMSO- d_6) δ 7,79 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,02 (br s, 2H), 5,55 – 5,57 (m, 2H).



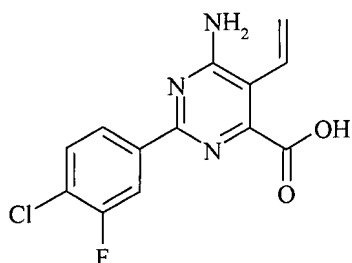
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-(1-flúoretil) fenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 47): mp 150-153 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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).



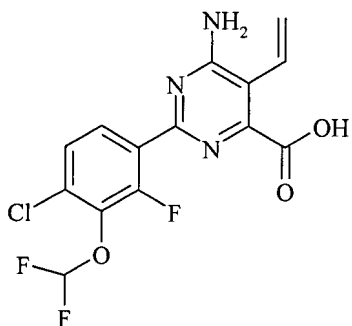
Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-3-difluormetil-2-flúorfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 48):

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 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).



Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-3-flúorfenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 49):

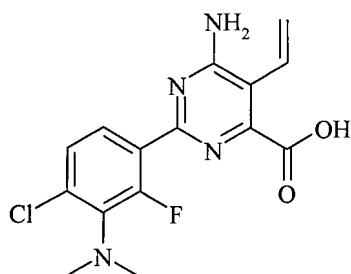
^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8,17 (m, 2H,) 7,55 (m, 1H), 6,76 (dd, $J = 11, 6\text{Hz}$, 1H), 5,64-5,58 (m, 2H).



Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-3-difluormetoxi-2-flúor-fenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 50):

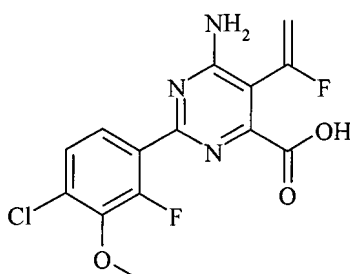
^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 13,61 (s, 1H,) 7,85 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,53 (dd, $J = 7, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,29 (bs, 2H), 7,23 (t, $J = 72\text{Hz}$, 1H), 6,62 (dd, $J = 11, 6\text{Hz}$, 1H), 5,61-5,49(m, 2H).

68
66



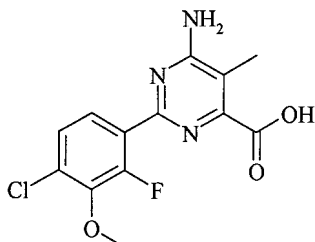
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-dimetilamino-2-flúor-fenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 51):

^1H NMR (DMSO- d_6 más gotas de D_2O) δ 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):

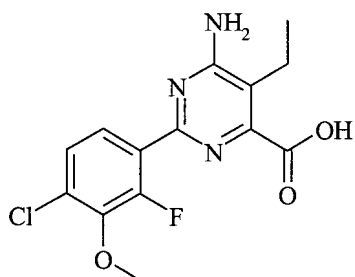
^1H NMR (DMSO- d_6 y gotas de D_2O) δ 7,62 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,23 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).



Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-metil pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 53): mp 201-203 °C:

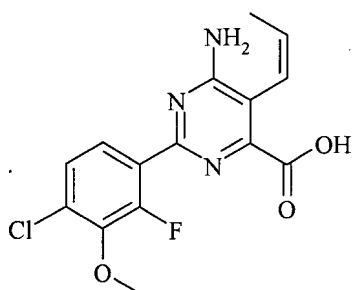
^1H NMR (DMSO- d_6 y gotas de D_2O) δ 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).

68



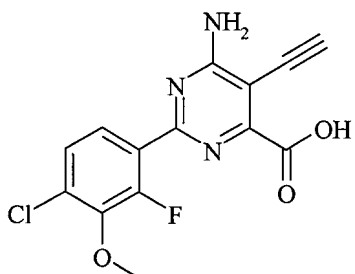
Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-etilpi rimidina-4-carboxílico (Compuesto 54):

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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):

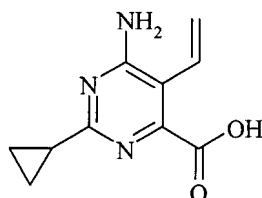
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ y gotas de D_2O) δ 7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,94 (m, 1H), 1,52 (dd, 3H).



Ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-etinil pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 56):

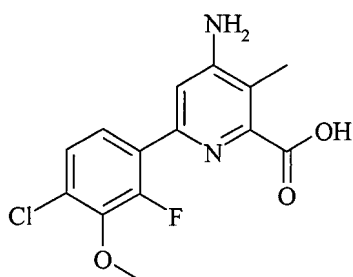
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ y gotas de D_2O) δ 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

69
68



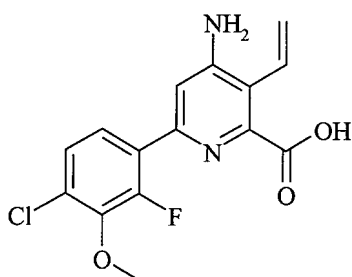
Ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 57): mp 187-189 °C:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,7 (br s, 2H), 7,1 (dd, 1H), 5,92-6,07 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,47 (m, 4H).



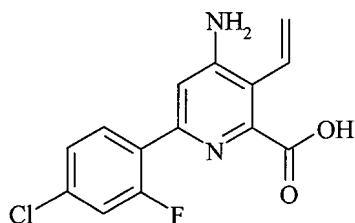
Ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-metil piridina-2-carboxílico (Compuesto 58):

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ y gotas de D_2O) δ 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).



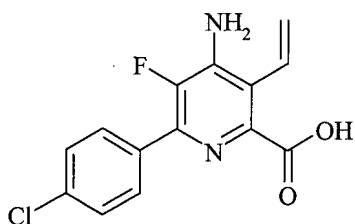
Ácido 4-Amino-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-3-vinil piridina-2-carboxílico (Compuesto 59):

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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).



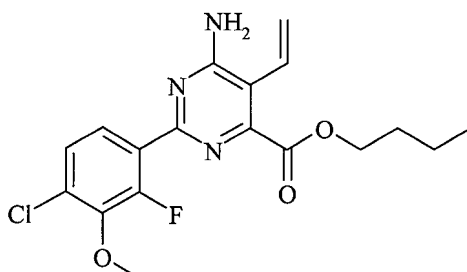
Ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-flúorfenil)-3-vinil-piridina-2-carboxílico
(Compuesto 60), mp 209-211 °C.

^1H NMR (MeOH- d_4) δ 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): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,87 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 5,52-5,56 (m, 2H).

41. Preparación butil éster del ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxi-fenil)-5-vinilo-pirimidina-4-carboxílico (Compuesto 62)

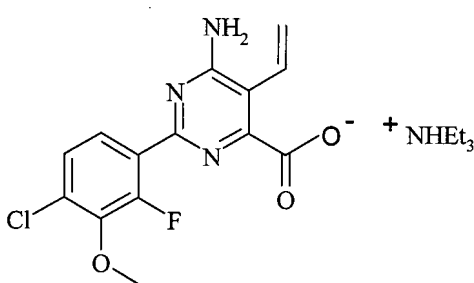


Se combinaron el ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (0,150 g, 0,46 mmol), iodobutano (0,111 g, 0,60 mmol), y carbonato de litio (0,044 g, 0,6 mmol) en DMF (1,5 mL) y se calentó a 60 °C durante toda la noche. Se enfrió la mezcla de la reacción, se concentró 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, 52,3 % de rendimiento):

¹H NMR (CDCl₃) 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).

42. Preparación de la sal del trietilamina del ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Compuesto 63)



Se disolvió el ácido 6-Amino-2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-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.

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 dodecílbenzo de calcio-60 por ciento por peso activo)	5,2
Aromático 100 (Solvente aromático de gama de xileno)	63,4

72
21

Formulación B

	Porcentaje 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 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

Formulación D

	Porcentaje por peso
Compuesto 2	30,0
Agrimer A1-10LC (emulsificador)	3,0
N-metil-2-pirrolidona	67,0

Formulación E

	Porcentaje por peso
Compuesto 18	10,0
Agrimul 70-A (dispersante)	2,0
Amsul DMAP 60 lengrosante)	2,0
Emulsogen M (emulsificante)	8,0
Attigel 50 (ayuda de suspension)	2,0
Aceite de cosecha	76,0

Estos concentrados pueden ser diluidos con agua para dar las emulsiones de concentraciones convenientes para controlar las malezas.

POLVOS HUMECTABLES

Formulación F

	Porcentaje por peso
Compuesto 44	26,0
Poliglicol 26-3	2,0

78
20

Polifon H	4,0
Zeosil 100 (SiO ₂ hidratado Precipitado)	17,0
Arcilla barden + inertes	51,0

Formulación G

	Porcentaje por peso
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

	Porcentaje por peso
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

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.

GRANULOS DISPERSABLES EN AGUA

Formulación I

	Porcentaje por peso
Compuesto 57	26,0
Sellogen HR	4,0
Polifon H	5,0
Zeosil 100	17,0
Arcilla Kaolinita	48,0

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.

74
73

Dispersando estos gránulos en el agua, es posible obtener las suspensiones de concentraciones convenientes para controlar las malezas.

GRANULOS

Formulación J

	Porcentaje 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 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

	Porcentaje por peso
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 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 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 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 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 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

76
75

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 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 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 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.

Tabla 1. Control de las malezas Post-brote

Compues to	Tasa	CHEA		ABUT		EPHH		E
		L	H	L		CHCG		
	g ai/ha							
1	280		80	15		100		0
2	280		100	95		100	5	9

27
26

3	70	100	100	100	5	9
4	140	100	100	100		0
						8
5	140	100	100	100	0	8
6	280	90	100	70	0	0
7	280	95	60	70		1
8	280	100	100	50	00	9
9	140	95	90	100	0	0
10	280	40	50	75		9
11	70	100	100	100	0	5
12	140	100	100	50	0	0
13	280	100	90	60		1
14	70	100	100	100	00	1
15	140	100	100	100	00	0
16	140	95	100	80		1
17	280	100	100	100	00	9
18	140	100	100	40	0	8
19	280	100	100	100	5	7
20	280	100	85	100	0	7
21	140	100	85	100	0	9
22	70	95	85	100	5	9
23	70	95	85	100	5	7
24	140	85	80	85	0	0
25	280	100	70	100		7
26	140	100	100	90	0	0
27	280	30	80	100		7
28	280	75	85	90	5	0
29	280	85	85	75		0
30	140	100	100	90		8
31	140	95	95	100	0	0
32	280	70	70	100		0
33	229	50	80	100		9
34	280	90	100	95	5	0
35	280	85	75	90		0

78
28

						9
36	280	95	100	95	5	
37	280	90	80	90		0
						6
38	280	100	90	100	0	
						3
39	140	60	80	85	0	
						9
40	280	100	85	100	0	
						1
41	70	100	100	100	00	
						9
43	280	100	90	100	0	
						1
44	70	100	100	100	00	
						6
45	280	95	0	60	0	
						9
46	140	100	90	95	0	
						1
47	70	100	90	100	00	
						N
49	140	100	65	100	T	
						1
50	280	100	95	100	00	
						9
51	140	100	100	90	5	
						9
52	140	95	95	100	0	
						9
53	140	100	90	100	0	
						9
54	280	100	90	100	0	
						1
55	70	100	100	100	00	
						7
56	140	95	80	90	5	
						3
57	140	100	90	100	0	
						5
58	280	50	90	90	0	
						1
59	140	100	100	100	00	
						3
60	140	100	70	80	5	
						N
61	140	100	100	95	T	
						N
62	140	100	100	100	T	
63	70	100	95	100		

ABUTH – Yute de china (*Abutilon theophrasti*)

78

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

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, 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 una 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 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 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 stock obtenidas fueron diluidas con 18 ML de una solución al 0,1% de v/v acuosa de surfactante Tween® 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^o C durante el día y 22-28^o 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	L	CHEA	H	ABUT	L	EPHH	G	ECT
	g ai/ha								
1	40	1	100		80		100		80
2	40	1	80		40		95		0
3	40	1	100		80		100		80
4	80	2	100		90		100		50
5	40	1	95		100		90		0

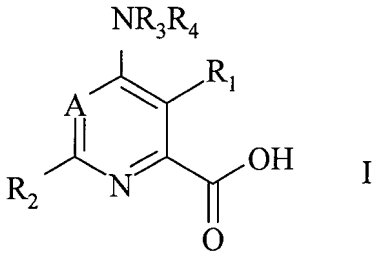
81
80

11	0	7	100	100	100	100
14	40	1	100	100	100	95
21	40	1	40	60	80	0
28	40	1	95	95	100	70
42	40	1	100	100	100	30
43	40	1	100	100	100	90
45	40	1	60	0	0	10
53	40	1	100	100	100	80
55	40	1	100	100	100	60
59	40	1	100	100	100	100

- ND – No determinado
- ABUTH – Yute de china (*Abutilon theophrasti*)
- 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 MODIFICADAS

1. Un compuesto de la fórmula I

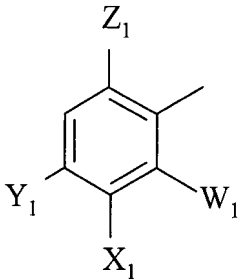


donde

A representa N;

R₁ representa C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₂-C₄ alcoxialquilo, C₂-C₄ alquitioalquilo, C₂-C₄ alquenilo, C₂-C₄ haloalquenilo, C₂-C₄ alcoxialquenilo, C₂-C₄ tioalquilalquenilo, C₂-C₄ alquinil o C₂-C₄ haloalquinilo, formilo, C₂-C₄ alquilcarbonilo, C₂-C₄ haloalquilcarbonilo;

R₂ representa ciclopropilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ haloalquenilo



donde

W₁ representa H o halógeno;

X₁ representa H, halógeno, nitro, ciano, formilo, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₄ alcoxialquilo, C₂-C₆ alquilcarbonilo, C₁-C₆ alquitio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₂-C₄ alqueniloxi, C₂-C₄ alquinloxi, C₂-C₄ alqueniltio, C₂-C₄ alquiniltio, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₆ haloalquenilo, C₂-C₆ haloalquinilo, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₄ haloalcoxialquilo, C₂-C₆ haloalquilcarbonilo, C₁-C₆ haloalquiltio, C₁-C₆ haloalquilsulfinilo, C₁-C₆ halo-

83
20

alquilsulfonilo, C₃-C₆ trialquilsililo, C₂-C₄ haloalqueniloxi, C₂-C₄ haloalquiniloxi, C₂-C₄ haloalqueniltio, C₂-C₄ haloalquiniltio, -C(O)OR₇, -C(O)NR₆R₇, -CR₆NOR₇, -NR₆R₇, -NR₆OR₇, -NR₆SO₂R₇, -NR₆C(O)R₇, -NR₆C(O)OR₇, -NR₆C(O)NR₆R₇ o -NCR₆NR₆R₇;

Y₁ representa H, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenilo o C₂-C₆ haloalquenilo, o, cuando X₁ y Y₁ son tomadas juntas, representan -O(CH₂)_nCH₂-, o -O(CH₂)_nO- donde n = 1 o 2; y

Z₁ representa H o halógeno;

R₃ y R₄ independientemente representa H, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenilo, C₃-C₆ alquinilo, hidroxilo, C₁-C₆ alcoxi, amino, C₁-C₆ acilo, C₁-C₆ carboalcoxi, C₁-C₆ alquilcarbamil, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ trialquilsililo o C₁-C₆ dialquil fosfonilo o R₃ y R₄ tomadas juntas con N representan un anillo de 5- o 6-miembros saturado; y

R₆ representa H, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ haloalquilo; y

R₇ representa C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ haloalquilo;

y los derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico,

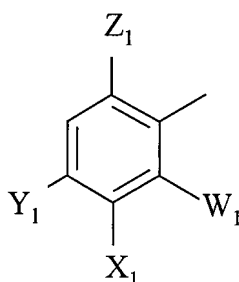
en donde los derivados agrícolamente aceptables del grupo de ácidos carboxílicos, son sales, ésteres y amidas agrícolamente aceptables, y

en donde "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y "alcoxi", en cada caso presentan una cadena recta, cadena ramificada o una molécula cíclica.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en las que R₃ y R₄ independientemente representan H.

3. Un compuesto de las Reivindicaciones 1 o 2 en el que R₁ es C₂-C₃ alquenilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en donde R_1 es vinilo.
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R_2 es ciclopropilo.
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R_2 es



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 alquiniloxi, C_2 - C_4 alqueniltio, C_2 - C_4 alquinitio, C_1 - C_6 haloalquilo, C_2 - C_6 haloalquenilo, C_2 - C_6 haloalquinilo, C_1 - C_6 haloalcoxi, C_2 - C_4 haloalcxialquilo, C_2 - C_6 haloalquilcarbonilo, C_1 - C_6 haloalquitio, C_1 - C_6 haloalquilsulfinilo, C_1 - C_6 haloalquilsulfonilo, C_3 - C_6 trialquilsililo, C_2 - C_4 haloalqueniloxi, C_2 - C_4 haloalquiniloxi, C_2 - C_4 haloalqueniltio, C_2 - C_4 halo alquinitio, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-CR_6NOR_7$, $-NR_6R_7$, $-NR_6OR_7$, $-NR_6SO_2R_7$, $-NR_6C(O)R_7$, $-NR_6C(O)OR_7$, $-NR_6C(O)NR_6R_7$ 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, representan $-O(CH_2)_nCH_2-$, o $-O(CH_2)_nO-$ donde $n = 1$ o 2 ; y

Z_1 representa H o halógeno;

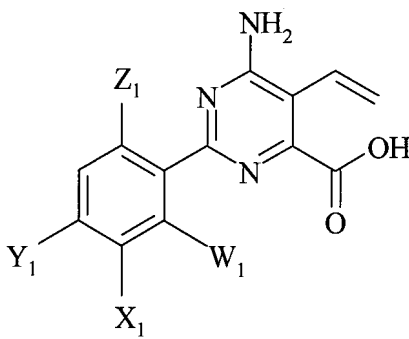
R_5 representa H o halógeno

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.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 en la que 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, y Z_1 representa H o F.

8. Un compuesto que tiene la fórmula



en la que

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;

y los derivados agrícolamente aceptables del grupo ácido carboxílico.

9. Una composición herbicida que comprende una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, en una mezcla con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable.

Resumen

Los ácidos 6-amino-4-pirimidinacarboxílico que tienen sustituyentes alquilo, alquenilo o alquinilo en la posición 5-posición y los ácidos 4-amino picolínicos que tienen sustituyentes alquilo, alquenilo 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.

AHA\AHA\ID-246070\WPC10975

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

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

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

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

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

hereby ratify the

presentada por

filed without a Power of Attorney by

como agente oficioso ante

before

en

in

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.

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 appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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, enseñanzas, 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,

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 →

CAVELIER ABOGADOS
WPODERE-21 (MINUTA N° 12.1.1.2.9.r USA)

CONSULADO GEN.

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.

88
17

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, 1978

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) 923-1186 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. WERTSCHER,

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 MESA
Cónsul General



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: Henry 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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 6th day of February 1998
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.

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 América

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.

INDIANAPOLIS
Ciudad
INDIANA
Estado

Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público Notary Public

Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 6th day of February 1998
appeared before me
Kenneth L. Loertscher

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

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, 1997
Board written consent, dated July 1, 1997

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC
Limited Liability
is a 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 Limited Liability Company is 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, United States of America

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned 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 6th 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 incluído 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 AUTHENTICATION

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-Attorney 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 C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.

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 sus actos oficiales se
les debe dar completa fe y crédito dentro y fuera de todas las
Corte de Justicia. EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y
estampado el Gran Sello del Estado de Indiana, en Indianápolis,
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.)

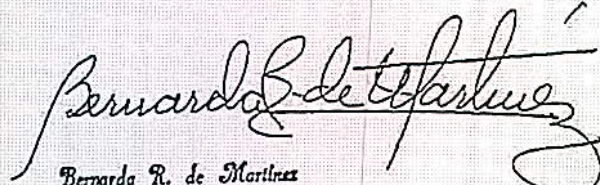
(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 221220 de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

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

Bogotá, 17 de marzo de 1998

COLO 6641-801-001-3

BRM.137


Bernardo R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1994

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

[Signature]

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA: 17 MAR 1998



BO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

022686

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

96
45

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

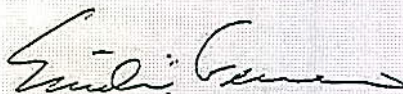
E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998 .

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ASESOR
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Ferrer*
Williamson y Luz Clemencia
Gómez de Ríos
 Quien(es) está(án) la(s) C.C.
 CC. 432019 TP 31929
 CC. 35456344 TP 23555
 Y declara(aron) que la(s) firme(s) que en este(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrer
Luz Clemencia Gómez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

96

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0062686

Bogotá D.C., Junio 26 de 2013 - 08:14:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196847652	25/06/2013	26.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036554- -00006-0000

Fecha: 2013-07-08 16:35:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 97 96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4



No. 13-161571- -00000-0000

Fecha: 2013-07-08 16:35:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97 96

COLO: 10975-841-576-2.

Sede Centro: Carrera 13 No: 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 26 de 2013 - 08:14:42