CAVELIER
ABOGADOS

Teléfono: (57-1) 347 3611

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72
BOGOTÁ 8, COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-070230- -00006-0000
Fecha: 2012-10-09 16:38:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 165

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia	:	Expediente No. **08.070.230**
Asunto	:	Solicitud de patente para: **6-(ARILO POLI-SUSTITUIDO)-4-AMINOPICOLINATOS**
Solicitante	:	DOW AGROSCIENCES LLC
Fecha solicitud	:	08 de julio de 2008

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **9230** notificado por fijación en lista del 01 de junio de 2012.

2. Mediante memorial radicado el día 27 de agosto de 2012 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **9230.**

3. Mediante oficio No. **9230** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 <u>Reivindicaciones relativas a un uso</u>

Señala el Examinador que la reivindicación 17, a pesar de hacer referencia a un método para controlar vegetación indeseable, hace referencia al uso de los compuestos reivindicados.

3.2 <u>De la solicitud de patente</u>

3.2.1 Título

Se objeta el título de la solicitud por cuanto menciona el uso que puede darse a los compuestos reivindicados, lo cual no es una característica técnica que defina la invención.

NIT. 860.041.367-3

3.2.2 Reivindicaciones

El Examinador considera que la reivindicación 1 no es concisa debido a la amplitud de las definiciones para los diferentes sustituyentes. Adicionalmente, indica la materia específica que encuentra soporte en los ejemplos de la descripción.

De otro lado se objeta el grupo de reivindicaciones 1, 10, 18 y 20, ya que no mencionan como sustituyente Br para W_2 y ciclopropilo para X_2, lo cual no se encuentra de acuerdo con los ejemplos.

Finalmente se objeta el empleo de los términos "adyuvante" y "vehículo agrícolamente" en la reivindicación 16, considerándose muy generales.

3.2.3 Descripción

En relación con la descripción se objeta el empleo de marcas comerciales para definir componentes.

3.3 <u>Análisis de patentabilidad</u>

3.3.1 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se cita el documento D1: US 6784137. El Examinador afirma que la persona del oficio medianamente versada en la materia, en vista de las enseñanzas de D1, podría realizar ensayos en donde incluya tres sustituyentes en el anillo aromático para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Igualmente se objeta el nivel inventivo de la reivindicación 16.

4. <u>Respuesta a las objeciones</u>

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 <u>Modificación de una solicitud en trámite</u>

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito

presentar una nueva memoria descriptiva, un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones y un nuevo título para la solicitud.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se ha modificado el texto de la descripción reemplazando las marcas comerciales por la denominación química genérica, en los casos en que es posible.

De otro lado se ha restringido la reivindicación 1 tal como señala el Examinador, para los sustituyentes que encuentran soporte en la descripción. No obstante, se han adicionado los siguientes grupos químicos para los sustituyentes señalados, toda vez que éstos también encuentran soporte en los ejemplos:

- Metanosulfinilo para X_2 basado en el compuesto 83 (éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metanosulfinil-fenil) piridina-2-carboxílico)

- Metanosulfonilo para X_2 basado en el compuesto 84 (éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonilfenil) piridina-2-carboxílico)

- Nitro para Z_3 basado en el ejemplo 47 (éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)-piridina-2-carboxílico)

- amino para Z_3 basado en el ejemplo 48 (éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(5-amino-4-cloro-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico).

Las reivindicaciones restantes han sido modificadas según la nueva reivindicación 1 y se han adicionado dos reivindicaciones nuevas (reivindicaciones 11 y 12), dirigidas a los compuestos específicos que encuentran soporte en los ejemplos de la descripción.

Adicionalmente, la reivindicación 16 (nueva reivindicación 6) ha sido modificada para incluir los posibles adyuvantes mencionados en la descripción.

Por otra parte no se incluye la reivindicación 17.

Finalmente, se ha modificado el título de la solicitud para no incluir información no técnica de la invención. El nuevo título es:

6-(ARILO POLI-SUSTITUIDO)-4-AMINOPICOLINATOS

En consecuencia, tanto la descripción como las reivindicaciones y el título presentan la invención de conformidad con las disposiciones actuales y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

> **Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

> *"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, <u>se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella</u>, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado".*
> [señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

Ahora bien, con el fin de demostrar el efecto técnico inesperado de los compuestos de la presente solicitud, se presenta junto con el presente memorial, copia de la declaración juramentada realizada por el Sr. Paul Schmitzer, con fecha de 19 de septiembre 2007. La declaración explica que los compuestos actualmente reivindicados son inesperadamente superiores a los de D1. En vista de esta evidencia, la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU. permitió la patente.

Tal como indica el Sr. Schmitzer, la comparación de la actividad pre-emergente entre el compuesto 195 de D1 y el compuesto 105 de la presente solicitud, muestra que la adición de un sustituyente flúor en la posición 2 del anillo fenilo en el compuesto de la presente solicitud permite obtener un valor de GR80 mucho menor, demostrando así que el compuesto 105 es mucho más activo respecto al revelado en D1. Lo mismo aplica para el compuesto 189 de D1 y el compuesto 122 de la presente solicitud(valores GR_{20}), los cuales se diferencian por la adición de un sustituyente metoxi en la posición 3 del anillo fenilo en el compuesto de D1.

Los efectos mencionados se repiten para otros compuestos probados (ver declaración del Sr. Schmitzer).

Teniendo en cuenta los resultados experimentales reportados en la declaración juramentada que se adjunta, es posible determinar que los compuestos de la presente solicitud demuestran tanto una selectividad mejorada como una eficacia mejorada, que no se presenta, sugiere o revela para los compuestos más cercanos revelados en D1.

En consecuencia, se solicita atentamente revisar el documento adjunto, el cual es un soporte o evidencia muy clara del efecto técnico inesperado que aportan los compuestos de la presente solicitud al estado de la técnica y que no es obvio a partir de la información de D1.

De otro lado, el mérito investigativo aportado por la presente solicitud ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado el privilegio de patente para una invención equivalente a la reivindicada en la presente solicitud, siendo éste un indicio de su patentabilidad. La presente solicitud ha obtenido privilegio de patente en los

CAVELIER
ABOGADOS

siguientes países o comunidades: Europa, Australia, Alemania, Francia, Reino Unido, Italia, Corea del Sur, México, Malasia, Polonia, Rusia, Estados Unidos y Vietnam.

4.3 Conclusión

Con las modificaciones y argumentos acá presentados, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. 9230.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente para las reivindicaciones 1 a 12. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 9223, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nueva memoria descriptiva
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Recibo por concepto de presentación de dos (2) reivindicaciones adicionales a la décima por valor de $60.000
- Declaración juramentada del Sr. Paul Schmitzer

Señor Director,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-10975-0841-019-4
JMS\JMS\ID-227327\WPC10975
No. M-2012-227327\JMS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. **Identificación del Tramite**

☐ **Error material** ☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**

☒ 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, Indiana 46268	Indianapolis

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	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	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	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

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 08.070.230

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

☒ **Modificación al capítulo descriptivo.**
Presento nuevo capitulo descriptivo , el cual solicito que sea tenido en cuenta al realizar del examen de patentabilidad

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☒ **Modificación al Titulo**
Solicito respetuosamente a su despacho tener en cuenta que el nuevo titulo de esta solicitud de patente ha quedado como sigue: **"6-(ARILO POLI-SUSTITUIDO)-4-AMINOPICOLINATOS"**

5. Anexos

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $60.000

6. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

JMS\NCA\WPC10975\ID-227415

6-(ARILO POLI SUSTITUIDO)-4-AMINOPICOLINATOS Y SU USO COMO HERBICIDAS

La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitudes Provisionales Norteamericanas Series Nos. 60/758,701, presentada el 13 de enero del 2006 y 60/850,145, presentada el 6 de octubre del 2006.

Campo de la Invención

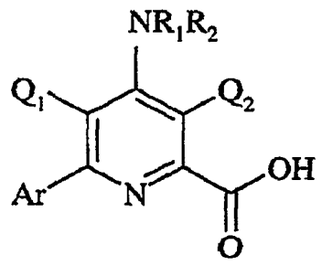
La presente invención se refiere a ciertos 6-(arilo poli sustituido)-4-aminopicolinatos novedosos y sus derivados y al uso de estos compuestos como herbicidas.

Antecedentes de la Invención

En la técnica se han descrito una cantidad de ácidos picolínicos y sus propiedades pesticidas. La Patente Norteamericana No. 6,784,137 B2 describe un género de ácidos 6-aril-4-aminopicolínicos y sus derivados y su uso como herbicidas. Ahora se ha descubierto que ciertas sub-clases particulares del género descrito en la Patente '137, tienen una actividad y selectividad herbicida mejorada en gran parte.

Actualmente se ha descubierto que ciertos ácidos 6-(arilo poli sustituido)-4-aminopicolínico y sus derivados son herbicidas superiores con amplio espectro de control de pestes contra plantas arboladas, pastos y juncias, así como hojas anchas y con una excelente selectividad de cosechas. El compuesto posee además excelentes perfiles toxicológicos ambientales.

La presente invención incluye compuestos de la fórmula I:



I

en donde

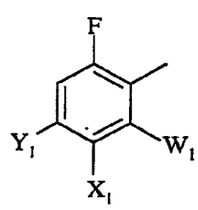
Q_1 representa H o F;

Q_2 representa un halógeno siempre y cuando o Q_1 sea H entonces Q_2 es Cl o Br;

R_1 y R_2 representan independientemente H, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 alquenilo, C_3-C_5 alquinilo, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi, amino, C_1-C_6 acilo, C_1-C_6 carboalcoxi, C_1- C_6 alquilcarbamilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 trialquilsililo o fosfonilo de C_1-C_6 dialquilo o R_1 y R_2 tomados en conjunto con N representan un anillo saturado de 5 ó 6 miembros; y

Ar representa un grupo arilo polisustituido seleccionado del grupo que consiste en

a)



en donde

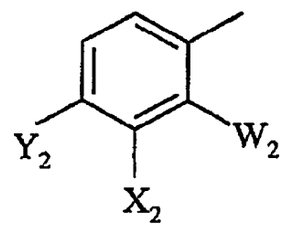
W_1 representa halógeno;

X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, $C_r C_4$ haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi sustituido con C_1-C_4 alcoxi, -CN, $-NR_3R_4$ o acetilo o propionilo fluorinado;

Y_1 representa C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, halógeno o -CN, o, cuando X_1 y Y_1 son tomados en conjunto, representa -$O(CH_2)_nO$- en donde n = 1 ó 2; y

R_3 y R_4 representan independientemente H o C_1-C_4 alquilo;

b)



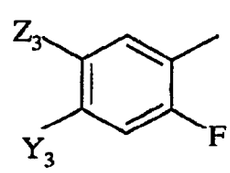
en donde

W_2 representa F o Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi sustituido con C_1-C_4 alcoxi, $-NR_3R_4$ o acetilo o propionilo fluorinado;

Y_2 representa halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo o -CN, o, cuando W_2 representa F, X_2 y Y_2 tomados en conjunto representan -$O(CH_2)_nO$- en donde n = 1 ó 2; y

R_3 y R_4 representan independientemente H o C_1-C_6 alquilo; y c)



en donde

Y_3 representa halógeno, -CN o $-CF_3$;

Z_3 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi sustituido con C_1-C_4 alcoxi, $-NR_3R_4$ o acetilo

o propionilo fluorinado; y

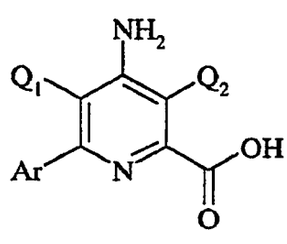
R_3 y R_4 representan independientemente H, o C -C_6 alquilo;

y derivados agrícolamente aceptables del grupo de ácido carboxílico.

Los compuestos de la Fórmula I, en donde Y_1, Y_2 o Y_3 representan Cl, Br o CF_3, en donde W_1 o W_2 representan Cl o F, en donde X_1 o X_2 representan C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 tioalcoxi , C_1-C_4 haloalquilo o NR_3R4, y en donde Z representa C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 tioalcoxi, C_1-C_4 haloalquilo o NR_3R_4 son preferidos independientemente.

La presente invención incluye composiciones herbicidas que comprende una cantidad de herbicidamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I y derivados agrícolamente aceptables del grupo de ácido carboxílico en mezcla en adiciones con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable. La presente invención también incluye un método para utilizar los compuestos y composición de la presente invención para exterminar o controlar vegetación indeseable, a través de la aplicación de una cantidad de herbicida de compuesto a la vegetación o al lugar de la vegetación, así como a la tierra, antes del afloramiento de la vegetación. La presente invención incluye además intermediarios para la preparación de los compuestos.

Los compuestos heroicidad de la presente invención son derivados de ácidos 4-aminopicolínico de la Fórmula II:



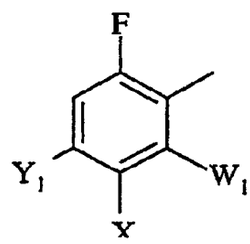
II

en donde

Q_1 representa H o F;

Q_2 representa un halógeno siempre y cuando Q_1 sea H entonces Q_2 es Cl o Br; y

Ar representa un grupo arilo polisustituido seleccionado del grupo que consiste en a)



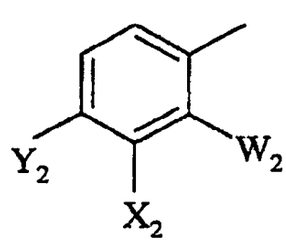
en donde

W_1 representa halógeno;

X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi sustituido con C_1-C_4 alcoxi, -CN, acetilo o propionilo fluorinado, o $-NR_3R_4$;

Y^{-1} representa C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, halógeno o -CN o, cuando X_1 y Y_1 son tomadas en conjunto, representa N -$O(CH_2)_nO$- en donde n = 1 ó 2; y

R_3 y R_4 representan independientemente H, o C_1-C_4 alquilo; b)



en donde

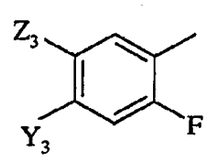
W_2 representa F o Cl;

X_2 representa, F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4

alquilsulfonilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi sustituido con C_1-C_4 alcoxi, acetilo o propionilo fluorinado, o $-NR_3R_4$;

Y_2 representa halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo o -CN, o cuando W_2 representa F, X_2 y Y_2 tomadas en conjunto representan $-O(CH_2)_nO-$ en donde n = 1 ó 2; y

R_3 y R_4 representan independientemente H, o C_1-C_6 alquilo; y c)



en donde

Y_3 representa halógeno, -CN o $-CF_3$;

Z_3 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi con sustituido C_1-C_4 alcoxi, acetilo o propionilo fluorinado, o $-NR_3R_4$; y

R_3 y R_4 representan independientemente H, o C_1-C_6 alquilo.

Estos compuestos están caracterizados por poseer un Cl o F en la posición-3, H o F en la posición-5 y un grupo arilo tri o tetra-sustituido en la posición-6 del anillo de piridina. Los compuestos en los cuales Cl está en la posición-3 y H está en la posición-5 son generalmente preferidos. Los grupos arilo sustituidos preferidos incluyen grupos fenilo 2,3,4-trisustituidos, 2-fluoro-4,5-trisustituido y 2-fluoro-4,5,6-tetrasustituido. Los grupos arilo sustituidos particularmente preferidos incluyen aquellos en donde Y_1, Y_2 o Y_3 representan Cl, Br o CF_3, en donde W_1 o W_2 representa Cl o F, en donde X_1 o X_2 representan C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 tioalcoxi, C_1-C_4 haloalquilo o NR_3R4, y en

donde Z representa C_1-C_4 alcoxi, Ci -C_4 tioalcoxi , CrC_4 haloalquilo o NR_3R_4.

El grupo amino en la posición-4 del anillo de piridina puede ser sustituido o no sustituido con uno o más de C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 alquenilo, C_3-C_6 alquinilo, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi o sustituyentes amino. El grupo amino puede ser derivado en forma adicional como una amida, un carbamato, una urea, una sulfonamida, una sililamina o un fósforoamidato. Dichos derivados tienen la capacidad de romperse en la amina. Se prefiere un grupo amino no sustituido.

Los ácidos carboxílicos de la Fórmula I se consideran que serán los compuestos que realmente exterminen o controlen la vegetación indeseable y normalmente son los preferidos. Los análogos de estos compuestos en los cuales el grupo de ácido del ácido picolínico es derivado para formar un sustituyente relacionado pueden ser transformados dentro de las plantas o el ambiente a un grupo de ácido que posea esencialmente el mismo efecto herbicida y están dentro del alcance de la presente invención. Por consiguiente, un "derivado agrícolamente aceptable", cuando se utilice para describir la funcionalidad del ácido carboxílico en la posición-2, se define como cualquier sal, éster, acil hidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acilcianuro, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, ditioléster, nitrilo o cualquier otro derivado de ácido conocido en la técnica el cual, (a) no afecte sustancialmente la actividad de herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 6-aril-4-aminopicolínico, y (b) éste o puede ser hidrolizado, oxidado o metabolizado en plantas o tierra para el ácido picolínico de la Fórmula I, el cual dependiendo del pH, está en la forma disociada o no disociada. Los derivados agrícolamente aceptables preferidos del ácido carboxílicos son sales, ésteres

y amidas agrícolamente aceptables. De igual manera, un derivado "agrícolamente aceptable" cuando se utiliza para describir la funcionalidad de amina en la posición-4, se define como cualquier sal, sililamina, fosforilamina, fosfinimina, fosforamidato, sulfonamida, sulfilimina, sulfoximina, aminal, hemiaminal, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, amidina, urea, imina, nitro, nitroso, azida, o cualquier otro nitrógeno que contenga un derivado conocido en la técnica, el cual (a) no afecte sustancialmente la actividad herbicida del ingrediente activo, es decir, el ácido 6-aril-4-aminopicolínico, y (b) sea o pueda ser hidrolizado en plantas o tierra para una amina libre de la Fórmula II. *N*-óxidos los cuales tienen la capacidad de romperse en la picolina de origen de la Fórmula II, también están abarcados por el alcance de la presente invención.

Las sales adecuadas incluyen las derivadas de metales álcali o de tierra alcalina y los derivados de amonia y aminas. Los cationes preferidos incluyen cationes de sodio, potasio, magnesio, y aminio de la fórmula:

$$R_5R_6R_7NH^+$$

en donde R_5, R_6, y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno o C_1-C_{12} alquilo, C_3-C_{12} alquenilo o C_3-C_{12} alquinilo, es opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxi, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio o fenilo, siempre que R_5, R_6, y R_7 sean estéricamente compatibles. Además, cualquiera de los dos de R_5, R_6, y R_7 juntos pueden representar una porción difuncional 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 pueden ser preparados a través del tratamiento de compuestos de la Fórmula I con un hidróxido de metal, tal como hidróxido de sodio, o una amina, tal como amonia, trietilamina, dietanolamina, 2-

metiltiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxietil-amina, morfolina, ciclododecilamina, o bencilamina. Las sales de amina con frecuencia son formas preferidas de los compuestos de la Fórmula I, debido a que son solubles en agua y se prestan a la preparación de composiciones herbicidas con base acuosa deseables.

Los ésteres adecuados incluyen los derivados de alcoholes de C_1-C_{12} alquilo, C_3-C_{12} alquenilo o C_3-C_{12} alquinilo, tales como metanol, *iso*-propanol, butanol, 2-etilhexanol, butoxietanol, metoxipropanol, alcohol arílico, alcohol propargílico o ciclohexanol. Los ésteres pueden ser preparados acoplando el ácido picolínico con el alcohol utilizando cualquier número de agentes de activación adecuados, tales como los utilizados para acoplamientos de péptido tales como diciclohexilcarbodi-imida (DCC) o di-imidazole de carbonilo (CDI), haciendo reaccionar el cloruro de ácido correspondiente y un ácido picolínico de la Fórmula I con un alcohol adecuado, o haciendo reaccionar el ácido picolínico correspondiente de la Fórmula I con un alcohol adecuado en la presencia de un catalizador de ácido. Las amidas adecuadas incluyen las derivadas de amonia o de aminas de C_1-C_{12} alquilo, C_3-C_{12} alquenilo o C_3-C_{12} alquinilo mono o di-sustituidas, tales como pero sin limitarse a dimetilamina, dietanolamina, 2-metiltiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, ciclododecilamina, bencilamina o aminas cíclicas aromáticas con o sin heteroátomos adicionales tales como pero sin limitarse a aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrole, imidazole, tetrazole o morfolina. Las amidas pueden ser preparadas haciendo reaccionar el cloruro de ácido picolínico correspondiente, anhídrido mezclado o éster carboxílico de la Fórmula I con amonia o con una amina adecuada.

Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo", tal como ser utiliza en la presente invención, incluyen dentro de su alcance porciones de cadena recta, cadena ramificada y cíclicas, los términos "alquenilo" y "alquinilo" están proyectados para incluir uno o más enlaces insaturados.

El término "arilo", así como términos derivados tales como "ariloxi", se refiere a fenilo.

A menos que se límite específicamente de otra forma, el término "halógeno", incluyendo términos derivados tales como "halo", se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo. Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" se refieren a grupos alquilo y alcoxi sustituidos con de 1 hasta el máximo número posible de átomos de halógeno.

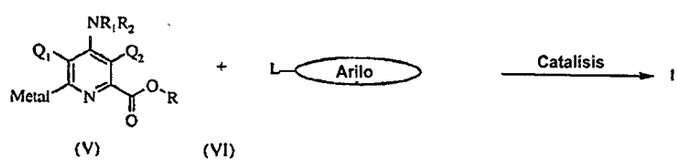
Los compuestos de la Fórmula I pueden ser elaborados utilizando procedimientos químicos bien conocidos. Los materiales de partida requeridos son procedimientos de utilización estándar fácilmente sintetizados o comercialmente disponibles.

Las aril picolinas-sustitituidas-6 de la Fórmula I pueden ser preparadas a partir de un número de formas, en las cuales son bien conocidas en la técnica, por ejemplo, a través de la reacción de una piridina sustituida en forma adecuada con un grupo de partida fácil en la posición-6 (III), con un compuesto organometálico el tipo (IV) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de metal de transición

En este caso, "L" puede ser cloro, bromo, yodo o

trifluorometanosulfonato, "Metal" puede ser Mg-haluro, Zn-haluro, tri-(C_1-C_4 alquilo)estaño, litio, cobre, o $B(OR_8)(OR_9)$), en donde R_8 y R_9, son, independientemente uno del otro, hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, o cuando se toman en conjunto forman un grupo de etileno o propileno, y "Catalizador" es un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como diacetato de paladio, bis(trifenilfosfna)paladio(II)dicloruro o un catalizador de níquel, tal como níquel(II)acetilacetonato, bis(trifenilfosfina)níquel(II) cloruro.

Como alternativa, los compuestos de la Fórmula I pueden ser preparados mediante la reacción de una piridina sustituida con metal-6 sustituido en forma adecuado (V) con un compuesto de arilo del tipo (VI) en un solvente inerte en la presencia de un catalizador de metal de transición.



En este caso, "L" puede ser cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato y "Metal" puede ser Mg-haluro, Zn-haluro, tri-(C_1-C_4 alquilo)estaño, litio, cobre, o $B(OR_8)(OR_9)$, en donde R_8 y R_9, son, independientemente uno del otro, hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, o cuando se toman en conjunto forman un grupo de etileno o propileno, y "Catalizador" puede ser un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador de paladio tal como diacetato de paladio, bis(trifenilfosfna)paladio(II)dicloruro o un catalizador de níquel, tal como níquel(II)acetilacetonato, bis(trifenilfosfina)níquel(II) cloruro.

Las reacciones con ácidos borónicos o ésteres son bien

conocidas, tal como se ejemplifica a través de las siguientes referencias:

(1) WJ. Thompson y J. Gaudino, J. Org. Chem., 49, 5223 (1984);

(2) S. Gronowitz y K. Lawitz, Chem. Sen, 24, 5 (1984);

(3) S. Gronowitz y asociados, Chem. Scr., 26, 305 (1986);

(4) J. Stavenuiter y asociados, Heterocycles, 26, 2711 (1987);

(5) V. Snieckus y asociados, Tetrahedron Letters, 28, 5093 (1987);

(6) V. Snieckus y asociados, Tetrahedron Letters, 29, 2135 (1988);

(7) M.B. Mitchell y asociados, Tetrahedron Letters, 32, 2273 (1991); Tetrahedron, 48, 8117 (1992);

(8) JP-A 93/301870.

Las reacciones con compuestos de Grignard (metal = Mg-Hal):

(9) L.N. Pridgen, J. Heterocyclic Chem., 12, 443 (1975);

(10) M. Kumada y asociados, Tetrahedron Letters, 21, 845 (1980);

(11) A. Minato y asociados, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 5319 (1984).

Reacción con compuestos de órgano zinc (metal = Zn-Hal):

(12) A.S. Bell y asociados, Synthesis, 843 (1987);

(13) A.S. Bell y asociados, Tetrahedron Letters, 29, 5013 (1988);

(14) J.W. Tilley y S. Zawoiski, J. Org. Chem., 53, 386 (1988); ver también referencia .(9).

Reacciones con compuestos de órgano estaño (metal = $Sn(C_1\text{-}C_4(\text{alquilo})_3)$:

(15) T.R. Bailey y asociados, Tetrahedron Letters, 27,

4407 (1986);

(16) Y. Yamamoto y asociados, Synthesis, 564 (1986); ver también referencia (6).

El acoplamiento de III+IV, o V+VI puede, cuando es adecuado, estar seguido de reacciones en cualquier anillo para obtener derivados adicionales de los compuestos de de la Fórmula I.

Las piridinas sustituidas en forma adecuada en la Fórmula III, en donde L es cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato pueden obtenerse fácilmente a través de métodos bien conocidos; ver la Publicación WO 0151468. Por ejemplo, los análogos 6-bromo pueden prepararse mediante la reducción de diversos intermediarios clave, por ejemplo, los análogos 6-bromo-4-azido, 6-bromo-4-nitro, y 6-bromo-4-nitro piridina N-óxido correspondientes. Estos intermediarios, a su vez, pueden ser preparados ya sea mediante desplazamiento nucleofílico de los análogos 6-bromo-4-halo con NaN_3 o mediante nitración electrofílica de los 6-bromopiridina-*N*-óxidos correspondientes. Como alternativa, dichos análogos pueden ser preparados mediante afinación directa de los análogos 4,6-dibromo correspondientes.

Los derivados amino de 4-*N*-amida, carbamato, urea, sulfonamida, sililamina y fosforamidata pueden ser preparados a través de la reacción del compuesto de amino libre, por ejemplo, con un haluro de ácido adecuado, cloroformato, cloruro de carbamilo, cloruro de sulfonilo, cloruro de sililo o clorofosfato.

Los análogos 4-amino sustituido pueden ser preparados haciendo reaccionar el 4-halopiridina-2-carboxilato correspondiente o cualquier otro sustituyente-4 desplazable con la amina sustituida.

Los compuestos de la Fórmula I, obtenidos a través de cualquiera estos procesos, se pueden recuperar a través de medios convencionales. Normalmente, la mezcla de reacción se acidifica con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico, y se extracta con un solvente orgánico, tal como acetato de etilo o cloruro de metileno. El solvente orgánico y otros volátiles pueden ser eliminados mediante destilado o evaporación, para obtener el compuesto deseado de la Fórmula I, el cual puede ser purificado a través de procedimientos estándar, tal como mediante recristalización o cromatografía.

Los compuestos de la Fórmula I se ha descubierto que serán útiles como herbicidas pre-afloramiento y post-afloramiento. Se pueden emplear en rangos de aplicación no selectivos (superiores para controlar un amplio espectro de vegetación en un área o en rangos menores de aplicación para el control selectivo de vegetación indeseable. Las áreas de aplicación incluyen pasturas y extensiones de tierra dedicadas a la cría de animales de pasto, bordes del camino y pasos libres, líneas de energía y cualesquiera áreas industriales en donde se necesite control de vegetación indeseable. Otro uso es el control de vegetación no deseada en cosechas tales como maíz, arroz y cereales. También se pueden utilizar para controlar vegetación indeseable en cosechas de árboles tales como cítricos, manzana, ficus, palma de aceite, bosques y otros. Normalmente se prefiere emplear los compuestos post-afloramiento. Normalmente es preferido además utilizar los compuestos para controlar un amplio espectro de plantas arboladas, de hoja ancha y malezas de pasto y juncias. El uso de los compuestos para controlar vegetación indeseable en cosechas establecidas es especialmente indicado. Aunque cada uno de los compuestos de 6-aril-4-aminopicolínico

comprendidos en la Fórmula I, está dentro del alcance de la presente invención, el grado de actividad herbicida, la selectividad de cosecha y el espectro de control de maleza obtenido varía dependiendo de los sustituyentes presentes. Un compuesto adecuado para cualquier utilidad de herbicida especifica, puede ser identificado utilizando la información presentado en la presente invención y en las pruebas de rutina.

El término herbicida se utiliza en la presente invención para significar un ingrediente activo que extermina, controla o modifica en forma adversa de otra manera el crecimiento de las plantas. Una cantidad herbicidamente efectiva o de control de vegetación, es una cantidad de ingrediente activo que origina un efecto de modificación adversa e incluye desviaciones del desarrollo natural, exterminación, regulación, disecación, retardo y similares. Los términos "plantas" y "vegetación" incluyen semillas germinantes, semilleros de afloramiento y vegetación establecida.

La actividad herbicida es exhibida por los compuestos de la presente invención en donde se aplican directamente a la planta o al lugar de la planta en cualquier etapa e crecimiento o antes de la plantación o afloramiento. El efecto observado depende de las especies de planta que serán controladas, la etapa de crecimiento de la planta, los parámetros de aplicación de dilución y tamaño de gota de rocío, el tamaño de partícula de los componentes sólidos, las condiciones ambientales al momento del uso, el compuesto específico empleado, los adyuvantes y transportadores específicos empleados, el tipo de tierra y similares, así como la cantidad de químico aplicada. Estos y otros factores pueden ser apostados como es bien conocido en la técnica, para promover una acción herbicida selectiva o no selectiva. Generalmente, se prefiere aplicar los

compuestos de la Fórmula I posterior al afloramiento a vegetación indeseable relativamente inmadura para lograr el máximo control de las malezas.

Los rangos de aplicación de 1 a 1,000 g/Ha son los generalmente empleados en operaciones post-afloramiento. Para aplicaciones pre-afloramiento, los rangos de 1 a 2,000 g/Ha son generalmente empleados. Los rangos mayores designados generalmente proporcionan control no selectivo de una amplia variedad de vegetación indeseable. Los rangos menores normalmente proporcionan control selectivo y pueden ser empleados en el lugar de las cosechas.

Los compuestos herbicidas de la presente invención con frecuencia se aplican junto con uno o más de otros herbicidas para controlar una variedad más amplia de vegetación indeseable. Cuando se utilizan junto con otros herbicidas, los compuestos reivindicados en la presente invención pueden ser formulados con el otro herbicida o herbicidas, mezclados en tanque con el otro herbicida o herbicidas o aplicados en secuencias con el otro herbicida o herbicidas. Algunos de los herbicidas que pueden ser empleados junto con los compuestos de la presente invención incluyen: *herbicidas de amida* tales como alidoclor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrole, CDEA, clortiamid, ciprazole, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamida, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid y tebutam; *herbicidas de anilida* tales como cloranocril, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafen y propanil; *herbicidas de arilalanina* tales como

benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicidas de cloroacetanilida* tales como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatil, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinaclor, terbuclor, tenilclor y xilaclor; *herbicidas de sulfonanilida* tales como benzofluor, perfluidona, pirimisulfan y profluazol; *herbicidas de sulfonamida* tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalin; *herbicidas antibióticos* tales como bilanafos; *herbicidas de ácido benzoico* tales como cloramben, dicamba, 2,3,6-TB A y tricamba; *herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoic*o tales como bispiribac y piriminobac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoio* tales como piritiobac; *herbicidas de ácido ftálico* tales como clortal; *herbicidas de ácido* picolínico tales como aminopiralid, clopiralid y picloram; *herbicidas de ácido quinolinecarboxílic*o tales como quinclorac y quinmerac; *herbicidas de arsénico* tales como ácido cacodilico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenita de potasio y arsenita de sodio; *herbicidas de benzoilciclohexanediona* tales como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; *herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranil*o tales como benfuresato y etofumesatoato; *herbicidas de carbamato* tales como asulam, carboxazole clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; *herbicidas de carbanilato* tales como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etil, profam y "swep"; *herbicidas de oxima de ciclohexeno* tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralcoxidim; *herbicidas de ciclopropilisoxazole* tales como isoxaclortole y isoxaflutole; *herbicidas de dicarboximida* tales como benzfendizona, cinidon-

etil, flumezin, flumiclorac, flumioxazin y flumipropin; *herbicidas de dinitroanilina* tales como benfluralin, butralin, dinitramina, etalfluralin, flucloralin, isopropalin, metalpropalin, nitralin, orizalin, pendimetalin, prodiamina, profluralin y trifluralin; *herbicidas de dinitrofenol* tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen y medinoterb; *herbicidas de éter difenílico* tales como etoxifen; *herbicidas de éter nitrofenílico* tales como acifluorfen, aclonifen, bifenox, clometoxifen, clornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglucofen, fluoronitrofen, fomesafen, furiloxifen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen; *herbicidas de ditiocarbamato* tales como dazomet y metam; *herbicidas alifáticos halogenados* tales como alorac, cloropon, dalapon, flupropanato, hexacloroacetona, yodometano, metil bromida, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolinona* tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin y imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tales como sulfamato de amonio, bórax, clorato de calcio, sulfato de sobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrilo* tales como bromobonil, bromoxinil, cloroxinil, diclobenil, yodobonil, ioxinil y piraclonil; *herbicidas de órganofosforo* tales como amiprofos-metil, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glufosato y piperofos; *herbicidas fenoxi* tales como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbón, etnipromid, fenteracol y trifopsima; *herbicida fenoxiacético* tales como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutíricos* tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiónicos* tales como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop,

mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicoas* tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicida de fenilenodiamina* tales como dinitramina y prodiamina; *herbicidas de pirazolilo* tales como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotola, pirazoxifen, piroxasulfona y topramezona; *herbicidas de pirazolinfenilo* tales como fluazolato y piraflufen; *herbicidas* de *piridazina* tales como credazina, piridafol y piridato; *herbicidas de piridazinona* tales como brompirazon, cloridazon, dimidazon, flufenpir, metflurazon, norflurazon, oxapirazon y pidanon; *herbicidas* de *piridina* tales como aminopiralid, cliodinato, clopiralid, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafen, piriclor, tiazopir y triclopir; *herbicidas pirimidinodiamina* tales como iprimidam y tioclorim; *herbicidas de amonio cuaternario* tales como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; *herbicidas de tiocarbamato* tales como butilato, cicloato, di-allato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbazilo, tri-alato y vemolato; *herbicidas* de *tiocarbonato* tales como dimexano, EXD y proxan; *herbicidas de tiourea* tales como metiuron; *herbicidas de triazina* tales como dipropetrin, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* tales como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; *herbicidas de metoxitriazina* tales como atraton, metometon, prometon, secbumeton, simeton y terbumeton; *herbicidas* de *metiltiotriazina* tales como ametrin, aziprotrina, cianatrin, desmetrin, dimetametrin, methoprotrina,

prometrin, simetrin y terbutrin; *herbicidas de triazinona* tales como ametridiona, amibuzin, hexazinona, isometiozin, metamitron y metribuzin; *herbicidas de triazole* tales como amitrole, cafenstrole, epronaz y flupoxam; *herbicidas de triazolona* tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tiencarbazona-metilo; *herbicidas de triazolopirimidina* tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; *herbicidas de uracilo* tales como butafenacilo, bromacilo, flupropacilo, isocilo, lenacilo y terbacilo; 3-feniluracilos; *herbicidas de urea* tales como benztiazuron, cumiluron, cicluron, dicloralurea, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabenztiazuron, monisouron y noruron; *herbicidas de fenilurea* tales como anisuron, buturon, clorbromuron, cloreturon, clorotoluron, cloroxuron, dairauron, 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* tales como amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuroπ, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, ortosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron y trifloxisulfuron; *herbicidas de triazinilsulfonilurea* tales como clorsulfuron, cinosulfuron, etametsulfuron, yodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron, tifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron y tritosulfuron; *herbicidas de tiadiazolilurea* tales como butiuron, etidimuron, tebutiuron, tiazafluron y tidiazuron; y

herbicidas no clasificados tales como acroleina, alcohol alilo, azafenidin, benazolin, bentazona, benzobiciclon, butidazole, cianamida de calcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazole, clorflurenol, cinmetilin, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofan, metazole, isotiocianato de metilo, nipiraclofen, OCH, oxadiargilo, oxadiazon, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxaden, prosulfalin, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rodetanilo, sulglucapin, tidiazimin, tridifano, trimeturon, tripropindan y tritac. Los compuestos herbicidas de la presente invención pueden además ser utilizados junto con glifosato, glufosinato o 2,4-D en cosechas tolerantes al glifosato, tolerantes a glucosinato o tolerantes a 2,4-D. Generalmente se prefiere utilizar los compuestos de la presente invención en combinación con herbicidas que son selectivos para la cosecha que esté siendo tratada y que complementan el espectro de las malezas controladas a través de estos compuestos en el rango de aplicación empleado. Generalmente se prefiere además aplicar los compuestos de la presente invención y otros herbicidas complementarios al mismo tiempo, ya sea como una formulación de combinación o como una mezcla en tanque.

Los compuestos de la presente invención generalmente pueden ser empleados en combinación con aseguradores herbicidas tales como benoxacor, bentiocarb, brassinolida, cloquintocet (mexil), ciometrinilo, daimuron, diclormid, diciclonon, dimepiperato, disulfoton, fenclorazole-etilo, fenclorim, flurazole, fluxofenim, furilazole, isoxadifen-etilo, mefenpir-dietilo, MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinilo, R29148 y amidas de ácido *N*-fenil-sulfonilbenzoico,

para aumentar su selectividad. Adicionalmente pueden ser empleados para controlar la vegetación inicial de muchas cosechas que han sido hechas tolerantes a o resistentes a los mismos, o a otros herbicidas mediante manipulación genética o mediante mutación y selección. Por ejemplo, el maíz, trigo, arroz, frijol soya, betabel, algodón, cánula y otras cosechas que se han hecho tolerantes o resistentes a los compuestos que son inhibidores de sintasa de acetolactato en plantas sensibles, pueden ser tratadas. Se pueden tratar también muchas cosechas tolerantes a glifosato y glufosinato, solas o en combinación con estos herbicidas. Algunas cosechas (por ejemplo algodón) se han vuelto tolerantes a herbicidas auxínicos tales como ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Estos herbicidas pueden ser utilizados para tratar cosechas resistentes u otras cosechas tolerantes a auxina.

Aunque es posible utilizar los compuestos de 6-aril-4-amino-picolinato de la Fórmula I directamente como herbicidas, se prefiere utilizar en éster que contienen una cantidad herbicidamente efectiva de compuestos junto con al menos un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable. Los adyuvantes o vehículos adecuados no deben ser citotóxicos para cosechar valiosas, particularmente en las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones para el control selectivo de maleza en la presencia de cosechas, y no deben reaccionar químicamente con los compuestos de la Fórmula I u otros ingredientes de la composición. Dichas mezclas pueden ser diseñadas para aplicación directamente a malezas o sus lugares o pueden ser concentrados a formulaciones que normalmente se diluyen con transportadores y adyuvantes adicionales antes de la aplicación. Pueden ser sólidos, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos dispersibles en agua o polvos

humectables, o líquidos tales, por ejemplo concentrados emulsificables, soluciones, emulsiones o suspensiones

Los adyuvantes y transportadores agrícolas adecuados que son útiles en preparar las mezclas de herbicidas de la presente invención, son bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los transportadores líquidos que pueden ser empleados incluyen agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, cetona de metil etilo, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter monometílico de propilénglicol y éter monometílico de dietilénglicol, metanol, etanol, isopropanol, alcohol amílico, etilénglicol, propilénglicol, glicerina y similares. El agua generalmente es el transportador de elección para la dilución de concentrados.

Los transportadores sólidos adecuados incluyen talco, arcilla de profilito, sílice, arcilla de atapulgus, arcilla de caolin, harina fósil, yeso, tierra diatomácea, lima, carbonato de calcio, arcilla de bentonita, tierra de Fuller, centros de semilla de algodón, harina de trigo, harina de fríjol soya, piedra pómez, harina de madera, harina de cubierta de nuez, lignina y similares.

Normalmente es deseable incorporar uno o más agentes de superficie activa en las composiciones de la presente invención. Dichos agentes de superficie activa se emplean convenientemente en composiciones tanto sólidas como líquidas, especialmente las diseñadas para diluirse con un transportador antes de la aplicación. Los agentes de superficie activa pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos de carácter, y pueden ser empleados como agentes emulsificantes, agentes de humectación, agentes de suspensión, o para otros

propósitos. Los agentes de superficie activa típicos incluyen sales de sulfatos de alquilo, tales como sulfato laurilo de dietanol-amonio; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecil-bencenosulfonato de calcio; productos de adición de óxido de alquilfenol-alquileno, tales como nonilfenol-C_{18} etoxilato; productos de adición de óxido de alcohol-alquileno, tales como etoxilato de alcohol-C_{16} tridecílico; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftaleno-sulfonato, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquilo de sales de sulfosuccinato, tales como sulfosuccinato di(2-etilhexil) de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de trimetil-amonio de laurilo; ésteres de polietilénglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilénglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de mono y dialquil fosfato.

Otros adyuvantes comúnmente utilizados en composiciones agrícolas incluyen agentes de compatibilización, agentes anti-generación de espuma, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y amortiguadores, inhibidores de corrosión, tintas, desodorantes, agentes de dispersión, auxiliares de penetración, agentes de pegosteamiento, agentes de dispersión, agentes de engrosamiento, depresores de punto de congelación, agentes antimicrobianos y similares. Las composiciones también pueden contener otros componentes compatibles, por ejemplo, otros herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas, funguicidas, insecticidas, y similares y se pueden formular con fertilizantes líquidos o sólidos, transportadores de fertilizantes de particulado tales como nitrato de amonio, urea y similares.

La concentración de los ingredientes activos en las

composiciones herbicidas de la presente invención generalmente es de 0.001 a 98% en peso. Las concentraciones de 0.01 a 90% en peso son las empleadas con mayor frecuencia. En composiciones diseñadas para ser empleadas como concentrados, el ingrediente activo se encuentra generalmente presente en una concentración de 5 a 98% en peso, preferentemente 10 a 90% en peso. Dichas composiciones normalmente son diluidas con un transportador inerte, tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas normalmente aplicadas a malezas o el lugar de las malezas generalmente contienen de aproximadamente 0.0001 a 1% en peso de ingrediente activo y preferentemente contienen de 0.001 a 0.05% en peso.

Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar a malezas o sus lugares a través del uso de tierra o polvos volátiles, rociadores y aplicadores de gránulos a través de la adición de agua de irrigación, y a través de otros medios convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

Muchos de los materiales de partida útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, ácido 4-amino-3,6-dicloropiridina-2-carboxílico, 4-amino-3,5,6-trifluoro-2-cianopiridina, 4-amino-6-bromo-3,5-difluoropiridina-2-carboxilato de metilo y 4-amino-6-bromo-3-cloropiridina-2-carboxilato de metilo, se describen en la Patente Norteamericana No. 6,297,197 B1.

Ejemplos:

1. Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol.

Se agregó lentamente una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (20.4 g, 0.100 mol) en tetrahidrofurano (THF; 50 mL) a amida de diisopropilo de litio (LDA; 0.125 mol) en THF (600 mL) a una temperatura de -50°C. Después de la adición la

solución se templó a una temperatura de -20°C y posteriormente se enfrió a una temperatura de -50°C, y se agregó lentamente una solución de borato de trimetilo (13.5 g, 0.130 mol) en tetrahidrofurano (20 mL) y la temperatura se templó a -20°C. Posteriormente la mezcla se enfrió a una temperatura de -70°C y la solución de ácido peracético (32% en ácido acético, 0.150 mol) se agregó lentamente y la mezcla se templó a temperatura ambiente. Se agregó agua (250 mL) y la solución se extractó con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El aceite negro se purificó mediante cromatografía de columna (20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (14.1 g, 0.063 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.05 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

3-Bromo-2,6-diclorofenol: pf 69-70°C.

3-Bromo-2-fluoro-6-trifluorometilfenol: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.20 (m, 2H), 5.85 (bs, 1H).

3-Bromo-2-cloro-6-fluorofenol: LC/MS (m/z=225).

2. <u>Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno.</u>

Una mezcla heterogénea de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (14.4 g, 0.064 mol), yoduro de metilo (13.5 g, 0.096 mol) y carbonato de potasio (8.8 g, 0.064 mol) en acetonitrilo (100 mL) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (100 mL) y se extractó con éter etílico (2 x 150 mL). Los extractos combinados se secaron y concentraron. El aceite obscuro se purificó mediante cromatografía (5% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (14.8 g, 0.062 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.0 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2.

1-Bromo-4-cloro-3-etoxi-2-fluorobenceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.50 (t, 3H).

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-isopropropoxibenceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.5 (m, 1H), 1.40 (d, 6H).

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.25 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.5 (s, 3H).

1-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilbenceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.39 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.18 (tt, 1H), 4.24 (td, 2H).

1-Bromo-2,4-dicloro-3-etoxibenceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.32 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 1.47 (t, 3H).

1-Bromo-2,4-dicloro-3-metoxibenceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

1-Cloro-3,5-difluoro-2-metoxibenceno: GC-MS (m/z=178).

1-Cloro-3,5-difluoro-2-etoxibenceno: GC-MS (m/z=192) pb 80-85°/30 mm.

1,3-Dicloro-5-fluoro-2-metoxibenceno: GC-MS (m/z=194).

1-Bromo-3-butoxi-4-cloro-2-fluorobenceno: GC-PCI (m/z=180).

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoximetoxibenceno: GC-MS (m/z=269).

1-Bromo-2-cloro-4-fluoro-3-metoxibenceno: GC-MS (m/z=239).

3-Cloro-5-fluoro-2-metoxibenzaldehído: GC-MS (m/z=188).

1,3-Difluoro-3-etoxibenceno: GC-MS (m/z=158).

3. Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-5-metoxibenceno.

Una solución de 4-cloro-2-fluoro-5-metoxianilina (25.0 g, 0.143 mol) en 10% de HBr (250 mL), se enfrió a una temperatura de 0°C y se agregó lentamente una solución de nitrito de sodio (15.0 g, 0.218 mol) en agua (20 mL). Se agregaron lentamente cloruro de metileno (50 mL) y bromuro cúprico (30.0 g, 0.244 mol) y posteriormente la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una cama de celita y se extractó con cloruro de metileno (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. La cromatografía del aceite obscuro (5% de acetato de etilo en hexanos) produjo 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-5-metoxibenceno (16.6 g, 0.070 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.20 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.00 (s, 3H).

4. Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-difluorometoxibenceno.

A una solución de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (1.00 g, 4.44 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio en dimetilformamida (DMF; 9 mL) se le agregó carbonato de potasio (1.22 g, 5.32 mmol) y agua (1.77 mL) y la mezcla resultante se calentó a una temperatura de 100°C durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron ácido clorhídrico concentrado (2.5 mL) y agua (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con hidróxido de sodio 2N y posteriormente se extractó con éter etílico (2 x 25 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), y se concentraron para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-difluorometoxibenceno (1.20 g, 4.2 mmol). Este material se utilizó sin purificación adicional.

5. Preparación de 1-bromo-4-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)-2-fluorobenceno.

Una solución de 3-bromo-6-cloro-fluorofenol (15.4 g, 0.068 mol) en DMF (25 mL) se agregó lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral) (4.0 g, 0.10 mol) en DMF (100 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó lentamente una solución de éster 2,2 difluoroetílico de ácido metanosulfónico (17.5 g, 0.109 mol) en DMF (10 mL). La solución resultante se calentó a una temperatura de 70°C durante 18 horas. La solución se diluyó con agua (200 mL) y se extractó con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El aceite residual se purificó mediante cromatografía (en hexanos) para producir 1-bromo-4-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)-2-fluorobenceno (9.0 g, 0.031 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.3 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.15 (dt, 1H), 4.35 (m, 2H).

Se preparó el siguiente compuesto de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5.

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetoxi)benceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.35 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.15 (tt, 1H), 4.35 (dt, 2H).

6. Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(metiltio)benceno.

Una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (20.4 g, 0.100 mol) en THF (50 mL) se agregó lentamente a LDA (0.125 mol) en THF (600 mL) a una temperatura de -50°C. Después de la adición, la solución se templó a una temperatura de -20°C y posteriormente se enfrió a una temperatura de -50°C y se agregó lentamente una solución de dimetildisulfuro (18.8 g, 0.20 mol) en THF (50 mL) y la mezcla se templó a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua (200 mL) y se extractó con acetato de etilo (2 x 150 mL) y las fases orgánicas

combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El aceite color rojo residual se purificó mediante cromatografía (5% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(metiltio)benceno (23.9 g, 0.094 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.40 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 2.50 (s, 3H).

Se preparó el siguiente compuesto de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 6.

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(metiltio)benceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.52 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

7. Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído.

Una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (20.4 g, 0.100 mol) en THF (50 mL) se agregó lentamente a LDA (0.125 mol) en THF (600 mL) a una temperatura de -50°C. Después de la adición, la solución se templó a una temperatura de -20°C y posteriormente se enfrió a una temperatura de -50°C y se agregó lentamente una solución de DMF (14.6 g, 0.20 mol) en THF (50 mL) y la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua (250 mL) y se extractó con acetato de etilo (2 x 150 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El residuo sólido se re-cristalizó a partir de hexano para producir 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído (40.0 g, 0.169 mol): pf 92-93°C.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 7, extinguiendo con un electrófilo adecuado, por ejemplo, un aldehído, éster o cetona.

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-1-etanol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.85 (d, 3H).

3-Bromo-2,4-diclorobenzaldehído: pf 96-97°C.

1-(3-Bromo-2,6-diclorofenil)-1-etanol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ

7.60 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 1.85 (d, 3H).

1-Bromo-4-cloro-3-etil-2-fluorobenceno: GC/PCI (m/z=236).

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona: GC/PCI (m/z=304).

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-1-propanol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.00 (t, 3H).

2-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2-propanol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 1.80 (m, 6H).

8. Preparación de 3-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído.

Se calentó una solución de 2-cloro-4-fluorofenol (15.0 g, 102 mmol) en 150 g de 50% de hidróxido de sodio, agua (30 mL) y cloroformo (45 mL) bajo reflujo durante 8 horas, se agregó cloroformo adicional (45 mL) cada 2 horas. Posteriormente la mezcla se enfrió y se dejó asentar durante 18 horas y se recolectó la sal de sodio precipitada. El sólido se hizo pasta en agua (200 mL) y el pH se ajustó a 1.5 con ácido clorhídrico 6N y posteriormente se extractó con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (1:1 cloruro de metileno:hexanos) para proporcionar 3-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5.0 g, 29 mmol): LC/MS (m/z=174).

9. Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-difluorometilbenceno.

Se agregó lentamente trifluoruro de azufre de dietilamino (15.3 g, 0.096 mol) a una solución de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído (7.50 g, 0.032 mol) en cloruro de metileno a

una temperatura de 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora después de dejar templar a temperatura ambiente. La reacción se extinguió cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio en agua (100 mL) y se extractó con cloruro de metileno (2 x 75 mL) y los extractos combinados se secaron (sulfato de sodio) y concentraron para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-difluorometilbenceno (7.20 g, 0.028 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.60 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.00 (d, 1H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 9.

1-Bromo-2,4-dicloro-3-difluorometilbenceno: LC/MS ESI (m/z=271).

1-Difluorometil-3-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno: LC/MS (m/z=302).

2-Cloro-4-difluorometil-3-metoxi-1-nitrobenceno: LC/MS (m/z=237) (utilizado sin purificación completa).

3-Cloro-1-difluorometil-2-metoxibenceno: LC/MS (m/z=210).

10. <u>Preparación de 2-cloro-4-difluorometil-3-metoxianilina.</u>

Una solución de 2-cloro-4-difluorometil-3-metoxi-1-nitrobenceno en etanol (50 mL) que contiene 5% de paladio sobre carbono (250 mg), se hidrogenó (50 psi) durante 5 horas. La solución se filtró y concentró para proporcionar 2-cloro-4-difluorometil-3-metoxianilina (1.3 g, 48 mmol): LC/MS (m/z=207).

11. <u>Preparación de *N*-pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina.</u>

A una solución de *N*-pivaloil-4-cloro-3-metoxianilina (5.0 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) a una temperatura de -60°C se le agregó *n*-butil litio (2.5M, 44 mmol). La solución se dejó templar a una temperatura de 0°C y se agitó durante 3

horas. Se agregó dibromuro de etileno (9.9 g, 53 mmol) y la solución se agitó durante 18 horas antes de extinguirse con cloruro de amonio (solución saturada, 20 mL) y se extractó con éter etílico (2 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (10% de acetato de etilo/hexanos) para producir *N*-pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina (3.7 g, 1.2 mmol): LC/MS (m/z=320).

12. Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-yodo-3-metoxibenceno.

Una solución de *N*-pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina (3.7 g, 1.2 mmol) en dioxano (35 mL) se trató con ácido clorhídrico concentrado (35 mL) y la solución se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Después de que la solución se enfrió, el pH se ajustó a 10 mediante la adición de hidróxido de sodio (50% de solución) y se extractó con éter etílico (2 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. La anilina cruda se disolvió con ácido clorhídrico 2N y se agregó nitrito de sodio (750 mg, 11 mmol) y la solución se agitó durante 20 minutos. Esta solución se vertió en una solución agitada vigorosamente de yoduro de sodio (3.3 g, 22 mmol) en agua (20 mL) y cloruro de metileno (30 mL) y se agitó durante 20 minutos. La solución se extractó posteriormente con cloruro de metileno (2 x 25 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos) para producir 2-bromo-4-cloro-1-yodo-3-metoxibenceno (1.5 g, 0.6 mmol): LC/MS (m/z=267).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 12.

4-Cloro-2,6-difluoro-5-metil-1-yodobenceno: pb 60-

70°C/0.75 mm.

2-Cloro-4-difluorometil-3-metoxi-1-yodobenceno: LC/MS (m/z=318).

1-cloro-2-difluorometil-3,5-difluoro-4-yodobenceno: LC/MS (m/z=324).

13. Preparación de 3-cloro-2-metoxi-4-nitrotolueno.

Una solución de 4-nitro-2-hidroxitolueno (5.0 g, 33 mmol) en cloroformo (40 mL) se calentó bajo reflujo y se trató con una corriente de cloro durante 1 hora. Al momento de enfriarse, la solución se lavó con bicarbonato de sodio (solución saturada), salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (75 mL), se trató con carbonato de potasio (9.1 g, 66 mmol) y yodometano (2.5 ml, 5.7 g, 40 mmol) y se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Al momento del enfriamiento, la solución se concentró y el residuo se tomó en éter etílico (75 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera, se secó (sulfato de sodio) y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice con 1-5% de acetato de etilo/hexano para 3-cloro-2-metoxi-4-nitrotolueno (3.0 g, 15 mmol): LC/MS (m/z=201).

14. Preparación de 3-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzaldehído.

Una solución de 3-cloro-2-metoxi-4-nitrotolueno (1.0 g, 5.0 mmol) en ácido acético (10 mL) y anhídrido acético (10 mL) se enfrió a una temperatura de 5°C y se trató con 1 mL de H_2SO_4 concentrado. Se agregó trióxido de crómio (1.4 g, 14 mmol) en porciones durante 10 minutos, manteniéndose la temperatura de reacción a 0-5°C. Después de 30 minutos a esta temperatura, la mezcla se vertió sobre hielo-agua (20 g) y la mezcla se extractó con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El bis-acetato crudo se combinó con

agua (10 mL), etanol (10 mL) y ácido sulfúrico concentrado (1 mL) y se calentó a reflujo durante 40 minutos. Al momento del enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extractó con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. La mezcla cruda se cromatografió (10% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 3-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzaldehído (400 mg, 1.9 mmol): LC/MS (m/z=215).

15. Preparación de (3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)metanol.

A una solución de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído (20.0 g, 0.084 mol) en etanol (250 mL) se le agregó borohidruro de sodio (6.4 g, 0.168 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (300 mL) y se extractó con acetato de etilo (2 x 200 mL), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El sólido crudo se recristalizó a partir de hexanos para proporcionar (3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)metanol (10.4 g, 0.043 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.50 (m, 1H), 7.15 (dt, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.10 (bs, 1H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 15.

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol: GC/PCI (m/z=306).

3-Fluoro-4-yodo-2-metoxifenil-metanol: LC/MS (m/z=282).

16. Preparación de 1-bromo-4-cloro-3-fluorometil-2-fluorobenceno.

Una solución de trifluoruro de azufre de dietilamino (7.6 g, 0.047 mol) en cloruro de metileno (25 mL) se agregó lentamente a (3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)metanol (10.3 g, 0.043 mol) en cloruro de metileno (150 mL) a una temperatura de 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se

agregó cuidadosamente una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y la mezcla se extractó con cloruro de metileno (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El aceite residual color obscuro se purificó mediante cromatografía (5% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1-bromo-4-cloro-3-fluorometil-2-fluorobenceno (6.20 g, 0.024 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.55 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 5.6 (d, 2H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 16.

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-metiletil)benceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.42 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.05 (dq, 1H), 1.95 (dd, 6H).

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil)benceno: GC/PCI (m/z=270).

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)benceno: GC/PCI (m/z=255).

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benceno: GC/EI (m/z=308).

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropil)benceno: GC/EI (m/z=267).

2-Fluoro-4-fluorometil-1-yodo-3-metoxibenceno: LC/MS (m/z=284).

17. <u>Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoximetilbenceno.</u>

Una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (20.4 g, 0.100 mol) en THF (50 mL) se agregó lentamente a LDA (0.125 mol) en THF (600 mL) a una temperatura de -50°C. Después de la adición, la solución se templó a una temperatura de -20°C y después de enfriarse a una temperatura de -50°C se agregó una solución de bromometoximetano (25 g, 0.200 mol) en THF (25

mL) y la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua (400 mL) y se extractó con éter dietílico (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El aceite residual se destiló (70°-75°C/0.5 mm) para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoximetilbenceno (18.0 g, 0.071 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.50 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.40 (s, 1H).

El compuesto que se encuentra a continuación se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 17.

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metilbenceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.30 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H).

18. <u>Preparación de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano.</u>

A una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (10.4 g, 0.043 mol) en éter dietílico (150 mL) a una temperatura de -78°C, se le agregó lentamente *n*-butil litio (2.5 M, 19.0 mL, 0.0475 mol) y la solución se agitó durante 30 minutos. A una solución de borato de triisopropilo (12.0 g, 0.064 ml) en THF (25 mL) se agregó lentamente y la solución se templó a una temperatura de 0°C. Se agregó cloruro de acetilo (10.0 g, 0.13 mol). Después de agitar durante 1 hora, la solución se concentró y el residuo sólido se tomó en acetato de etilo (150 mL) y una solución 1N de hidróxido de sodio (50 mL). Se agregó hielo a la fase acuosa la cual posteriormente se acidificó con suficiente ácido clorhídrico concentrado para obtener un pH de 2. La mezcla heterogénea se extractó con acetato de etilo (2 x 150 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El sólido resultante se hizo pasta en tolueno y se agregó propano-1,3-diol (6.6 g, 0.09 mol) y la mezcla se calentó bajo reflujo con

agua siendo eliminada con una trampa Dean-Stark. Después de 2 horas la mezcla se enfrió y se concentró. El aceite resultante se tomó en cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con agua (25 mL), posteriormente se secó (sulfato de sodio) y concentró para proporcionar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (6.4 g, 0.062 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.15 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.05 (t, 4H), 3.8 (s, 3H), 1.95 (t, 2H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 18.

2-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.20 (t, 4H), 4.15 (s, 3H), 2.10 (t, 2H).

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.30 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.20 (m, 7H), 2.05 (t, 3H), 1.50 (t, 3H).

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.50 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.20 (t, 4H), 2.50 (s, 3H), 20.5 (t, 2H).

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-metoximetilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.6 (dt, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.20 (t, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.05 (t, 2H).

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-isopropoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.25 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.5 (q, 1H), 4.20 (t, 4H), 2.05 (t, 2H), 1.50 (d, 6H).

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-difluorometilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.75 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.90-7.15 (t, 1H), 4.20 (t, 4H), 2.05 (t, 2H).

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-fluorometilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.70 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.8 (d, 2H), 4.20 (t, 4H), 2.05 (t, 2H).

4-[1,3,2]-Dioxaborinan-2-il-3-fluoro-2-metoxibenzonitrilo: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.40 (m, 1H), 7.3 (dd, 1H), 4.25 (t, 4H), 4.15 (s, 3H), 2.10 (t, 3H).

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-metoxietoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.35 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.25 (m, 6H), 3.75 (d, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.15 (t, 3H).

2-(2,4-Dicloro-3-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.08 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.34 (t, 3H).

2-[4-Cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxifenil]-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.45 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.15 (tt, 1H), 4.38 (t, 4H), 4.20 (t, 2H), 2.10 (t, 2H).

2-(4-Cloro-2-fluoro-5-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.20 (t, 4H), 4.15 (t, 2H), 2.10 (t, 2H), 1.45 (t, 3H).

2-(2,4-Dicloro-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.45-7.28 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.80 (m, 2H).

6-Cloro-3-[1,3,2]-dioxaborinan-2-il-2-fluorobenzonitrilo: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.85 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 2.10 (m, 2H).

19. <u>Preparación de 1-fluoro-2,3-metilenodioxibenceno.</u>

Se colocó Alliquat 336 (cloruro de metiltrioctilamonio, 0.63 g, 1.6 mmol), dibromometano (40.7 g, 234.2 mmol) y agua (31 mL) en un frasco de 3 cuellos de 500 mL equipado con un embudo adicional, condensador y una barra de agitación. El embudo adicional se cargó con una solución de 3-fluorocatecol (20.0 g, 160 mmol) en hidróxido de sodio 5M (80 mL). La mezcla en el frasco se calentó a reflujo y la solución de catecol se agregó en forma de gotas con buena agitación durante 2 horas,

y la mezcla obscura resultante se calentó durante 2 horas adicionales a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y las capas se separaron. La capa acuosa se extractó con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 con carbón). La filtración y concentración hasta tener un peso constante en el rota-vap produjo 1-fluoro-2,3-metilenodioxibenceno (14.6 g, 104.2 mmol) en la forma de un aceite color amarillo obscuro: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6.80 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.04 (s, 2H).

20. Preparación de ácido 2-fluoro-3,4-metilenodioxifenilborónico.

Se disolvió 1-Fluoro-2,3-metilenodioxibenceno (5.0 g, 35.7 mmol) en THF (70 mL) y la solución se enfrió a una temperatura de -65°C en un baño de acetona con hielo seco. Se agregó *n*-Butil litio (2.5 g, 15.7 mL, 39.3 mmol), a la solución a través de una jeringa con agitación. La reacción se dejó templar a una temperatura de -35°C durante 1 hora posteriormente se volvió a enfriar a una temperatura de -65°C y se trató con trimetilborato (4.1 g, 39.3 mmol) a través de una jeringa. La reacción se dejó templar lentamente a temperatura ambiente, posteriormente se extinguió con 1H HCl (50 mL), se agitó durante 15 minutos posteriormente se diluyó con éter y las capas se separaron. La capa orgánica se extractó con hidróxido de sodio 1N y este extracto se separó del éter y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa de ácido se extractó con dos porciones de éter y estos extractos de éter combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y concentraron hasta obtener un sólido aceitoso el cual se trituró con dicloruro de metileno. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con dicloruro de metileno y se secó para producir ácido 1-fluoro-2,3-

metilenodioxifenilborónico (1.4 g, 7.6 mmol) en la forma de un sólido color marrón: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8.05 (bs, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.08 (s, 2H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 20.

ácido 2-Fluoro-3-metoxi-4-metilfenilborónico: ^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO + H_2O): δ 7.32 (bs, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=7.2, 5.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J=7.2 Hz), 3.74 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

ácido 4-Bromo-2-fluoro-3-metoxifenilborónico: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO d_6 + D_2O): δ 8.36 (bs, 2H), 7.38 (dd, 1H, J=8.4), 7.17 (dd, 1H), 3.82 (d, 3H).

21. Preparación de 2-(2-fluoro-3,4-metilenodioxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano.

Se hizo pasta ácido 2-Fluoro-3,4-metilenodioxifenilborónico (1.4 g, 7.6 mmol) en tolueno y propano-1,3-diol (0.6 g, 7.9 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 0.5 horas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de lana de vidrio y se concentró para producir 2-(2-fluoro-3,4-metilenodioxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (1.6 g, 7.1 mmol): ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7.12 (dd, 1H, J=7.8, 5.7 Hz), 6.75 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.06 (t, 4H), 1.98 (m, 2H).

22. Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo.

Una suspensión de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído (9.0 g, 0.04 mol) e hidroxiamina de ácido *O*-sulfínico (7.50 g, 0.07 mole) en agua (300 mL) se templó a una temperatura de 50°C durante 18 horas. La suspensión se enfrió y el sólido se recolectó para producir 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (8.8 g, 0.04 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.75 (m, 1H), 7.25 (m, 1H).

23. Preparación de 3-bromo-2-fluoro-6-clorobenzamida.

Se colocó ácido sulfúrico concentrado (15 mL) en un frasco de 3 cuellos de 100 mL equipado con un termómetro

interno y posteriormente se calentó a una temperatura de 55°C. Se agregó en porciones 3-Bromo-2-fluoro-6-clorobenzonitrilo (11.0 g, 47 mmol) al ácido con agitación, manteniendo la temperatura arriba de 50°C. La solución obscura se calentó a una temperatura de 65°C durante 24 horas, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo y se neutralizó cautelosamente con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extractó con dos porciones de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 (con carbón). La filtración y concentración produjo 3-bromo-2-fluoro-6-clorobenzamida (11.5 g, 45.5 mmol) en la forma de un sólido color naranja claro: pf 157-158°C, ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.54 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.03 (bs, 1H), 5.81 (bs, 1H).

24. Preparación de 3-bromo-2,6-diclorobenzamida.

Se trató ácido 3-Bromo-2,6-diclorobenzoico (7.2 g, 26.7 mmol) con cloruro de tionilo (30 mL, 400.0 mmol) en un frasco de fondo redondo de 250 mL y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Aproximadamente un tercio de la solución amarilla clara se eliminó y concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (16 mL) y se trató con hidróxido de amonio concentrado (6 mL) con buena agitación. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ saturado y las capas se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4. La agitación y concentración produjo 3-Bromo-2,6-diclorobenzamida (2.19 g) en la forma de una espuma: pf 117-119°C, ^1H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ 8.10 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.79 (d, 1H, J=8), 7.44 (d, 1H).

25. Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-fluoroanilina.

Se disolvió hidróxido de sodio (4.0 g, 100.0 mmol) en agua

(70 mL) en un frasco de fondo redondo de 250 mL y la solución resultante se enfrió en un baño con hielo y se trató con bromo (4.7 g, 29.7 mmol) para producir una solución color amarillo. Se agregó lentamente 3-Bromo-2-fluoro-6-clorobencenocarboxamida (5.0 g, 19.9 mmol) en la forma de un sólido con buena agitación y la mezcla color naranja se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con dicloruro de metileno y las capas se separaron y el dicloruro de metileno se secó (Na_2SO_4). La cristalización del filtrado concentrado a partir de los hexanos fríos produjo 3-bromo-6-cloro-2-fluoroanilina (2.8 g, 12.6 mmol) en la forma de un sólido color crema: pf 61-62°C, ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6.94 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.16 (bs, 2H).

Se preparó el siguiente compuesto de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 25.

3-Bromo-2,6-dicloroanilina: pf 71-72°C.

26. <u>Preparación de *N*-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N,N*-dimetilamina.</u>

Se disolvió 3-Bromo-6-cloro-2-fluoroanilina (2.5 g, 11.1 mmol) en THF (25 mL) en un frasco de fondo redondo de 250 mL enjuagado con nitrógeno y se trató con 37% de formaldehído (0.84 g, 2.1 mL, 27.8 mmol), dicloruro de dibutil estaño (0.07 g, 0.22 mmol) y silano de fenilo (1.33 g, 12.3 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice instantáneo (hexanos) para producir *N*-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N,N*-dimetilamina (2.0 g, 7.9 mmol) en la forma de un aceite: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.19 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con

el procedimiento del ejemplo 26.

N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N,N*-dietilamina: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.16 (dd, 4H), 1.01 (t, 6H).

N-(3-Bromo-2,6-diclorofenil)-*N,N*-dimetilamina: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 2.88 (s, 6H).

N-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N,N*-dimetilamina: Aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.93 (ddd, 1H), 6.73 (m, 1H), 2.82 (d, 6H).

27. Preparación de *N*-(3-bromo-2-fluorofenil), *N*-metilamina.

Se disolvió 3-Bromo-6-cloro-fluoroanilina (1.2 g, 5.2 mmol) en THF (12 mL) en un frasco de fondo redondo de 100 mL y se trató con bromuro de tetra-*N*-butil-amonio (0.015 g, 0.05 mmol) e hidróxido de sodio pulverizado (0.83 g, 20.9 mmol) con agitación. Después de 5 minutos, la mezcla obscura se trató con sulfato de dimetilo (1.3 g, 10.4 mmol) y la mezcla se calentó a una temperatura de 60°C durante 2 horas. El análisis mediante TLC (hexanos:acetato de etilo/20:1) indicó que permaneció cierto material de partida. Se agregó sulfato de dimetilo adicional (0.66 g, 5.2 mmol) y se continuó con el calentamiento durante 1.5 horas, posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron y la fase acuosa se extractó con éter. Las capas de éter combinadas se lavaron con agua y se secaron ($MgSO_4$). La filtración, concentración y purificación mediante cromatografía de gel de sílice instantánea (hexanos) produjo *N*-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilamina (0.81 g) en la forma de un aceite incoloro: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.93 (dd, 1H, J=8.4), 6.83 (dd, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.09 (d, 3H).

28. Preparación de 1,3-difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno.

Una solución de 1,5-difluoro-2-metoxi-3-metilbenceno (0.65 g, 4.1 mmol) en THF (1 mL) se agregó a LDA (4.3 mmol) en THF (10 mL) a una temperatura de -55°C y la solución se agitó durante 45 minutos. Se agregó yoduro sólido (1.15 g, 4.5 mmol) y la solución se dejó templar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio (solución saturada 15 mL) y tiosulfato de sodio (solución saturada, 15 mL), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos) para producir 1,3-difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.72 (dd, 1H), 3.84 (d, 3H), 2.26 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 28.

3,5-Difluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo: pf 106-110°C.

N-(6-Cloro-2,4-difluoro-3-yodofenil)-*N,N*-dimetilamina: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98 (dd, 1H), 2.82 (d, 6H).

1,3-Dicloro-5-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno: GC-MS (m/z=320).

1,3-Difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6.72 (dd, 1H), 3.84 (d, 3H), 2.26 (s, 3H).

2,3-Difluoro-4-yodo-benzonitrilo: LC/MS (m/z=265).

3-Cloro-1-difluorometil-5-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno: LC/MS (m/z=336).

2-Etoxi-1,3-difluoro-4-yodobenceno: GC-MS (m/z=284).

1,3-Difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6.72 (dd, 1H), 3.84 (d, 3H), 2.26 (s, 3H).

3,5-Difluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo: pf. 106-110°C.

(6-Cloro-2,4-difluoro-3-yodofenil)dimetilamina: ^{1}H RMN

($CDCl_3$): δ 6.98 (dd, 1H), 2.82 (d, 6H).

2,4,6-Trifluoro-3-yodobenzonitrilo: LC/MS (m/z=283).

1-Bromo-3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxibenceno: LC/MS (m/z=349).

1,3-Dicloro-5-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno: GC-MS (m/z=320).

29. Preparación de 1-cloro-3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxibenceno.

A una solución de 1-cloro-3,5-difluoro-2-metoxibenceno (2.0 g, 0.01 mol) en THF a una temperatura de -75°C se le agregó *n*-butil litio (2.5M en hexanos 6.7 mL) y la solución resultante se agitó a una temperatura de -75°C durante 1 hora. Una solución de yodo (5.1 g, 0.02 mol) en THF (10 mL) se agregó y la mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (50 mL) y se agregó tiosulfato de sodio acuoso (10%, 50 mL) y se agitó durante 1 hora. Después de separar las fases, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró para producir 1-cloro-3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxibenceno en la forma de un sólido color blanco: pf 62-64°C.

Se preparó el siguiente compuesto de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 29.

1-Cloro-2-etoxi-3,5-difluoro-4-yodobenceno: GC-MS (m/z=178).

30. Preparación de 3-fluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo.

Se hizo pasta el hidruro de sodio (60 mg, 2.5 mmol) en DMF (15 mL) y se trató con metanol seco (120 μl, 96 mg, 3.0 mmol). Después de agitar durante 10 minutos a una temperatura de 25°C, la solución se enfrió a una temperatura de -25°C y se trató con 2,3-difluoro-4-yodobenzonitrilo (500 mg, 1.9 mmol). Después de 25 minutos, la mezcla se extinguió a través de la adición de una solución de ácido cítrico al 10% (5 mL) y se

templó a una temperatura de 25°C. La mezcla se extractó con éter etílico (2 x 15 mL), las fases de éter combinado se lavaron con agua (5 mL), salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y evaporaron para producir 3-fluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo (500 mg, 1.8 mmol): LC/MS (m/z=277).

31. Preparación de 3-fluoro-4-yodo-2-metoxibenzaldehído.

Se disolvió 3-Fluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo (1.0 g, 3.6 mmol) en tolueno (7 mL), se enfrió a una temperatura de 0°C y se trató en porciones con 25% en peso de hidruro de aluminio de diisobutilo (DIBAL) en tolueno (3.1 ml, 4.7 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se extinguió a través de la adición de metanol (5 mL), se vertió en ácido sulfúrico 1M (15 mL) y se extractó con acetato de etilo (2 x 15 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (5 mL), salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y evaporaron para producir 3-fluoro-4-yodo-2-metoxibenzaldehído (450 mg, 1.6 mmol): LC/MS (m/z=260).

32. Preparación de 3-cloro-4-yodo-2-metoxianilina.

Se disolvió 3-Cloro-2-metoxianilina (1 g, 6.4 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) en un frasco de fondo redondo de 250 mL y se trató con agua (10 mL), $NaHCO_3$ (1.1 g, 12.7 mmol) y yodo (1.61 g, 6.4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas tiempo a través del cual el TLC (hexanos:acetato de etilo/4:1) indicó una conversión casi completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturada. La capa orgánica se separó y se secó (Na_2SO_4). La filtración, concentración y purificación mediante cromatografía de gel de sílice instantáneo (hexanos:acetato de etilo/8:1) produjo 0.71 g de un aceite color rojo el cual se identificó como una mezcla 2.5:1 de 3-cloro-4-yodo-2-metoxianilina y un material de partida: ^1H RMN (300

MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.45 (d, 1H, J=8.4 Hz), 4.10 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H). Otras corridas con yodo en exceso produjeron resultados similares. La mezcla se combinó con una corrida previa y se utilizó como tal sin purificación adicional.

33. Preparación de 4-cloro-2,6-difluoro-3-metilanilina.

Una solución de 2,6-difluoro-3-metilanilina (15 g, 105 mmol) en ácido acético (80 mL) se calentó a una temperatura de 70°C y una solución de cloruro de sulfurilo (16.0 g, 115 mmol) en ácido acético (40 mL) se agregó en forma de gotas durante 20 minutos. La temperatura se mantuvo durante 3 horas, posteriormente se enfrió y se concentró. El residuo tomado en agua (100 mL) y el pH se ajustó a 9 con hidróxido de sodio 2N y posteriormente se extractó con cloruro de metileno (2 x 75 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El residuo se destiló para producir 4-cloro-2,6-difluoro-3-metilanilina (12.2 g, 69 mmol): pb 55°C-65°C/55 mm.

34. Preparación de 1-bromo-3-cloro-4-yodo-2-metoxibenceno.

Una mezcla de anilina de 3-cloro-2-metoxi y 3-cloro-4-yodo-2-metoxianilina (2.8 g, 2.5:1) se disolvió en dioxano (20 mL) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo mientras se trató con HBr al 48% (20 mL). Posteriormente la mezcla color morado obscura se trató con $NaNO_2$ (1.4 g, 19.5 mmol) en agua (6 mL) con buena agitación. Después de 10 minutos, se agregó CuBr (5.1 g, 35.5 mmol) y la mezcla se eliminó del baño de hielo y se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla color morado obscura se diluyó con acetato de etilo y agua, posteriormente se filtró a través de celita con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con sulfito de sodio saturado y cloruro de amonio saturado y se secó (Na_2SO_4). La

filtración, concentración y purificación mediante cromatografía de gel de sílice instantáneo (hexanos) produjo 2.95 g de un aceite incoloro el cual se determinó como una mezcla 2.3:1 de 1-bromo-3-cloro-2-metoxibenceno y 1-bromo-3-cloro-4-yodo-2-metoxibenceno la cual se utilizó como tal sin purificación adicional: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.90 (s, 3H).

35. Preparación de 1-cloro-3,5-difluoro-4-trimetilsilil-benceno.

A una solución de 3,5-difluoro-1-clorobenceno (10.0 g, 67 mmol) y tetrametiletilendiamina (TMEDA; 7.8 g, 67 mmol) en THF (75 mL) a una temperatura de -75°C, se le agregó *n*-butil litio (2.5M, 68 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó una solución de cloruro de trimetilsililo (7.6 g, 70 mmol) en THF (15 mL) y la solución se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 25 horas. Se agregó cloruro de amonio (solución saturada 15 mL) y la mezcla se extractó con éter etílico (2 x 100 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El aceite residual se destiló para producir 1-cloro-3,5-difluoro-4-trimetilsililbenceno (13.0 g, 60 mmol): pb 70-75°C.

36. Preparación de 6-cloro-2,4-difluoro-3-trimetilsililbenzaldehído.

Una solución de 1-cloro-3,5-difluoro-4-trimetilsililbenceno (1.5 g, 6.8 mmol) en THF (10 mL) se agregó a una solución de tetrametilpiperidina de litio (14 mmol) en THF (15 mL) a una temperatura de -75°C. La solución se agitó durante 2 horas, posteriormente se agregó DMF (1.5 g, 20 mmol) y la solución se dejó templar a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución saturada de cloruro de amonio (25 mL) y se extractó con éter etílico (2 x 25 mL) y los extractos combinados

se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos) para producir 6-cloro-2,4-difluoro-3-trimetilsililbenzaldehído (1.4 g, 5.6 mmol): LC/MS (m/z=248).

37. Preparación de 6-cloro-2,4-difluoro-3-yodobenzaldehído.

Una solución de 6-cloro-2,4-difluoro-3-trimetilsililbenzaldehído (600 mg, 2.4 mmol) en cloruro de metileno (7 mL) se enfrió a una temperatura de 0°C y se trató con una solución de cloruro de yodo (780 mg, 4.8 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó cloruro de yodo adicional (900 mg) y la solución se calentó bajo reflujo durante 40 minutos. La solución se dejó enfriar y se lavó con bisulfito de sodio (15 ml, 5% solución), agua (10 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y concentró para producir 6-cloro-2,4-difluoro-3-yodobenzaldehído (620 mg, 3.9 mmol): LC/MS (m/z=302).

38. Preparación de 1-bromo-2,4-difluoro-5-metoxibenceno.

A una solución de 1,3-dibromo-4,6-difluorobenceno (10.0 g, 37 mmol) en THF (50 mL) a una temperatura de -20°C, se le agregó cloruro de magnesio de isopropilo (2.0M en THF, 42 mmol) y la solución resultante se templó a una temperatura de 0°C y se agitó durante 30 minutos. Se agregó trimetilborato (4.7 g, 45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se volvió a enfriar a una temperatura de -20°C y se agregó ácido peracético (32%, 50 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente la solución se extinguió con bisulfito de sodio (solución al 5%, 75 mL) y posteriormente se acidificó con ácido clorhídrico 6N y se extractó con éter etílico (2 x 75 mL). Los extractos combinados se secaron (sulfato de sodio) y

concentraron. El fenol crudo se disolvió en acetonitrilo (40 mL) y se agregaron carbonato de potasio (10 g, 74 mmol) y yodometano (5.7 g, 40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se concentró y el residuo se tomó en agua (50 mL) y se extractó con éter etílico (2 x 75 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos) para producir 1-bromo-2,4-difluoro-5-metoxibenceno (2.0 g, 8.6 mmol): LC/MS (m/z=223).

39. Preparación de 2-cloro-4,6-difluoro-1-yodo-3-metoxibenceno.

Una solución de 4-cloro-2,6-difluoro-1-yodo-3-metoxibenceno (2.0 g, 6.6 mmol) en THF (7 mL) se agregó a LDA (8.0 mmol) en THF (15 mL) a una temperatura de -55°C y la reacción se agitó durante 2 horas. La solución se diluyó con éter etílico (50 mL) y se lavó con cloruro de amonio (solución saturada 25 mL), salmuera y posteriormente se secó (sulfato de sodio) y concentró. El aceite residual se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 70% en agua) para producir 2-cloro-4,6-difluoro-1-yodo-3-metoxibenceno (500 mg, 1.7 mmol): LC/MS (m/z=304).

40. Preparación de ácido 4-cloro-3-(dimetilamino)-2-fluorofenilborónico.

Se disolvió *N*-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N,N*-dimetilanilina (0.88 g, 3.5 mmol) en éter (10 mL) en un frasco de 3 cuellos de 50 mL, secado en horno, enjuagado con nitrógeno equipado con un termómetro. La solución se enfrió a una temperatura de -60°C bajo nitrógeno. Se agregó en forma de gotas *n*-Butil litio (0.23 g, 3.6 mmol, 1.45 mL de una solución 2.5M) a través de una jeringa mantenida a la temperatura bajo -55°C. Después de 0.5 horas, se agregó trimetilborato (0.40 g,

0.38 mmol) a través de una jeringa y la reacción se dejó templar a temperatura ambiente. Se agregó 1N HCl (3.5 mL) y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. La mezcla se diluyó con agua y éter y la capa de éter se separó y secó sobre Na_2SO_4. La filtración y concentración dejaron 0.753 g de una espuma la cual se trituró con hexanos. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración y se secaron para producir ácido 4-cloro-3-(dimetilamino)-2-fluorofenilborónico (0.5 g, 2.3 mmol) en la forma de un sólido color crema: ^{1}H RMN (DMSO-d_6), reveló que el sólido será una mezcla de lo que parece ser el ácido borónico y anhídridos. El sólido se utilizó como tal sin purificación o caracterización adicional.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 40.

ácido 4-Cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenilborónico: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSOd_6 + D_2O): δ 8.26 (bs, 2H), 7.26 (m, 2H), 3.05 (q, 4H), 0.91 (t, 6H).

ácido 2,4-Dicloro-3-dimetilaminofenilborónico. Este material se aisló como una mezcla aceitosa de ácido borónico y anhídrido y se utilizó sin purificación o caracterización adicional.

ácido 2-Cloro-4-fluoro-3-metilfenilborónico (utilizado sin purificación)

41. <u>Preparación de metilamina de [3-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dioxoborolan-2-il)-fenilo</u>

Se disolvió *N*-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilamina (0.84 g, 3.5 mmol) en DMF (10 mL) en un frasco de 3 cuellos de 50 mL enjuagado con nitrógeno y la solución resultante se purgó con nitrógeno durante 0.5 horas. Se agregó bis(pinacolato)diboro (0.98 g, 3.9 mmol), acetato de potasio (1.04 g, 10.6 mmol) y complejo [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) · CH_2Cl_2 (0.14 g, 0.18 mmol) todos a la vez y la mezcla se calentó a una temperatura de 110°C con una purga de nitrógeno del espacio superior a una temperatura de 60°C, y posteriormente bajo una atmósfera de nitrógeno abierta durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y salmuera y las capas se separaron. La fase acuosa se extractó con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La filtración, concentración y purificación mediante cromatografía de gel de sílice instantánea (hexanos:acetato de etilo/5:1) produjo metilamina de [3-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dioxoborolan-2-il)-fenilo (0.85 g): sólido color verde claro: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05 (m, 2H), 3.96 (bs, 1H), 3.06 (d, 3H), 1.35 (s, 12H).

42. <u>Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-tiometil)-fenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 1).</u>

Una solución de éster metílico de ácido 4-amino-3,6-dicloropiridina-2-carboxílico (2.6 g, 0.012 mol), 2-(4-cloro-2-fluoro-3-tiometilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (4.1 g, 0.016 mol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0.610 g, 0.0015 mol) y fluoruro de cesio (6.7 g, 0.045 mol) en acetonitrilo (75 mL) se le extrajeron los gases con nitrógeno durante 15 minutos. Se agregó acetato de paladio (0.30 g, 0.0015 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extractó con acetato de etilo (2 x 100 mL) y los extractos combinados se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El sólido residual se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 25%-40% en hexanos) para producir éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-

tiometilfenil)piridina-2-carboxílico (2.0 g, 0.005 mol): ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7.78 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 42 (en algunos casos el ácido borónico crudo se utilizó en lugar del éster).

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciano-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 2): pf 189-190°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoximetilfenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 3): pf 116-117°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-difluorometilfenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 4): pf 145-146°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-fluorometilfenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 5): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.05 (dt, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.65 (dd, 2H), 4.95 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H).

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 6): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.70 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H).

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 7): pf 132-133°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]piridina-2-carboxílico (Compuesto 8): pf 134-136°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 9): pf 115-116°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]piridina-2-carboxílico (Compuesto 10): pf 113-115°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(metoxietoxi)fenil]piridina-2-carboxílico (Compuesto 11): pf 89-90°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-3,4-metilenodioxifenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 12): pf 151-152°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metiltiofenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 13): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.97 (bs, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 14): pf 172-173°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 15): pf 168-169°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Compuesto 16): pf 104-106°C.

éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenil]piridina-2-carboxílico (Compuesto 17): pf 120-121°C.

43. <u>Preparación de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridina-2-carboxílico</u> (Compuesto 18).

Una solución de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3,6-dicloropiridina carboxílico (4.3 g, 0.016 mol), 2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (4.5 g, 0.018 mol),

fluoruro de cesio (3.5 g, 0.025 mol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0.360 g, .0016 mol) en acetonitrilo (100 mL) se le extrajeron los gases con nitrógeno durante 15 minutos antes de que se agregara acetato de paladio (0.180 g, 0.0016 mol) y la solución se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Se agregó agua (150 mL) y el sólido resultante se recolectó y secó para producir éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (4.5 g, 0.012 mol): pf 180-182°C.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 43.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 19): pf 151-152°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 20): pf 159-160°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-etoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 21): ^{1}RMN ($CDCl_3$): δ 9.0 (bs, 1H) 8.00 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (t, 3H).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 22): ^{1}RMN ($CDCl_3$): δ 8.90 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-fluoro-3,4-metilendioxifenil)piridin-2-carboxílico: pf 132-134°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-etoxi-2-fluorofenil)piridin-2- carboxílico: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.11 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (t, 3H).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]piridin-2-carboxílico: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.16 (tt, 1H), 4.22 (td, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

44. Preparación de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 23).

A una solución de bromo-2,4-difluoro-3-metilbenceno (2.10 g, 0.09 mol), éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-trimetilestanilpiridin-2-carboxílico (4.00 g, 0.01 mol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0.140 g, 0.0003 mol) y fluoruro de cesio (4.5 g, 0.03 mol) en acetonitrilo (100 mL), se le extrajeron los gases con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio (0.70 g, 0.0003 mol), la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se diluyó con agua (200 mL) y posteriormente se extracto con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron y el sólido residual se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 50% en hexanos) para producir éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-piridin-2-carboxílico (0.800 g, 0.002 mol): pf 152-153°C.

Se preparó el siguiente compuesto de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 44.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 24): pf 172-174°C.

45. Preparación de (2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)trimetil estanano.

Se agregó dioxano (28 mL) a un frasco de tres cuellos de 100 mL limpiado con nitrógeno, secado en horno con un

condensador y una barra de agitación magnética y se desaereó con una purga de nitrógeno durante 15 minutos. Se agregaron hexametilditin (5.0 g, 15.3 mmol), y 1-bromo-2-fluoro-3-metoxi-4-(trifluorometil)benceno (3.8 g, 13.9 mmol) y continuó la purga durante 5 minutos. Se agregó 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0.6 g, 1.4 mmol) y acetato de paladio (0.3 g, 1.4 mmol) y el espacio superior del envase de reacción se purgó con nitrógeno, mientras se calentó a reflujo con agitación. Posteriormente la reacción se agitó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno abierta durante 6 horas. El TLC (hexanos) se indicó el consumo total del material de partida. La mezcla de reacción enfriada se concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice instantánea (hexanos) para proporcionar (2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)trimetil estanano (3.93 g, 11.0 mmol) en la forma de un aceite: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.31 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 3.98 (d, 3H), 0.38 (s, 9H). Todas las señales fueron satélites de estaño adecuadas.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 45.

(3-Butoxi-4-cloro-2-fluorofenil)-trimetil estanano (utilizado sin purificación).

4-Cloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-metil-etil)-trimetil estanano (utilizado sin purificación).

<u>46. Preparación de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)piridin-2-carboxílico</u>

En un frasco de 3 cuellos de 100 mL enjugado con nitrógeno, secado con horno equipado con un condensador y una barra de agitación magnética, se disolvió metil-4-acetamido-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato (1.2 g, 4.6 mmol) y (2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)trimetil estanano (1.7 g,

4.6 mmol) en acetonitrilo (15 mL) y la solución resultante se desaereó con una purga de nitrógeno durante 15 minutos. Se agregó fluoruro de cesio (2.1 g, 13.9 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0.2 g, 0.46 mmol) y acetato de paladio (0.1 g, 0.46 mmol) y el espacio superior del envase de reacción se purgó con nitrógeno, conforme la reacción se calentaba a reflujo con agitación. Posteriormente la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno abierta durante 5 horas, tiempo a través del cual el TLC (hexano: acetato de etilo/1:2) indicó el consumo total del material de partida. La reacción enfriada se filtró a través de celita con acetato de etilo y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice instantáneo (hexanos: acetato de etilo/2:1) para producir éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)piridin-2-carboxílico (0.19 g, 0.46 mmol) en la forma de un aceite: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9.03 (d, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.68 (bt, 1H), 7.42 (bd, 1H), 4.03 (d, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 46.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butoxi-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico: LC/MS ESI (m/z=428).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-metiletil)fenil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto 25): pf 122-123°C.

<u>47. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)-piridin-2-carboxílico</u>

Se agregó 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.2 mmol) en la forma de un sólido a ácido sulfúrico concentrado, bien agitado (16 mL) a una temperatura de 0°C. Se agregó nitrato de sodio (0.29 g, 3.5

mmol) a la mezcla y la solución amarilla resultante se agitó a una temperatura de 0°C durante 15 horas, posteriormente se diluyó con una gran cantidad de hielo y se dejó templar a temperatura ambiente. La solución se filtró para eliminar algunas sólidos, posteriormente el filtrado se extractó con 3 partes de acetato de etilo y las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionaron éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)piridin-2-carboxílico (0.96 g, 2.7 mmol) en la forma de un sólido color amarillo: pf 161-163°C: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.73 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.02 (s, 3H).

48. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(5-amino-4-cloro-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico

Se agregó polvo de hierro (0.78 g, 13.9 mmol) a una pasta de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (0.5 g, 1.39 mmol) en ácido acético (20 mL) en un frasco de fondo redondo de 100 mL. La mezcla se calentó a una temperatura de 85°C durante 15 minutos, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita con etanol y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ saturado, las capas se separaron, la fase acuosa se extractó con acetato de etilo y se secaron los orgánicos combinados (Na_2SO_4). La filtración y concentración produjeron éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(5-amino-4-cloro-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (0.44 g, 1.33 mmol) en la forma de un sólido color café claro: pf 99-101°C.

49. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-5-dimetilamino-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 26)

Se disolvió 4-amino-3-cloro-6-(5-amino-4-cloro-2-fluorofenil)-piridin-2-carboxilato de metilo (0.38 g, 1.13 mmol)) en THF (10 mL) en un frasco de fondo redondo de 250 mL enjugado con nitrógeno y se trató con formaldehído al 37% (0.068 g, 0.17 mL, 2.27 mmol), dicloruro de estaño de dibutilo (0.007 g, 0.023 mmol) y silano de fenilo (0.135 g, 1.25 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice instantánea (hexanos: acetato de etilo/2:1) para producir éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-5-dimetilamino-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (0.283 g 0.8 mmol) en la forma de un sólido color suave color blanco: pf 113-115°C,

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.66 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.14 (d, 1H). 4.91 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.79 (s, 6H) .

50. Preparación de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-yodopiridin-2-carboxílico

A una solución de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-trimetil-estannanilpiridin-2-carboxílico (21.0g, 54mmol) en cloruro de metileno (200 mL) se le agregó yodo (13.7g, 108mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una cama de celita y posteriormente se lavó con tiosulfato de sodio (50 mL, solución al 10%), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 10% en hexano) para producir éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-yodopiridin-2-carboxílico (5.6g, 18mmol): GC-MS (m/z=354).

51. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-yodopiridin-2-carboxílico

A una solución de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-yodopiridin-2-carboxílico (5.0g, 14mmol) en metanol (25 mL), se le agregó cloruro de acetilo (1 mL) y la solución se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La solución se empleó y se agregó agua (25 mL) y el precipitado se recolectó. La recristalización a partir de metanol produjo éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-yodopiridin-2- carboxílico (3.5 g, 11 mmol) pf 152-153°C.

52. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-cloro-piridin-2-carboxílico (Compuesto 27)

Se desaereó una solución de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-yodopiridin-2-carboxílico, (1.1 g, 3.0 mmol), ácido borónico de 4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenilo (1.3 g, 4.5 mmol) y fluoruro de cesio (0.60 g, 4.0 mmol) en dimetoxietano (2 mL) y agua (2 mL), se desaereó, con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos antes de agregar diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.25 g, 0.4 mmol) y posteriormente se calentó a una temperatura de 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extractó con acetato de etilo (2 x 15 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 33% en hexanos) para producir éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico (1.2 g, 2.8 mmol): pf 164-165°C.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 52.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (utilizados sin purificación adicional).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 28): pf 114-115°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2-cloro-4-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 29): pf 153-154.5°C.

53. Preparación de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil)fenil]piridin-2-carboxílico

Una solución de 2,4 dicloro-3-(1-fluoroetil)-bromobenceno (3.4 g, 12.5 mmol), éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-trimetilestanil-piridin-2-carboxílico, (4.7 g, 12.5 mmol), yoduro de cobre (0.4 g, 2.1 mmol), fluoruro de cesio (3.6 g, 25 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.14 g, 2 mmol) en DMF (50 mL) se calentó a una temperatura de 70°C durante 2 horas. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla extractada con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 15%-30% en hexanos) para producir éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4 dicloro-3-(1-fluoroetil)fenil]piridin-2-carboxílico el cual se utilizó sin purificación adicional.

Se elaboraron los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 53.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2,6-difluoro-3-metoxi-4-metilfenil)piridin-2-carboxílico: pf 134-136°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico: pf 146-147°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2,6-difluorofenil)-piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación adicional).

4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación adicional).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-6-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico(utilizado sin purificación adicional).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-etoxifenil)piridin-2-carboxílico: (utilizado sin purificación adicional).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil]piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación adicional).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(difluorometil)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 30): pf 152-153°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico: GC/PCI (m/z=236).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-fenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 31): LC/MS ESI (m/z=456).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropil)-fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 32): LC/MS ESI (m/z=416).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 33): pf 169-171°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoximetoxi-fenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 34)

pf 122-123°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-difluorometoxifenil)piridin carboxílico (Compuesto 35): pf 146°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-difluorometil-2-fluoro-3-metoxi- fenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-fluoro-4-fluorometil-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(2-bromo-4-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-bromo-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(3-difluorometil-2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-cloro-4-difluorometil-3-metoxi-fenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-difluorometil-fenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-cloro-4,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-etoxifenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico(utilizado sin purificación).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil]-piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

54. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 36)

Una solución de éster metílico de ácido 4-amino-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (0.24 g, 1.1 mmol), ácido borónico de4 2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenilo (0.30 g, 1.63 mmol) y fluoruro de cesio (3.0 g, 3.26 mmol) en dimetoxietano (2 mL) y agua (2 mL) se purgó con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos antes de agregar diclorobis(trifenilfosfina) paladio (0.07 g, 0.1 mmol) y posteriormente se calentó a una temperatura de 85°C durante 2 horas (2 x 15 mL). La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extractó con acetato de etilo (2 x 15 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 33% en hexanos) para producir éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenil)piridin-2-carboxílico (0.08 g, 0.2 mmol): pf 95-96°C.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 52.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 37): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (d, 1H,), 7.19 (d, 1H,), 6.93 (s,

1H) 4.88 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.88 (s, 6H).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(metilamino)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 38): pf 148-149°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(metoxicarbonil) fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 39): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, 1H,). 7.37 (d, 1H,), 6.94 (s, 1H), 4.97 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico: pf 146-147°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dimetilamino)-2,6-difluoro-fenil]piridin-2-carboxílico: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (s, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.83 (d,6H,), 2.32 (s, 3H).

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,6-difluoro-3-metoxi-4-metilfenil)piridin-2-carboxílico: pf 134-136°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico : pf 129-130°C.

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 40): pf 144-144.5°C.

<u>55. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-etoxifenil)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 41)</u>

A una solución de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-etoxifenil)piridin-2-carboxílico (0.5 g, 0.0013 mol) en metanol (10 mL) se le agregó cloruro de acetilo (1 mL) y la solución se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Se agregó agua (2 mL) y el sólido resultante se recolectó y secó para proporcionar éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-etoxi- fenil)piridin-2-carboxílico: pf 154-156°C.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 55.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 42): pf 141-142°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 43): ^{1}RMN ($CDCl_3$): δ 7.60 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 44): pf 168-170°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 45): pf 144-146°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3,4-metilendioxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 46): pf 139-141 °C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 47): pf 129-130°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 48): ^{1}RMN ($CDCl_3$): 7.30 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (s, 1H).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 49): pf 116-118°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dimetilamino)-2,6-difluorofenilpiridin-2-carboxílico (Compuesto 50): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.00 (dd, 1H,), 6.81 (s, 1H) 4.93 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.81 (d, $6H_1$).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,6-difluoro-3-metoxi-4-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 51):

Espuma color blanco-crema, ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.83 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H,), 4.88 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (d, 3H,), 2.28 (s, 3H).

Éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 52): pf 154-155°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-(2-cloro-4-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-fenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 53): LC/MS (m/z=380).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-difluorometil-2,6-difluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 54): LC/MS (m/z=383).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-(2-cloro-4,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 55): LC/MS (m/z=348).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 56): HPLC-MS (m/z=346).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-6-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 57): HPLC-MS (m/z=378).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 58): HPLC-MS (m/z=362).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-etoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 59): HPLC-MS (m/z=376).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butoxi-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 60): LC/MS ESI (m/z=386).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-

fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 61): LC/MS ESI (m/z=360).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-difluorometilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 62): LC/MS ESI (m/z=380).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoro-1-etilfenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 63): LC/MS ESI (m/z=362).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 64): pf 120-122°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)fenil)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 65): LC/MS ESI (m/z=414).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropil)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 66): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.96 (dq, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.05 (t, 3H).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 67): pf 163-164°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoximetoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 68): pf 99°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-difluorometoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 69): pf 164°C

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 70): LC/MS (m/z= 328).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-difluorometil-

2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 71): pf 145-147°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-4-fluorometil-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 72): LC/MS (m/z=342).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 73): pf 128-130°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-cloro-4-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 74): pf 145-146°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 75): LC/MS (m/z=346).

Éster metílico de ácido 4-amino-6-(2-bromo-4-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 76): LC/MS (m/z=405).

Éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-bromo-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 77): LC/MS (m/z=407).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(3-difluorometil-2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 78): LC/MS (m/z=366).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-cloro-4-difluorometil-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 79): pf 134-136°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-etoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 80): pf 158-159°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 81): pf 135-136.5°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-

fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 82): LC/MS (m/z=410).

56. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metansulfinil-fenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 83) y éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metansulfonilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 84)

A una solución de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metiltiofenil)piridin-2-carboxílico (0.800 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se le agregó lentamente ácido peracético (32% en ácido acético, 0.004 mol). La mezcla de reacción se extinguió con bisulfito de sodio (10% en agua, 20 mL) y se extractó con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo 15% - 50% en hexano). La primera fracción fue éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metansulfonilfenil)piridin-2-carboxílico (0.250 g, 0.7 mmol): pf 108-110°C. La segunda fracción fue 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metansulfinilfenil)piridin-2-carboxílico (0.100 g, 0.03 mmol): pf 122-124°C.

57. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-fluorometiltiofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 85).

A una solución de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metiltiofenil)piridin-2-carboxílico (1.50 g, 4.1 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se le agregó 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluoroborato) (F-TEDA; agente de fluorinado; 1.48 g, 8.2 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL) se le agregó la

solución extractada con cloruro de metileno (2 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron (sulfato de sodio) y concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo 20% - 50%) en hexanos para producir éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-fluorometil-tiofenil)piridin-2-carboxílico (0.09 g, 0.2 mmol): pf 104-105°C.

58. Preparación de éster etílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 86)

A una solución de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (200 mg, 0.9 mmol) en etanol (5 mL) se le agregó una cantidad catalítica de tetraisopropóxido de titanio y la solución se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL) y la fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y concentró. El residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice (1:1 acetato de etilo: hexanos) para producir éster etílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (150 mg. 0.6 mmol): pf 74-75°C.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 58.

Éster 2-butoxi-etílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 87): LC/MS (m/z=430).

Éster butílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 88): LC/MS (m/z=404).

Éster butílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 89): LC/MS ESI

(m/z=402).

Éster butílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 90): LC/MS ESI (m/z=430).

Éster butílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 91): LC/MS ESI (m/z=402).

Éster 2-butoxi-etílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 92): pf 72-74°C.

59. Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico

Una pasta de 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3- metoxifenil)piridina (0.13 g, 0.33 mmol) en metanol (5 mL) se trató con hidróxido de sodio 1N (1.7 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con agua (15 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico 1N (1.7 mL) y el sólido se recolectó (0.095 g). El análisis mediante ^{1}H RMN mostró el 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico y una impureza. Este material se utilizó sin purificación adicional.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 59.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,6-difluoro-3-metoxi-4-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 93): pf 167- 168°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-dimetilaminofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 94): pf 171-172°C.

60. Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 95)

Una pasta de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (3 mL) se trató con trimetilsilildiazometano (0.64 g, hasta 0.28 mL de una solución 2M en hexanos) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se extinguió con ácido acético (2 mL) y agua (10 mL). La mezcla se extractó con acetato de etilo (2 x 20 mL) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 30-100% en hexanos) para proporcionar éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (0.083 g, 0.24 mmol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7.15 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.98 (bs, 2H), 4.08 (d, 3h), 3.98 (s, 3H).

61. Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 96)

Una solución de éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluroetoxi)fenil)piridin-2-carboxílico (0.300 g, 0.0008 mol) en metanol (5 mL) e hidróxido de sodio (1N, 2 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora y posteriormente se acidificó a un pH de 3 (ácido clorhídrico concentrado) y se dejó enfriar. El sólido resultante se recolectó y secó para producir ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)piridin-2-carboxílico (0.270 g, 0.0007 mol): pf 183-184°C dec.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 61.

Ácido 4-amino-3-cloro-(2,4-difluoro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 97): pf 189-190°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 98): pf 170-172°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 99): pf 179-181°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 100): pf 174-175°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 101): ^{1}RMN (DMSO-d_6): δ 13.80 (bs, 1H) 7.55 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-etoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 102): pf 177-178°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 103): pf 179-180°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metiltiofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 104): ^{1}RMN (DMSO-d_6) δ 13.80 (bs, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (bs, 2H), 2.50 (s, 3H).

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoximetilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 105): pf 187-188°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-difluorometilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 106): pf 182-183°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 107): pf 177-178°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3,4-

metilendioxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 108): pf 202-203°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-etoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 109): pf 178-179°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 110): pf 187-188°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-5-dimetilamino-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 111): pf 180-181°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 112): pf 185-186°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxietoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 113): pf 169-170°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-fluorometilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 114): ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 8.00 (dt, 1H) 7.50 (dd, 1H), 6.90 (bs, 2H), 5.60 (dd, 1H).

Ácido 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-3,4-metilendioxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 115): pf 179-180°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 116): pf 174-175°C

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 117): pf 177-178°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(metilamino)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 118): pf 185-186°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 119): pf 178-179°C.

Ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 120): pf 176-177°C.

Ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridin-2-carboxílico (Compuesto 121): pf 192-193°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico (Compuesto 122): pf 180-181°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico (Compuesto 123): pf 178-179°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butoxi-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 124): pf 157-158°C dec.

Ácido 4-amino-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 125): pf 169-170°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-difluorometilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 126): pf 182-183°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoro-1-metiletilfenil)piridin-3-carboxílico (Compuesto 127): pf >250 °C .

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 128): pf 192-193°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-fenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 129): pf 175-176°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropil)fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 130): pf 165-167°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 131): mp. 178-179°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoximetoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 132): mp. 159°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 133): LC/MS (m/z=293).

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-difluorometoxi-2-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 134): pf 179°C dec.

62. Preparación de sal de trietilamina, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridin-2-carboxílico (Compuesto 135)

A una solución de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridin-2-carboxílico (1.0 g, 3.1 mmol) en metanol (30 mL) se le agregó trietilamina (10 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se concentró para producir sal de trietilamina, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (1.1 g, 2.6 mmol): ^{1}RMN (DMSO-4): δ 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.00 (t, 6H), 1.15 (q, 9H).

Se preparó el siguiente compuesto de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 62

Sal de trietilamina, ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4 dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 136): ^{1}RMN (DMSO-d_6) δ 7.55 (d, 1H), 7.435 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.00 (t, 6H), 1.15 (q, 9H).

63. Preparación de composiciones herbicidas

En las siguientes composiciones ilustrativas, las partes y porcentajes están en peso.

Concentrados emulsificables

Formulación A

	% en peso
Compuesto 1	26.2
Propoxilado etoxilado di-sec-butilfenol	5.2
Polímero de bloque de emulsificante no iónico-(di-sec-butil)-fenil-poli(oxipropilen) con (oxietileno). El contenido de polioxietileno es de 12 moles	
Emulsificante aniónico-sulfonato de dodecilbenceno de calcio-60% en peso activo	5.2
Solvente aromático de rango de xileno	63.4

Formulación B

	% en peso
Compuesto 12	3.5
Aceite de parafina	40.0
Propoxilado etoxilado di-sec-butilfenol	19.0
Ácido oleico	1.0
Solvente aromático de rango de xileno	36.5

Formulación C

	% en peso
Compuesto 14	13.2
Stepon C-65	25.7
Etoxilato de amina de sebo con 15 unidades de óxido de etileno	7.7
Etoxilato de amina de sebo	18.0
Solvente aromático de rango de xileno	35.4

Formulación D

	% en peso
Compuesto 18	30.0
Copolímeros de vinilpirrolidona alquilados (emulsificante)	3.0
N-metil-2-pirrolidona	67.0

Formulación E

	% en peso
Compuesto 41	10.0
Alquilpoliglicósidos (dispersante)	2.0
Sal dimetilaminopropano de ácido sulfónico dodecilbenceno (engrosador)	2.0
Éter de ácido grado de polioxietileno (emulsificante)	8.0
Silicato de magnesio aluminio (auxiliar de suspensión)	2.0
Aceite de cosecha	76.0

Estos concentrados se pueden diluir con agua para proporcionar emulsiones de concentraciones adecuadas para controlar malezas.

Polvos humectables

Formulación F

	% en peso
Compuesto 95	26.0
Propoxilado etoxilado di-sec-butilfenol	2.0
Lignosulfonato de bajo peso molecular con un bajo grado de sulfonación	4.0
SiO_2 hidratado, precipitado	17.0
Arcilla Barden + inertes	51.0

Formulación G

	% en peso
Compuesto 101	62.4
Sal de sodio de sulfonato de lignina	6.0
Sulfonato de naftaleno de sodio	4.0
Dióxido de silicio amorfo hidratado precipitado	27.6

Formulación H

	% en peso
Compuesto 109	1.4
Bentonita (transportador)	30.0
Lauril sulfato de sodio derivado de alcohol graso (humectador)	2.0
Tosnanon GR 31A (enlazador)	2.0
Arcilla kaolin NK-300 (rellenador)	64.6

El ingrediente activo se aplica a los transportadores correspondientes y posteriormente éstos se mezclan y muelen para producir polvos humectables de excelente capacidad de humectación y polvo de suspensión. Al diluir estos polvos humectables con agua, es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar malezas.

Gránulos dispersibles en agua

Formulación 1

	% en peso
Compuesto 63	26.0
naftaleno de sodio 4,0 sulfonato	4.0
Lignosulfonato de bajo peso molecular con un bajo grado de sulfonación	5.0
Dióxido de silicio amorfo hidratado precipitado	17.0
Arcilla kaolinita	48.0

El ingrediente activo se agregó al sílice hidratado, el cual posteriormente se mezcló con otros ingredientes y se molió hasta obtener un polvo. El polvo se aglomeró con agua y se cernió para proporcionar gránulos dentro del rango de malla -10 a +60. Al dispersar estos gránulos en agua, es posible obtener suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar malezas.

Gránulos

Formulación J

	% en peso
Compuesto 114	5.0
Celetom MP-88	95.0

El ingrediente activo se aplica en un solvente polar tal como pirrolidona de N-metilo, ciclohexanona, gamma-butirolactona, etc. al transportador Celetom MP 88 u otros transportadores adecuados. Los términos resultantes se pueden aplicar en forma manual, con aplicador de gránulos, en avioneta, etc., con el objeto de controlar las malezas.

Formulación K

	% en peso
Compuesto 117	1.0
Lignosulfonato de bajo peso molecular con un bajo grado de sulfonación	8.0
Ácido naftalen sulfónico, bis(1-metiletil)-, sal sódica (1:1)	2.0
Estearato de zinc	2.0
Arcilla de barden	87.0

Todos los materiales se combinaron y molieron hasta obtener un polvo, posteriormente se agregó agua y la mezcla de

arcilla se agitó hasta que se formó una pasta. La mezcla se excluyó a través de un troquel para proporcionar gránulos con tamaño adecuado.

Líquidos solubles en agua

Formulación L

	% en peso
Compuesto 136	3.67
Amortiguador con pH de monoetanolamina	0.5
Agua	95.83

El ingrediente activo se disolvió en una cantidad adecuada de agua y se agregó la monoetanolamina adicional en la forma de un amortiguador. Se puede agregar un tensoactivo soluble en agua. Se pueden incorporar otros auxiliares para mejorar las propiedades físicas, químicas y/o de la formulación.

64. Evaluación de actividad Herbicida Post-afloramiento

Las semillas o drupas de las especies de la planta de prueba deseada, se plantaron en una mezcla de plantación Sun Gro MetroMix® 306, la cual normalmente tiene un pH de 6.0 a 6.8 y un contenido de materia orgánica del 30 %, en recipientes de plástico con un área de superficie del 64 centímetros cuadrados. Cuando se requirió asegurar una buena germinación y plantas saludables, se aplicó un tratamiento de funguicidas y/o otro tratamiento físico o químico. Las plantas crecieron durante de 7 a 21 días en un invernadero con un fotoperíodo de aproximadamente 15 horas, el cual se mantuvo a una temperatura 23-29°C durante el día y 22-28 °C durante la noche. Se agregaron nutrientes y agua en una base regular y se proporcionó luz suplementaria con lámparas de haluro de metal con 1000 Watts colocadas en la parte superior, según era necesario. Las plantas fueron empleadas para probar cuando

llegan a la primera o segunda etapa de hoja real.

Se colocó una cantidad pesada de cada compuesto de prueba, determinada a través del rango más alto que será probado, en un frasco de vidrio de 25 ml y se disolvió en 4 ml de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y sulfóxido de dimetilo (DMSO) para obtener soluciones de existencia concentradas. Si el compuesto de prueba no se disuelve fácilmente, la mezcla se templa y/o sónica. Las soluciones de existencia concentradas obtenidas fueron diluidas con 20 ml de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cosecha de Atplus 411F, y tensoactivo de éter de polioxietileno de alquilfenol en una proporción de 48.5:39:10:1.5:1.0:0.02 v/v para obtener soluciones de rocío que contienen los rangos de aplicación más altos. Se obtuvieron rangos de aplicación adicionales mediante dilución en serie de 12 ml de una solución de rangosuperior en una solución que contiene 2 ml de una mezcla 97:3 (v/v) de acetona y sulfóxido de dimetilo (DMSO) y 10 ml de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cosecha de Atplus 411F, y tensoactivo de éter de polioxietileno de alquilfenol en una proporción de 48.5:39:10:1.5:1.0:0.02 (v/v) para obtener rangos de 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X del rango alto. Los compuestos de requerimientos están basados en un volumen de aplicación de 12 ml en un rango de 187 L/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material de la planta con un rociador de vista Mandel en la parte superior equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha a través de un área de aplicación de 0.503 metros cuadrados a una altura de rocío de 18 pulgadas (43 cm) arriba de la altura promedio del canope de la planta. Se rociaron plantas de

control en la misma forma con un manto de solvente.

Se colocaron las plantas tratadas y plantas de control en un invernadero tal como se describió anteriormente y se regaron mediante sub-irrigación para evitar el deslavado de los compuestos de prueba. Después de 14 días, se determinó visualmente la condición de las plantas de prueba en comparación con las de las plantas no tratadas y se calificó en una escala de 0 a 100 % en donde 0 corresponde a no lesión y 100 corresponde a exterminación total.

Al aplicar el análisis probit bien aceptado tal como lo describe J. Berkson en la Publicación de *Journal of the American Statistical Society*, 48, 565 (1953) y por D. Finney en la Publicación de "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1952), los datos anteriores se pueden utilizar para calcular los valores GR_{50} y GR_{80}, los cuales se definen como factores de reducción de crecimiento que corresponden a la dosis efectiva de herbicida requerido para exterminar o controlar el 50 % u 80 %, respectivamente, de una planta objetivo.

Algunos de los compuestos probados, rangos de aplicación empleados, especies de plantas probadas, y resultados se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Control Post-afloramiento de Malezas

Compuesto #	Rango (g ai/ha)	Control de porcentaje ABUTH	AMARE	CHEAL
1	140	85	100	100
2	140	85	90	80
3	140	100	100	80
4	140	100	100	85
5	140	100	35	90
6	140	90	100	95
7	140	100	90	95
8	140	80	100	95
9	140	85	100	100
10	140	90	100	100
11	140	90	95	80
12	140	100	100	100
13	140	100	100	90
14	140	100	100	100
15	140	100	100	100
16	140	100	100	100
17	140	100	100	100
25	140	100	100	100
26	140	100	100	100
27	140	100	90	100
28	140	100	100	95
29	140	95	40	98
30	140	100	90	95
32	140	60	80	50
33	140	95	95	90
36	140	100	100	100
37	140	100	100	100
38	140	100	100	100
39	140	90	75	95
40	140	95	95	100
41	140	95	85	98
42	140	100	100	100
42	140	100	100	100
44	140	100	100	100
45	140	100	80	95
46	140	100	100	95
47	140	100	100	100
48	140	98	80	85
49	140	100	80	90
50	140	100	100	100
51	140	100	100	100
52	140	100	100	95
53	140	70	80	95
54	140	100	100	100
55	140	100	100	90
56	140	100	100	100
57	140	100	100	100

Compuesto #	Rango (g ai/ha)	Control de porcentaje ABUTH	AMARE	CHEAL
58	140	100	100	100
59	140	100	90	90
60	140	55	90	90
61	140	100	100	100
62	140	100	100	100
63	140	100	100	100
64	140	95	100	100
65	140	95	100	90
66	140	90	100	95
67	140	100	100	100
68	140	95	100	100
69	140	100	100	100
70	140	100	100	100
71	140	100	80	85
72	140	100	20	80
73	140	90	100	100
74	140	100	90	100
75	140	100	95	95
76	140	100	100	100
77	140	100	100	100
78	140	90	100	100
79	140	95	90	100
80	140	100	100	95
81	140	100	100	95
82	140	100	100	95
83	140	90	85	85
84	140	80	75	70
85	140	100	95	100
86	140	100	100	100
87	140	100	100	100
90	140	100	85	100
91	140	95	100	100
92	140	100	100	100
93	140	100	100	100
94	140	100	100	100
95	140	100	85	90
96	140	50	100	90
97	140	65	85	80
98	140	90	70	80
99	140	80	90	90
100	140	100	100	100
101	140	100	100	100
102	140	80	85	95
103	140	95	100	100
104	140	85	80	80
105	140	95	98	85
106	140	90	100	90

Compuesto #	Rango (g ai/ha)	Control de porcentaje ABUTH	AMARE	CHEAL
107	140	100	80	90
108	140	100	100	95
110	140	80	90	85
112	140	100	100	100
114	140	95	85	95
115	140	100	100	100
116	140	80	90	100
117	140	100	100	100
118	140	100	100	100
119	140	100	100	95
120	140	100	90	95
121	140	100	95	90
123	140	100	100	100
126	140	90	100	100
127	140	90	100	100
129	140	85	95	90
130	140	80	95	95
131	140	100	100	100
134	140	95	100	90

ABUTH = hoja árbol de malva (*Abutilon theophrasti*)
AMARE = planta arbacea de raíz roja (*Amaranthus retroflexus*)
CHEAL = planta de maleza de temporada anual (*Chenop odium album*)

65. Evaluación de actividad Herbicida Pre-afloramiento

Las semillas de las especies de la planta de prueba deseada se plantaron en una matriz de tierra preparada mezclando una tierra de moldeo (43 % de lama, 19 % de arcilla, y 38 % de arena, con un pH de 8.1 y un contenido de materia orgánico de 1.5 %) y arena en una proporción 70 a 30. La matriz de tierra estaba contenida en tarros de plástico con un área de superficie de 113 centímetros cuadrados. Cuando se requirió asegurar una buena germinación y plantas saludables, se aplicó tratamiento de funguicida y/o otro tratamiento físico o químico.

Una cantidad pesada de cada compuesto de prueba, determinada por el rango más alto que será probado, se colocó en un frasco de vidrio de 25 ml y se disolvió en 6 ml de una mezcla de 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y DMSO para obtener soluciones de existencia concentradas. Si el compuesto de prueba no se disuelve fácilmente, la mezcla se templa y/o sónica. Las soluciones de existencia obtenidas se diluyeron con 18 ml de una solución acuosa al 0.1 % v/v de tensoactivo Tween® 20 para obtener soluciones de rocío que contiene el

rango de aplicación más alto. Los rangos de aplicación adicionales se obtuvieron mediante dilución en serie de 12 ml de la solución de rango alto en una solución que contiene 3 ml de una mezcla 97:3 v/v (volumen/volumen) de acetona y DMSO y 9 ml de una solución acuosa al 0.1 % v/v de tensoactivo polisorbato 20 para obtener rangos 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X del rango alto. Los requerimientos del compuesto están basados en un volumen de aplicación de 12 ml en un rango de 187 L/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material de la planta con un rociador de vista Mandel en la parte superior equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha en un área de aplicación de 0.503 metros cuadrados a una altura de rocío de 18 pulgadas (43 cm) arriba de la superficie de la tierra. Las plantas de control se rociaron en la misma forma con el manto de solvente.

Se colocaron tarros tratados y tarros de control en un invernadero mantenido en un fotoperíodo aproximadazo de 15 horas y a temperaturas de 23-29°C durante el día y 22-28°C durante la noche. Se agregaron nutrientes y agua en una base regular y se proporcionó luz suplementaria con lámparas de haluro de metal de 1000 Watts en la parte superior, según era necesario. El agua se agregó mediante irrigación superior. Después de 20 a 22 días, la condición de las plantas de prueba que germinaron y crecieron en comparación con la de las plantas no tratadas que afloraron y crecieron, se determinó visualmente y se calificó en una escala de 0 a 100 %, en donde 0 corresponde a no lesión y 100 corresponde a exterminación completa o no afloramiento.

Algunos de los compuestos probados, rangos de aplicación empleados, especies de plantas probadas, y resultados se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Control pre-afloramiento de malezas

Compuesto #	Rango (g ai/ha)	Control de porcentaje ABUTH	AMARE	CHEAL
1	140	80	100	90
3	140	98	100	95
10	280	40	50	80
12	140	100	100	100
14	140	100	100	100
15	140	60	100	100
16	140	90	100	100
26	140	10	10	90
27	140	100	100	90
41	140	80	50	90
42	140	100	100	100
43	140	98	100	100
44	140	95	30	95
49	140	100	100	99
50	140	100	100	100
52	140	100	100	90
58	140	100	100	100
59	140	90	100	60
62	140	100	100	100
63	140	100	100	100
64	140	80	100	100
70	140	100	100	100
74	140	100	95	95
77	140	100	100	100
82	140	90	100	100
93	140	100	100	100
94	140	100	100	100
95	140	90	90	90
96	140	20	70	40
99	140	100	100	95
100	140	100	100	100
101	140	100	100	100
102	140	85	95	0
103	123	90	100	100
104	140	100	100	80
105	140	100	100	95
108	140	90	100	90
110	140	100	40	40
111	140	35	100	100
112	140	100	100	100
113	140	0	0	55
114	140	100	100	100
115	140	100	100	75
116	140	100	100	100
121	140	100	100	100
122	140	100	100	100
123	140	100	100	100
124	140	100	100	100
125	140	100	100	100
131	140	90	100	100

ABUTH = hoja árbol de malva (*Abutilon theophrasti*)
AMARE = planta arbacea de raíz roja (*Amaranthus retroflexus*)
CHEAL = planta de maleza de temporada anual (*Chenop odium album*)

66. Evaluación de Actividad de Herbicida en Arrozal Transplantado

Se plantaron semillas o drupas de maleza de la especie de la planta de prueba deseada en una tierra cinglar (lodo) preparando mezclando una tierra mineral no esterilizada (28 % de lama, 18 % arcilla, y 54 % de arena, con un pH de 7.3 a 7.8

y un contenido de materia orgánica de 1.0 %) y agua en una proporción de 100 kg de tierra a 19 l de agua. El lodo preparado se suministro en alícuotas de 250 ml en tarros de plásticos no perforados de 480 ml con un área de superficie del 91.6 centímetros cuadrados que dejan un espacio superior de 3 centímetros en cada tarro. Se plantaron semillas de arroz en una mezcla de plantación Sun Gro MetroMix® 306, la cual normalmente tiene un pH de 6.0 a 6.8 y un contenido de materia orgánica de 30 %, en charolas con tapón de plástico. Los semilleros en la segunda o tercera etapa de crecimiento de la hoja transplantaron en 650 ml de lodo contenido en tarros de plástico no perforados de 960 ml con un área de superficie de 91.6 centímetros cuadrados, 4 días antes de la aplicación de la herbicida. El arrozal fue creado rellenando con agua el espacio superior de 3 centímetros de los tarros. Cuando se requirió asegurar una buena germinación y plantas saludables, se aplicó tratamiento con funguicida y/o otro tratamiento químico o físico. Las plantas se crecieron durante de 4 a 14 días en un invernadero con un fotoperíodo aproximado de 14 horas, el cual se mantuvo a una temperatura 29°C durante el día y 26°C durante la noche. Se agregaron nutrientes como Osmocote (17:6:10, N:P:K + nutrientes menores) en 2 g por tarro. Se agregó agua en una base regular para mantener la inundación del arrozal, y se proporcionó luz suplementaria con lámparas de haluro de metal de 1000 Watts en la parte superior, según fue necesario. Las plantas se emplearon para probar cuando alcanzaron la segunda o tercera etapa de hoja real.

Se colocó una cantidad pesada, determinada por el rango más alto que será probado de cada compuesto de prueba, en un frasco de vidrio de 120 ml y se disolvió en 20 ml de acetona para obtener soluciones de existencia concentradas. Si el

compuesto de prueba no se disuelve fácilmente, la mezcla se templa y/o sónica. Las soluciones de existencia concentradas obtenidas fueron diluidas con 20 ml de una mezcla acuosa que contiene 0.01 % de polisorbato 20 (v/v). Se obtuvieron rangos de aplicación de 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X del rango alto inyectando una cantidad adecuada de solución de existencia en la capa acuosa del arrozal. Las plantas de control se trataron en la misma forma con el manto de solvente.

Se colocaron las plantas tratadas y plantas de control en un invernadero tal como se describió anteriormente y se agregó agua según sea necesario para mantener la inundación del arrozal.

Después de 3 semanas, se determinó visualmente la condición de las plantas de prueba en comparación con la de las plantas de control, se calificó en una escala de 0 a 100 % en donde 0 corresponde a no lesión y 100 corresponde a exterminación completa.

Algunos de los compuestos probados, rangos de aplicación empleados, especies de plantas probadas, y resultados se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3. Actividad de Herbicida en Arroz Transplantado

Compuesto #	Rango (g ai/ha)	ORYSA	ECHCG	Control de porcentaje MOOVA	CYPDI	SCPJU
4	17.5	0	0	100	95	70
5	70	0	20	100	100	90
7	70	10	100	100	100	85
17	35	0	70	100	100	90
27	17.5	0	45	100	100	99
38	70	0	50	100	100	95
41	17.5	10	50	100	100	90
42	17.5	5	40	100	100	90
44	70	0	50	90	100	95
46	35	0	20	100	100	100
52	70	0	60	99	100	95
58	17.5	0	30	100	100	50
61	35	0	80	100	100	100
70	70	0	45	100	95	95
77	35	0	70	100	100	99
86	70	10	25	100	100	95
88	70	10	100	100	100	100
89	70	0	85	100	100	90
90	17.5	0	30	100	100	90
91	35	0	99	100	100	99
92	17.5	0	40	100	99	90
100	17.5	10	30	100	100	80
103	70	10	40	100	100	95
120	35	0	40	100	100	95
125	70	5	100	100	100	100
135	17.5	10	30	100	100	85
136	35	0	15	100	100	80

ORYSA = arroz *(Orysa sativa var. Japonica)*
ECHCG = *Echinochlaa crus-galli*
SCPJU = *Scirpus juncoides*
CYPDI = *Cyperus difformis*
MOOVA = *Monochona vaginalis*

67. Evaluación de Actividad Herbicida Post-afloramiento en Cultivos de Cereal

Las semillas de las especies de plantas de prueba deseadas se plantaron en una mezcla de plantación Sun Gro MetroMix® 306, la cual normalmente tiene un pH de 6.0 a 6.8 y un contenido de materia orgánica de 30 %, en tarros de plástico con un área de superficie del 103.2 centímetros cuadrados. Cuando se requirió asegurar una buena germinación y plantas saludables, se aplicó un tratamiento de funguicida y/o otro tratamiento químico o físico. Las plantas se crecieron durante de 7 a 36 días en un invernadero con un fotoperíodo aproximado de 14 horas el cual se mantuvo a una temperatura 18°C durante el día y 17°C durante la noche. Se agregaron nutrientes y agua en una base regular y se proporcionó luz suplementaria con lámparas de haluro de metal de 1000 Watts

en la parte superior, según era necesario. Las plantas se emplearon para pruebas cuando alcanzaron la segunda o tercera etapa de hoja real.

Se colocó una cantidad pesada, determinada a través del rango más alto que será probado de cada compuesto de prueba en un frasco de vidrio de 25 ml y se disolvió en 8 ml de una mezcla de 97:3 v/v de acetona y DMSO para obtener soluciones de existencia concentradas. Si el compuesto de prueba no se disuelve fácilmente, la mezcla se templa y/o sónica. Las soluciones de existencia concentradas obtenidas fueron diluidas con 16 ml de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo de mezcla de aceite de parafina de alta calidad a base de petróleo y agentes tensioactivos no iónicos, y tensoactivo de éter de polioxietileno de alquilfenol en una proporción de 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v para obtener soluciones de rocío que contienen los rangos de aplicación más altos. Los rangos de aplicación adicionales se obtuvieron mediante dilución en serie de 12 ml de la solución de rango alto en una solución que contiene 4 ml de una mezcla 97:3 v/v de acetona y DMSO y 8 ml de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo de mezcla de aceite de parafina de alta calidad a base de petróleo y agentes tensioactivos no iónicos y tensoactivo de éter de polioxietileno de alquilfenol en una proporción 48.5:39.0:10.0:1.5:1.0:0.02 v/v para obtener rangos 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X del rango alto. Los requerimientos de compuestos están basados en un volumen de aplicación de 12 ml en un rango de 187 L/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material de la planta con un rociador de vista Mandel en la parte superior equipado con boquillas 8002E calibradas para

suministrar 187 L/ha en un área de aplicación de 0.503 metros cuadrados en una altura de rocío de 18 pulgadas (43 cm) arriba de una altura promedio de caopi de la planta. Las plantas de control se rociaron en la misma forma con el manto.

Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero tal como se describió anteriormente y se regaron mediante sub-irrigación para evitar el deslavado de los compuestos de prueba. Después 20 a 22 días, se determinó visualmente la condición de las plantas de prueba en comparación con la de las plantas de control y se calificó en una escala de 0 a 100 %, en donde 0 corresponde a no lesión y 100 corresponde a exterminación total.

Algunos de los compuestos probados, rangos de aplicación empleados, especies de plantas probadas, y resultados se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Control Post-afloramiento de Varias Malezas Clave en Cultivos de Cereal

			Control de porcentaje				
Compuesto #	Rango (g ai/ha)	TRZAS	HORVS	GALAP	LAMPU	PAPRH	VERPE
1	35	5	10	85	80	80	50
14	35	0	0	90	95	95	65
16	17.5	10	10	95	100	95	95
17	17.5	0	0	80	100	100	99
26	70	0	10	80	95	95	40
27	17.5	5	5	99	100	100	50
36	70	5	0	95	99	99	50
38	17.5	5	0	85	95	100	99
42	17.5	5	5	99	100	99	60
43	70	0	5	65	99	85	30
44	35	10	5	65	99	90	60
45	17.5	0	0	90	100	90	80
50	70	0	0	95	100	95	60

Compuesto #	Rango (g ai/ha)	TRZAS	HORVS	Control de porcentaje GALAP	LAMPU	PAPRH	VERPE
51	35	0	0	95	70	100	30
56	70	0	10	100	99	100	95
58	17.5	0	0	100	100	99	60
61	35	10	0	85	99	90	75
65	17.5	15	5	85	95	90	40
70	17.5	0	0	99	100	99	60
71	70	0	0	95	95	95	50
73	17.5	0	0	95	99	95	60
77	17.5	0	0	99	100	99	65
87	17.5	0	0	100	100	100	50
90	17.5	0	10	99	100	95	25
91	17.5	20	10	90	100	60	45
92	17.5	0	0	99	100	95	30
100	17.5	10	5	90	100	95	65
101	70	10	5	60	99	100	60
103	35	0	0	60	95	100	75
120	17.5	0	0	80	95	95	50
133	17.5	0	0	100	99	100	70
135	17.5	0	0	90	100	100	60

TRZAS = trigot (*Triticum aestivum*)
HORVS = sorgo (*Hordeum vulare*)
GALAP = *Galium aparine*
LAMPU = *Lamium purpureum*
PAPRH = *Papaver rhoeas*
VERPE = *Veronica persica*

68. <u>Evaluación de Seguridad de Herbicida Post-afloramiento en Cultivos de Cereal</u>

Las semillas de las especies de la planta de prueba deseada se plantaron en una mezcla de plantación Sun Gro MetroMix® 306, la cual normalmente tiene un pH de 6.0 a 6.8 y un contenido de materia orgánica de 30 %, en tarros de plástico con un área de superficie de 103.2 centímetros cuadrados. Cuando se requirió asegurar una buena germinación y plantas saludables, se aplicó un tratamiento funguicida y/o otro tratamiento químico o físico. Las plantas se crecieron durante de 7 a 36 días en un invernadero con un fotoperíodo aproximado de 14 horas el cual se mantuvo a una temperatura 18°C durante el día y 17°C durante la noche. Se agregaron nutrientes y agua en una base regular y se proporcionó luz suplementaria con lámparas de haluro de metal de 1000-Watts colocadas en la parte superior, según era necesario. Las plantas se emplearon para pruebas cuando alcanzaron la

segunda o tercera etapa de hoja real.

Los tratamientos consistieron en el compuesto 42 y cloquintocet-mexilo solo y en combinación. Se colocaron cantidades pesadas en frascos de vidrio de 25 ml y se disolvieron en un volumen de 97:3 v/v acetona/DMSO para obtener 9 mg ai/ml de soluciones de existencia. Si el compuesto de prueba no se disuelve fácilmente, la mezcla se templa y/o sónica. Las soluciones de existencia concentradas se diluyeron en 3 mg ai/ml con la adición de 2 volúmenes de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo de mezcla de aceite de parafina de alta calidad a base de petróleo y agentes tensioactivos no iónicos, y tensoactivo de éter de polioxietileno de alquilfenol en una proporción 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v. Se preparó una solución de dilución mezclando 1 volumen de 97:3 v/v acetona/DMSO y 2 volúmenes de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo de mezcla de aceite de parafina de alta calidad a base de petróleo y agentes tensioactivos no iónicos, y tensoactivo de éter de polioxietileno de alquilfenol en una proporción de 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v. Los requerimientos de compuestos están basados en un volumen de aplicación de 12 ml en un rango de 187 L/ha. Se prepararon soluciones de rocío de cloquintocet-mexil y el compuesto 42, agregando las soluciones de existencia a la cantidad adecuada de solución de dilución para formar una solución de rocío de 12 ml con ingredientes activos en proporciones de 1:1, 1:2, y 1:4 (herbicida:químico agregado a pesticida (safener). Los compuestos formulados se aplicaron al material de la planta con un rociador de vista Mandel en la parte superior equipado con boquillas 8002E calibradas para

suministrar 187 L/ha en un área de aplicación de 0.503 metros cuadrados y a una altura de rocío de 18 pulgadas (43 cm) arriba de una altura promedio de canope de la planta. Las plantas de control se rociaron en la misma forma con un manto de solvente.

Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero tal como se describió anteriormente y se regaron mediante sub-irrigación para evitar el deslavado de los compuestos de prueba. Después de 3 semanas, se determinó visualmente la condición de las plantas de prueba en comparación con la de las plantas no tratadas y se calificó en una escala de 0 a 100 %, en donde 0 corresponde a no lesión y 100 corresponde a exterminación total.

Se utilizó la ecuación de Colby para determinar los efectos herbicidas esperados de las mezclas (Colby, S. R. 1967. Cálculo de respuestas sinérgica y antagónica de las combinaciones herbicidas. Weeds 15:20-22.).

Se utilizó la siguiente ecuación para calcular la actividad esperada de las mezclas que contienen dos ingredientes activos, A y B:

$$\text{Esperado} = A + B - (A \times B/100)$$

A = eficacia observada del ingrediente activo A en la misma concentración que se utiliza en la mezcla.

B = eficacia observada del ingrediente activo B en la misma concentración que se utiliza en la mezcla.

Algunos de los compuestos probados, rangos de aplicación empleados, especies de plantas probadas y resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Seguridad de Lesión Herbicida en Cultivos de Cereal

Aplicación Rango (g ai/ha)		Control de porcentaje							
		TRZAS		HORVW		GALAP		PAPRH	
Compuesto #42	Cloquintocet-mexilo	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex
55	0	35	--	0	--	99	--	100	--
70	0	40	--	15	--	100	--	100	--
0	35	0	--	0	--	0	--	0	--
0	70	0	--	0	--	0	--	0	--
0	140	0	--	0	--	0	--	0	--
0	280	0	--	0	--	0	--	0	--
35	35	0	35	0	0	100	99	100	100
35	70	0	35	0	0	100	99	100	100
35	140	0	35	0	0	100	99	100	100
70	70	0	40	0	15	100	100	100	100
70	140	0	40	0	15	100	100	100	100
70	280	0	40	0	15	100	100	100	100

TRZAS = *Triticum aestivum* (trigo de primavera)
HORVW = *Hordeiim vulgare* (sorgo de invierno)
GALAP = *Galium aparine*
PAPRH = *Papaver rhoeas*

Ob = valores observados
Ex = valores esperados, calculados

69. Evaluación de Actividad de Herbicida Post-afloramiento de Mezclas en Cultivos de Cereal

Se plantaron semillas de las especies de plantas de prueba deseada y se criaron tal como se describe en la Publicación de "Evaluation de Postemergence Herbicidal Safening in Cereal Crops" (sección 37).

Los tratamientos consistieron en el compuesto (tal como se describe en las tablas 6 y 7), éster de fluroxipir metilheptilo (MHE), y sal de clopiralid monoetanolamina (MEA) sola o en combinación. Se colocaron cantidades pesadas en frascos de vidrio de 25 ml y se disolvieron en un volumen de 97:3 v/v acetona/DMSO para obtener 4.5 mg ai/ml de soluciones de existencia. Si el compuesto experimental no se disolvió fácilmente, la mezcla se templa y/o sónica. Las soluciones de existencia concentradas se diluyeron a 1.5 mg ai/ml, con la adición de 2 volúmenes de una mezcla acuosa que contiene

acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo de mezcla de aceite de parafina de alta calidad a base de petróleo y agentes tensioactivos no iónicos, y tensoactivo de éter de polioxietileno de alquilfenol en una proporción de 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v. Se preparó una solución de dilución mezclando un volumen de 97:3 v/v acetona/DMSO y 2 volúmenes de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo de mezcla de aceite de parafina de alta calidad a base de petróleo y agentes tensioactivos no iónicos, y tensoactivo de éter de polioxietileno de alquilfenol en una proporción de 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v. Los requerimientos del compuesto se basan en un volumen de aplicación de 12 ml en un rango de soluciones de rocío 187 de fluroxipir MHE, clopiralid MEA, y se prepararon mezclas del compuesto experimental agregando las soluciones de existencia a la cantidad adecuada de la solución de dilución para formar 12 ml de solución de rocío con ingredientes activos en combinaciones de dos y tres formas. Se aplicaron compuestos formulados al material de la planta con un rociador de vista Mandel en la parte superior equipado con boquillas 8002E calibradas para suministrar 187 L/ha en un área de aplicación de 0.503 metros cuadrados a una altura de rocío de 18 pulgadas (43 cm) arriba de un canope promedio de la planta. Las plantas de control se rociaron en la misma forma con un manto de solvente.

Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero tal como se describió anteriormente y se regaron mediante sub-irrigación para el deslavado de los compuestos de prueba. Después de 3 semanas, la condición de las plantas de prueba en comparación con la de las plantas de

control fue determinada visualmente y se calificó en una escala de 0 a 100 %, en donde 0 corresponde a no lesión y 100 corresponde a exterminación total.

Se utilizó la ecuación de Colby para determinar los efectos herbicidas esperados de las mezclas (Colby, S. R. 1967. Cálculo de la respuesta sinérgica y antagónica de combinaciones herbicidas. Weeds 15:20-22.).

Se utilizó la siguiente ecuación para calcular la actividad esperada de las mezclas que contienen dos ingredientes activos, A y B:

$$\text{Esperado} = A + B - (A \times B/100)$$

A = eficacia observada ingrediente activo A en la misma concentración que la utilizada en la mezcla.

B = eficacia observada del ingrediente activo B en la misma concentración a la utilizada en la mezcla.

Se utilizó la siguiente ecuación para calcular la actividad esperada de las mezclas que contienen tres ingredientes activos A, B, y C:

$$\text{Esperado} = A + B + C - (A \times B + B \times C + A \times C/100 + (A \times B \times C/10000$$

A = eficacia observada del ingrediente activo A en la misma concentración en la utilizada en la mezcla.

B = eficacia observada del ingrediente activo B en la misma concentración en la utilizada en la mezcla.

C = eficacia observada del ingrediente activo C en la misma concentración en la utilizada en la mezcla.

Algunos de los compuestos probados, rangos de aplicación empleados, especies de plantas probadas, y resultados se proporcionan en la Tabla 6 y en la Tabla 7.

Tabla 6. Seguridad y Actividad Sinérgica de Combinaciones Herbicidas

Rango de aplicación (g ai/ha)					Control de porcentaje					
					TRZAS		HORVW		MATCH	
Compuesto # 93	Compuesto #74	Compuesto #58	Fluroxipir MHE	Clopiralid MEA	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex
0	0	0	0	35	0	–	0	–	20	–
0	0	0	35	0	0	–	0	–	0	–
0	0	0	35	35	0	0	0	0	25	20
35	-	-	0	0	15	–	10	–	45	–
35	-	-	35	35	10	15	0	10	85	56
-	35	-	0	0	25	–	0	–	10	–
-	35	-	35	35	10	25	0	0	80	28
-	-	35	0	0	35	–	15	–	0	–
-	-	35	35	35	30	35	10	15	70	20

TRZAS = *Triticum aestivum* (trigo de primavera)
HORVW = *Hordum vulgare* (sorgo de invierno)
MATCH = *Matricaria chamomilla*

Ob = valores observados
Ex = valores esperados, calculados

MHE = éster de metilheptílico
MEA = sal de monoetanolamina

Tabla 7. Seguridad y actividad sinérgica de combinaciones herbicidas

Rango de aplicación (g ai/ha)			Control de porcentaje					
			TRZAS		HORVW		MATCH	
Compuesto #42	Clopiralid MEA	Fluroxipir MHE	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex
35	0	0	30	--	25	--	50	--
70	0	0	45	--	30	--	60	--
0	35	0	0	--	0	--	5	--
0	70	0	0	--	0	--	40	--
0	0	35	0	--	0	--	0	--
0	0	70	0	--	0	--	0	--
0	35	35	0	0	0	0	20	5
0	70	70	0	0	0	0	20	40
35	35	0	25	30	15	30	99	52
70	70	0	40	45	25	30	100	76
35	0	35	30	30	15	25	0	50
70	0	70	35	45	20	30	90	60
35	35	35	30	30	15	25	70	52
70	70	70	30	45	25	30	99	76
35	70	35	20	30	15	25	99	70
35	35	70	10	30	15	25	99	52
70	35	35	30	45	25	30	70	62

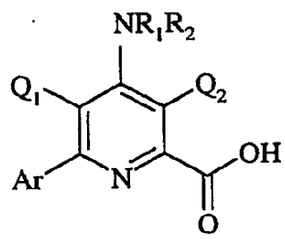
TRZAS = *Triticum aestivum* (trigo de primavera)
HORVW = *Hordeum vulgare* (sorgo de invierno)
MATCH = *Matricaria chamomilla*

Ob = valores observados
Ex = valores esperados, calculados

MHE = éster de metilheptílico
MEA = sal de monoetanolamina

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en donde

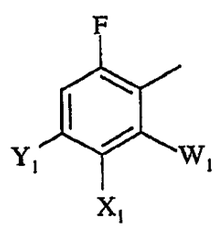
Q_1 representa H o F;

Q_2 representa un halógeno siempre y cuando o Q_1 sea H entonces Q_2 es Cl o Br;

NR_1R_2 representa: amino o acetilamino; y

Ar representa un grupo arilo polisustituido seleccionado entre:

a)



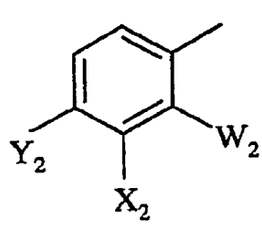
en donde

W_1 representa F o Cl,

X_1 representa metoxi, dimetilamino, difluorometil, etoxi, metil;

Y_1 representa metil, Cl, F, Br, CN, difluorometilo;

b)



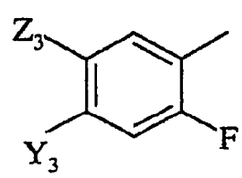
en donde

W_2 representa F, Cl Br;

X_2 representa metil, etil, metoxi, etoxi, butoxi, F, CN, metiltio, metoximetoxi, metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi, metoximetil, metoxicarbomil, fluorometil, 1-fluoroetil, 1-fluoropropil, difluorometil, 1-fluoroetil, 1-fluoro-1-metil etil, ciclopropil, difluorometoxi, 1,2,2,2-tetrafluoroetil, 2,2,2-trifluoroacetil; fluorometiltio, metilamino, dimetilamino, dietilamino, metanosulfinil, metanosulfonil;

Y_2 representa metil, Cl, F, Br, CN, fluorometil, difluorometil, trifluorometil; cuando W_2 representa F, X_2 y Y_2 tomados en conjunto representan metilendioxi; y

c)



en donde

Y_3 representa Cl o F;

Z_3 representa metoxi, etoxi, dimetilamino, nitro, amino;

y derivados agrícolamente aceptables del grupo de ácido carboxílico.

2. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 y R_2 representa H.

3. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque Q_1 representa H.

4. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque Q_2 representa Cl.

5. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación

1, caracterizado porque Q_1 representa H y Q_2 representa Cl.

6. Una composición herbicida que comprende una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, tal como se describe en la reivindicación 1, en mezcla en adiciones con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable seleccionado entre agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, cetona de metil etilo, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter monometílico de propilénglicol y éter monometílico de dietilénglicol, metanol, etanol, isopropanol, alcohol amílico, etilénglicol, propilénglicol, glicerina y similares, talco, arcilla de profilito, sílice, arcilla de atapulgus, arcilla de caolin, harina fósil, yeso, tierra diatomácea, lima, carbonato de calcio, arcilla de bentonita, tierra de Fuller, centros de semilla de algodón, harina de trigo, harina de fríjol soya, piedra pómez, harina de madera, harina de cubierta de nuez, lignina y similares, sales de sulfatos de alquilo, sales de alquilarilsulfonato, productos de adición de óxido de alquilfenol-alquileno, productos de adición de óxido de alcohol-alquileno, jabones, sales de alquilnaftaleno-sulfonato, ésteres dialquilo de sales de sulfosuccinato, ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de trimetil-amonio de laurilo; ésteres de polietilénglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilénglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno y sales de ésteres de mono y dialquil fosfato, agentes de compatibilización, agentes anti-generación de espuma, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y amortiguadores, inhibidores de corrosión, tintas, desodorantes, agentes de dispersión, auxiliares de

penetración, agentes de pegosteamiento, agentes de dispersión, agentes de engrosamiento, depresores de punto de congelación, agentes antimicrobianos y similares.

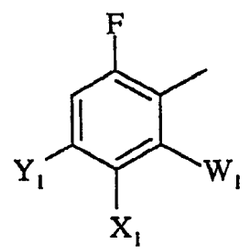
7. Un compuesto de la fórmula

ArL

en donde

Ar representa un grupo arilo polisustituido seleccionado del grupo que consiste de

a)



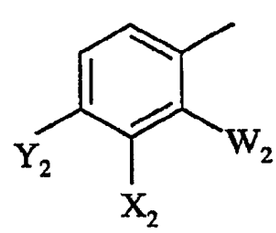
en donde

W_1 representa F o Cl,

X_1 representa metoxi, dimetilamino, difluorometil, etoxi, metil;

Y_1 representa metil, Cl, F, Br, CN, difluorometilo;

b)



en donde

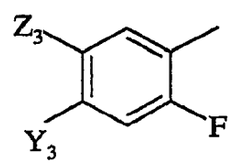
W_2 representa F, Cl Br;

X_2 representa metil, etil, metoxi, etoxi, butoxi, F, CN, metiltio, metoximetoxi, metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi,

metoximetil, metoxicarbomil, fluorometil, 1-fluoroetil, 1-fluoropropil, difluorometil, 1-fluoroetil, 1-fluoro-1-metil etil, ciclopropil, difluorometoxi, 1,2,2,2-tetrafluoroetil, 2,2,2-trifluoroacetil; fluorometiltio, metilamino, dimetilamino, dietilamino, metanosulfinil, metanosulfonil;

Y_2 representa metil, Cl, F, Br, CN, fluorometil, difluorometil, trifluorometil; cuando W_2 representa F, X_2 y Y_2 tomados en conjunto representan metilendioxi; y

c)



en donde

Y_3 representa Cl o F;

Z_3 representa metoxi, etoxi, dimetilamino, nitro, amino; y

L representa un grupo de partida seleccionado del grupo que consiste en Cl, Br, I y trifluorometanosulfonato.

8. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 7, seleccionado del grupo que consiste en:

3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenol;

3-Bromo-2-fluoro-6-trifluorometilfenol;

3-Bromo-2-cloro-6-fluorofenol;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno;

1-Bromo-4-cloro-3-etoxi-2-fluorobenceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-isopropropoxibenceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno;

1-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilbenceno;

1-Bromo-2,4-dicloro-3-etoxibenceno;

1-Bromo-3-butoxi-4-cloro-2-fluorobenceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoximetoxibenceno;

1-Bromo-2-cloro-4-fluoro-3-metoxibenceno;

1 -Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-difluorometoxibenceno;

1-Bromo-4-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)-2-fluorobenceno;

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetoxi)benceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(metiltio)benceno;

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(metiltio)benceno;

1-(3-Bromo-6-cloro-fluorofenil)-1-etanol;

3-Bromo-2,4-diclorobenzaldehído;

1-(3-Bromo-2,6-diclorofenil)-1-etanol;

1-Bromo-4-cloro-3-etil-2-fluoro-benceno;

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluoro-fenil)-2,2,2-trifluoroetanona;

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-1-propanol;

2-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2-propanol;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-difluorometilbenceno;

1-Bromo-2,4-dicloro-3-difluorometilbenceno;

1-Difluorometil-3-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno;

N-Pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina;

2-Bromo-4-cloro-1-yodo-3-metoxibenceno;

4-Cloro-2, 6-difluoro-5-metil-1-yodobenceno;

2-Cloro-4-difluorometil-3-metoxi-1-yodobenceno;

1-Cloro-difluorometil-3,5-difluoro-4-yodobenceno;

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol;

3-Fluoro-4-yodo-2-metoxifenilmetanol;

1-Bromo-4-cloro-3-fluorometil-2-fluorobenceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-metiletil)benceno;

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil)benceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)benceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropil)benceno;

2-Fluoro-4-fluorometil-1-yodo-3-metoxibenceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoximetilbenceno;

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metilbenceno;

3-Bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrila;

3-Bromo-2-fluoro-6-clorobenzamida;

3-Bromo-6-cloro-2-fluoroanilina;

3-Bromo-2, 6-dicloroanilina;

N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N,N*-dimetilamina;

N-(3 -Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N,N*-dietilamina;

N-(3-Bromo-2,6-diclorofenil)-*N*;*N*-dimetilamina;

N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilamina;

1,3-Difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno;

3,5-Difluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo;

N-(6-Cloro-2,4-difluoro-3-yodofenil)-*N,N*-dimetilamina;

1,3-Dicloro-5-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno;

1,3-Difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno;

2,3-Difluoro-4-yodobenzonitrilo;

3 -Cloro-1-difluorometil-5-fluro-4-yodo-2-metoxibenceno;

2-Etoxi-1,3-difluoro-4-yodobenceno;

1,3-Difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno;

3,5-Difluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo;

1-Cloro-3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxibenceno;

1-Cloro-2-etoxi-3,5-difluoro-4-yodobenceno;

3-Fluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo;

3-Fluoro-4-yodo-2-metoxibenzaldehído;

3-Cloro-4-yodo-2-metoxianilina;

1-Bromo-3-cloro-4-yodo-2-metoxibenceno;

(6-Cloro-2, 4-difluoro-3-yodofenil)dimetil amina;

2,4,6-Trifluoro-3-yodobenzonitrilo;

1-Brorno-3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxibenceno;

1,3-Dicloro-5-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno;

6-Cloro-2,4-difluoro-3-yodobenzaldehído;

1-Bromo-2,4-difluoro-5-metoxibenceno; y

2-Cloro-4,6-difluoro-1-yodo-3-metoxibenzeno.

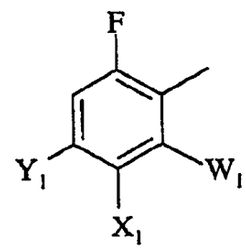
9. Un compuesto de la fórmula

ArMetal

en donde

Ar representa un grupo arilo polisustituido seleccionado del grupo que consiste de

a)

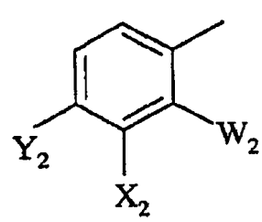


W_1 representa F o Cl,

X_1 representa metoxi, dimetilamino, difluorometil, etoxi, metil;

Y_1 representa metil, Cl, F, Br, CN, difluorometilo;

b)



en donde

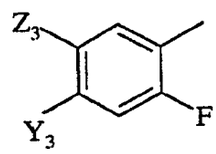
W_2 representa F, Cl Br;

X_2 representa metil, etil, metoxi, etoxi, butoxi, F, CN, metiltio, metoximetoxi, metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi, metoximetil, metoxicarbomil, fluorometil, 1-fluoroetil, 1-fluoropropil, difluorometil, 1-fluoroetil, 1-fluoro-1-metil etil, ciclopropil, difluorometoxi, 1,2,2,2-tetrafluoroetil, 2,2,2-trifluoroacetil; fluorometiltio, metilamino, dimetilamino,

dietilamino, metanosulfinil, metanosulfonil;

Y_2 representa metil, Cl, F, Br, CN, fluorometil, difluorometil, trifluorometil; cuando W_2 representa F, X_2 y Y_2 tomados en conjunto representan metilendioxi;y

c)



en donde

Y_3 representa Cl o F;

Z_3 representa metoxi, etoxi, dimetilamino, nitro, amino; y

L representa un grupo de partida seleccionado del grupo que consiste en Cl, Br, I y trifluorometanosulfonato; y

El metal representa Mg-haluro, Zn-haluro, tri-(C_1-C_4 alquilo)estaño, litio, cobre, o $B(OR_8)(OR_9)$, en donde R_8 y R_9 son independientes uno del otro, hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, o cuando se toman en conjunto forman un grupo de etileno o propileno.

10. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 9, seleccionado del grupo que consiste en:

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-metoximetilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-isopropoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-difluororaetilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-fluorometilfenil)-[1,3,2]-

dioxaborinano;

4-[1,3,2]-Dioxaborinan-2-il-3-fluoro-2-metoxibenzonitrilo;

2-(4-Cloro-2-fluoro-3-metoxietoxifenil)-[1,3.2]-dioxaborinano;

2-(2,4-Dicloro-3-etoxifenil)-[1,3,2] -dioxaborinano;

2-[4-Cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxifenil]-[1,3.2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-fluoro-5-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(2,4-Dicloro-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]dioxaborinano;

Ácido 2-fluoro-3,4-metilenedioxifenilborónico;

Ácido 2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenilborónico;

Ácido 4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenilborónico;

2-(2-Fluoro-3,4-metilenodioxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

Ácido 4-cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenilborónico;

Ácido 2,4-dicloro-3-dimetilaminofenilborónico;

Ácido 2-cloro-4-fluoro-3-metoxifenilborónico;

[3-Cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dixoborolan-2-il)-fenil metilo;

(2-Fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)trimetil estanano;

(3-Butoxi-4-cloro-2-fluorofenil) trimetil estanano; y 4-Cloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-metiletil) trimetil estanano.

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

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-tiometil)-fenil)piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciano-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoximetilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-difluoromethylphenyl) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fluoromethylphenyl) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metícico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-etoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-etoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetoxi) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(metoxietoxi) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-3,4-metilendioxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metiltiofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-

fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-etoxifenil) piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-fluoro-3,4-metilendioxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-etoxifenil) piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetoxi) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butoxi-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-metiletil) fenil]-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(5-amino-4-cloro-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-5-dimetilamino-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-cloro-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4,6-trifluoro-3-methyoxyphenyl) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2,4-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2-cloro-4-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2,6-difluoro-3-metoxi-4-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-ciano-2 ,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2,6-difluorofenil)-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-6-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-etoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(difluorometil) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-fenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropil)-fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-

3-metoximetoxi-fenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-difluorometoxifenil) piridina carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-difluorometil-2-fluoro-3-metoxi-fenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-fluoro-4-fluorometil-3-metoxifenil) ácido piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(2-bromo-4-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-bromo-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(3-difluorometil-2,4,6-trifluorofenil) piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-cloro-4-difluorometil-3-metoxi-fenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-difluorometil-fenil)-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-cloro-4,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-etoxifenil) piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetil) fenil]-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(dimetilamino) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(metilamino) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(metoxicarbonil) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dimetilamino)-2,6-difluoro-fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,6-difluoro-3-metoxi-4-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-etoxifenil)-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3,4 metilendioxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-

(dimetilamino) -2,6-difluorofenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,6-difluoro-3-metoxi-4-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-6-(4-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-cloro-4-difluorometil-6-fluor-3-metoxi-fenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-difluorometil-2,6-difluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-cloro-4,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4,6-trifluoro-3-metiloxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-6-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-etoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butoxi-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-difluorometilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoro-1-etilfenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetilo)fenil]-piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropil) fenil] piridina-2-caraboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoximetoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-difluorometoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-difluorometil-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-fluoro-4-fluorometil-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-5-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-cloro-4-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-6-(2-bromo-4-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-6-(4-bromo-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(3-difluorometil-2, 4,6-trifluorofenil) piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-cloro-4-difluorometil-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-difluoro-3-etoxifenil) piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-

2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetil) fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metanosulfinil-fenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonilfenil) piridina-2-carboxilato;

Éster etílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico;

Éster etílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster butílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2 ,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster butílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster butílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil) fenil] piridina-2-carboxílico;

2-butoxi éster etílico de 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,6-difluoro-3-metoxi-4-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluor-3-dimetilaminofenil) piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxi) fenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-(2,4-difluoro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-etoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metiltiofenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoximetilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-difluorometilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3,4-metilendioxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-etoxifenil) piridin-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-5-dimetilamino-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil)

piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxietoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fluorometilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-3,4-metilendioxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenil] piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(dimetilamino) fenil] piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(metilamino) fenil] piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-6-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-6-(4-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)-3-ácido cloropiridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butoxi-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-difluoromethylphenyl) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoro-1-metiletil) fenil] piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetilo)-fenil] piridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-Amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropil) fenil] piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoximetoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-difluorometoxi-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico;

Sal de trietil-amina de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico;

Sal de trietil amina de 4-Amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico.

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

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridin-2-carboxílico;

Sal de trietil-amina de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico;

Ácido de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico; o

Éster metílico de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico.

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

Applicant (s): Dow AgroSciences LLC [Terry W. Balko, et al.]

International Application No.: PCT/US2007/000994

Filed: January 12, 2007

For: 6-(POLY-SUBSTITUTED ARYL)-4-AMINOPICOLINATES AND THEIR USE AS HERBICIDES

DAS Reference: 64,596A

Authorized Officer: Peter Bosma

CERTIFICATION OF FACSIMILE TRANSMISSION
I HEREBY CERTIFY THAT THIS PAPER IS BEING FACSIMILE TRANSMITTED TO 31-70-340-3016 AND IS ADDRESSED TO THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO ON THE DATE SHOWN BELOW

SEPTEMBER 27, 2007
DATE OF DEPOSIT

Melanie S. Bradley
PRINT OR TYPE NAME OF PERSON SIGNING CERTIFICATE

Melanie S. Bradley
SIGNATURE OF PERSON SIGNING CERTIFICATE

September 27, 2007
DATE CERTIFICATE SIGNED

Dear Sir:

Informal Comments in Response to Written Opinion

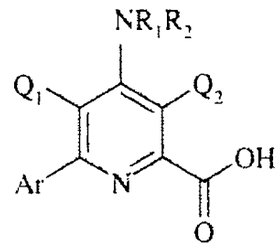
This communication is in response to the Written Opinion dated September 6, 2007.

The applicants respectfully request reconsideration of the unfavorable opinion with respect to Claims 1-17 and 20-21, which are being presented again without amendment. This response does not address the unfavorable opinion with respect to claims 18-19.

Claims 1-17 and 20-21 were found to be novel and of industrial applicability but were found to lack inventive step in view of WO 03/011853 A1 (D1; Balko *et al.*)

ENTERED ON DOCKET/
SCANNED
Date 010608

The present invention is directed to certain 4-aminopicolinate derivatives substituted in the 6-position of the pyridine ring with certain tri- and tetrasubstituted phenyl groups, viz., compounds of the formula



I

wherein

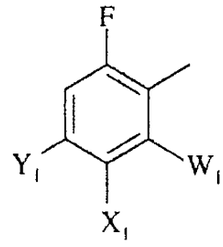
Q_1 represents H or F;

Q_2 represents a halogen with the proviso that when Q_1 is H then Q_2 is Cl or Br;

R_1 and R_2 independently represent H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_3-C_6 alkynyl, hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, amino, C_1-C_6 acyl, C_1-C_6 carboalkoxy, C_1-C_6 alkylcarbamyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 trialkylsilyl or C_1-C_6 dialkyl phosphonyl or R_1 and R_2 taken together with N represent a 5- or 6-membered saturated ring; and

Ar represents a polysubstituted aryl group selected from the group consisting of

a)



wherein

W_1 represents halogen;

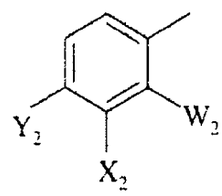
X_1 represents F, Cl, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, C_1-C_4 alkoxy-

substituted C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy-substituted C_1-C_4 alkoxy, –CN, $-NR_3R_4$ or fluorinated acetyl or propionyl;

Y_1 represents C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, halogen or –CN, or, when X_1 and Y_1 are taken together, represents $-O(CH_2)_nO-$ wherein n = 1 or 2; and

R_3 and R_4 independently represent H or C_1-C_4 alkyl;

b)



wherein

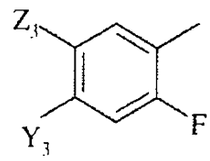
W_2 represents F or Cl;

X_2 represents F, Cl, –CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, C_1-C_4 alkoxy-substituted C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy-substituted C_1-C_4 alkoxy, $-NR_3R_4$ or fluorinated acetyl or propionyl;

Y_2 represents halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or –CN, or, when W_2 represents F, X_2 and Y_2 taken together represent $-O(CH_2)_nO-$ wherein n = 1 or 2; and

R_3 and R_4 independently represent H or C_1-C_6 alkyl; and

c)



wherein

Y_3 represents halogen, –CN or $-CF_3$;

Z_3 represents F, Cl, –CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy,

C_1-C_4 alkoxy-substituted C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy-substituted C_1-C_4 alkoxy, $-NR_3R_4$ or fluorinated acetyl or propionyl; and

R_3 and R_4 independently represent H, or C_1-C_6 alkyl.

Each of the selected isomers requires halogen, preferably F, in the *ortho* position.

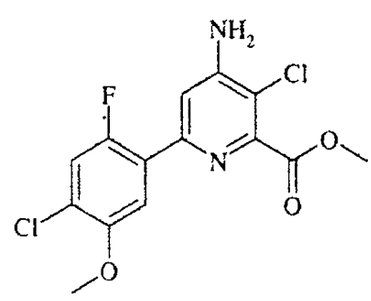
As noted by the Examiner, the compounds generically taught by D1 embrace the instant tri-substituted and tetra-substituted phenyl compounds. However, D1 does not exemplify any of the claimed compounds.

The compounds of the present invention have greatly improved herbicidal activity or selectivity compared to those disclosed by D1. To clearly demonstrate the inventive step of the present invention over D1 and the invention taught or suggested therein, the applicants submit herewith an Affidavit by Mr. Paul Schmitzer.

The Affidavit of Mr. Schmitzer compares the pre-emergent and post-emergent activity of eleven compounds of the present invention, viz.,

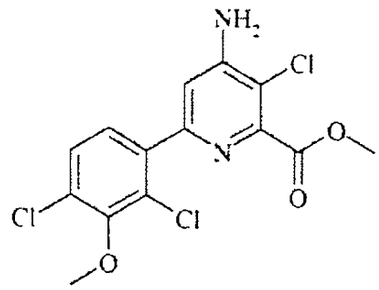
4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 43)

Invention No. 43



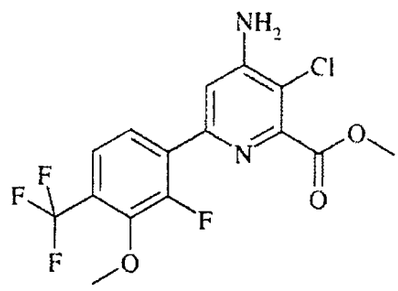
4-amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 44)

Invention No. 44



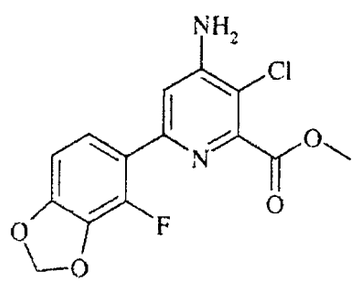
4-amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-trifluomethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 45)

Invention No. 45



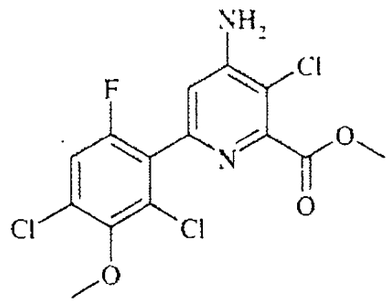
4-amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 46)

Invention No. 46



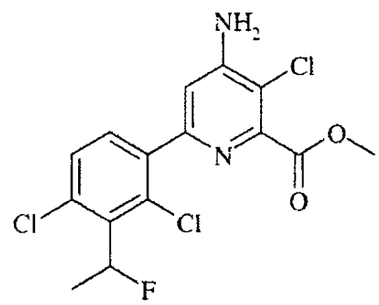
4-amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-6-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 57)

Invention No. 57



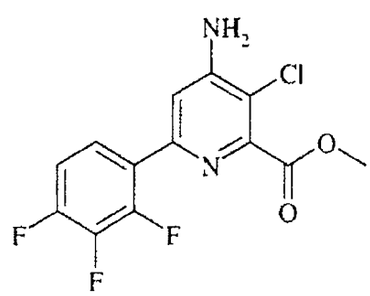
4-amino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(1-fluoro-ethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 63)

Invention No. 63



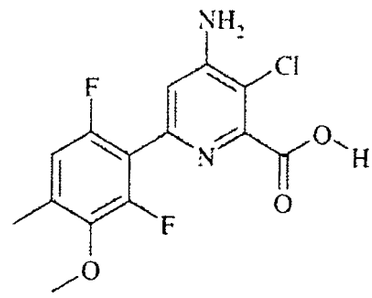
4-amino-3-chloro-6-(2,3,4-trifluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 67)

Invention No. 67



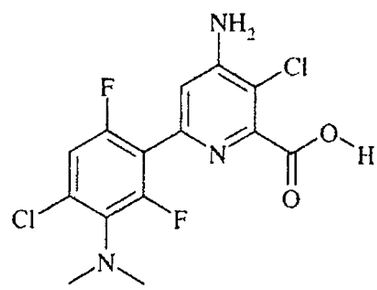
4-amino-3-chloro-6-(2,6-difluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Invention No. 93)

Invention No. 93



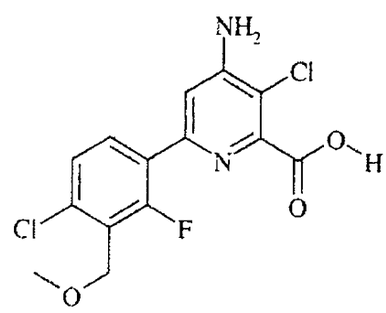
4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-dimethylaminophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Invention No. 94)

Invention No. 94



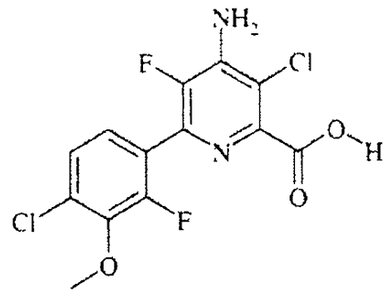
4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Invention No. 105)

Invention No. 105



4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid (Invention No. 122)

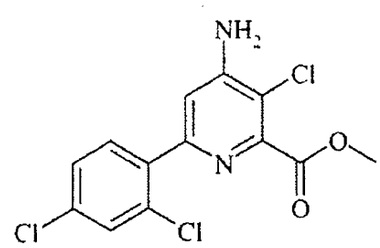
Invention No. 122



with the closest compounds disclosed or suggested by D1, viz.,

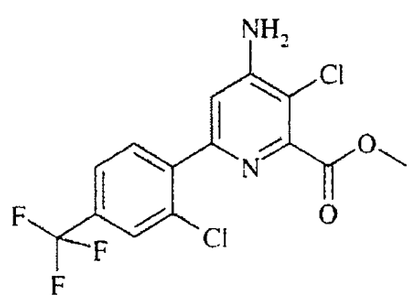
4-amino-3-chloro-6-(2,4-dichlorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Balko No. 13)

Balko *et al.* No. 13



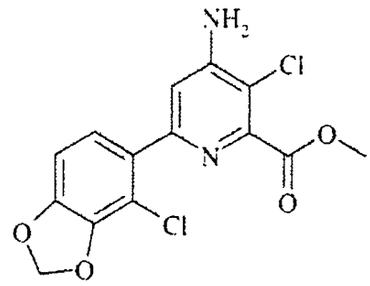
4-amino-3-chloro-6-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Balko No. 62)

Balko *et al.* No. 62



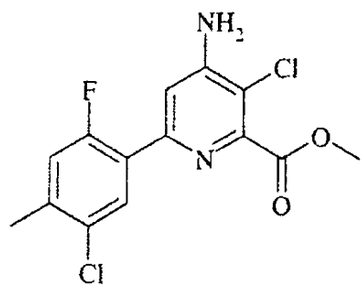
4-amino-3-chloro-6-(2-chloro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Balko No. 73)

Balko *et al.* No. 73



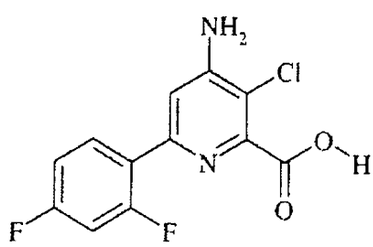
4-amino-3-chloro-6-(5-chloro-2-fluoro-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Balko No. 79)

Balko *et al.* No. 79



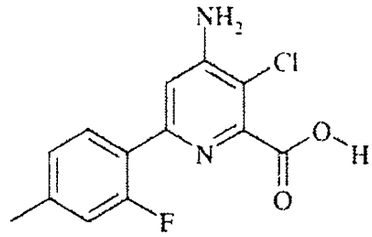
4-amino-3-chloro-6-(2,4-difluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 145)

Balko *et al.* No. 145



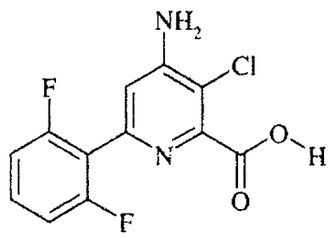
4-amino-3-chloro-6-(2-fluoro-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 158)

Balko *et al.* No. 158



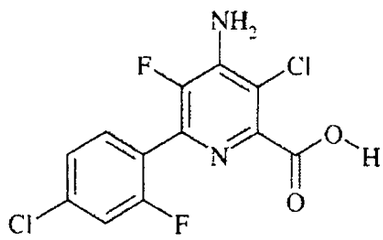
4-amino-3-chloro-6-(2,6-difluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 169)

Balko *et al.* No. 169



4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 189)

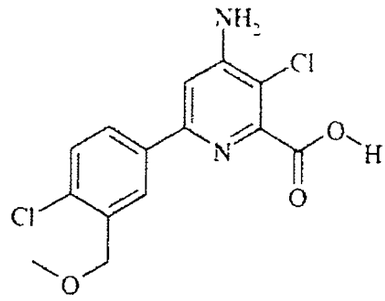
Balko *et al.* No. 189



and

4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-methoxymethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 195)

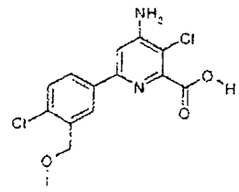
Balko *et al.* No. 195



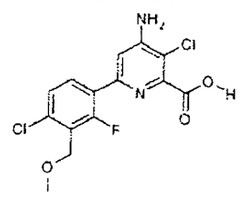
As indicated from the Affidavit of Mr. Schmitzer, the presently claimed compounds show "unexpectedly advantageous" herbicidal properties over the compounds of D1.

In Table 1 of the Schmitzer affidavit, compound 195 of Balko *et al.* is compared with compound 105 of the present invention for pre-emergent activity. These compounds are identical except for the addition of a fluorine substituent at the 2-position of the phenyl ring. As indicated by a comparison of the GR_{80} values, the trisubstituted phenyl compound of the present invention is unexpectedly much more active against both broadleaf and grassy weeds than the prior art compound.

Balko *et al.* No. 195



Invention No. 105

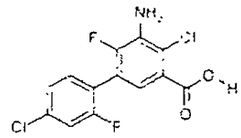


Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
ABUTH	velvetleaf	95	30	108	100	90	69
EPHHL	wild pointsettia	80	20	146	90	80	71
DIGSA	crabgrass	40	20	> 140	100	90	66

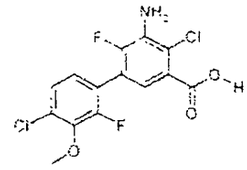
In Table 2 of the Schmitzer affidavit, compound 189 of Balko *et al.* is compared with compound 122 of the present invention for pre-emergent activity. These compounds are identical except for the addition of a methoxy substituent at the 3-position of the phenyl ring in Balko *et al.* compound. As indicated by a comparison

of the GR_{20} values for rice, the compound of the present invention is unexpectedly much more selective to rice than the prior art compound.

Balko *et al.* No. 189



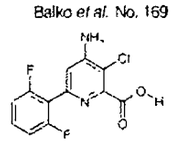
Invention No. 122



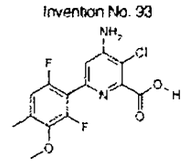
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
ABUTH	velvetleaf	100	100	< 17.5	100	100	< 17.5
EPHHL	wild pointsettia	100	100	< 17.5	100	100	< 17.5
ECHCG	barnyardgrass	85	60	111	85	75	119
		35	17.5	GR20	35	17.5	GR20
ORYSA	rice	95	85	14	0	0	280

In Table 3 of the Schmitzer affidavit, compound 169 of Balko *et al.* is compared with compounds 93 and 94 of the present invention for pre-emergent activity. These compounds differ in the addition of methyl and chloro substituents in the 4-positon of the phenyl ring and of methoxy and dimethylamino substituents in the 3-position of the phenyl ring. As indicated by a comparison of the GR_{80} values, the compounds of the present invention are unexpectedly more active against broadleaf weeds than the prior art compound.

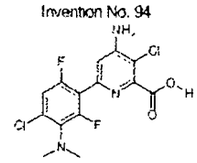
Balko *et al.* No. 169



Invention No. 93



Invention No. 94

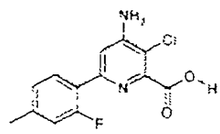


Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
		g ai/ha			g ai/ha			g ai/ha		
AMARE	pigweed, redroot	0	0	> 140	100	100	< 17.5	100	100	< 17.5
EPHHL	wild pointsettia	40	20	> 140	100	100	< 17.5	100	100	< 17.5
IPOHE	morningglory	70	50	182	100	100	< 17.5	100	60	70

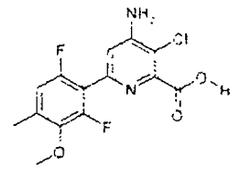
In Table 4 of the Schmitzer affidavit, compound 158 of Balko *et al.* is compared with compound 93 of the present invention for pre-emergent activity. These compounds differ in the addition of a fluoro substituent in the 6-positon of the phenyl ring and of a methoxy substituent in the 3-position of the phenyl ring. As indicated by a comparison of the GR_{80} values for weeds and the GR_{20} values rice, the

compound of the present invention is unexpectedly much more active against both broadleaf and grassy weeds and much more selective to rice than the prior art compound.

Balko *et al.* No. 158



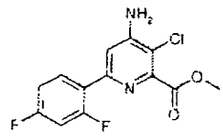
Invention No. 93



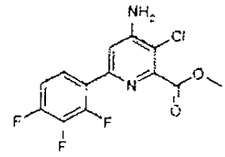
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
ECHCG	barnyardgrass	60	30	240	95	70	85
		35	17.5	GR80	35	17.5	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
IPOHE	morningglory	90	30	34	100	100	< 17.5
		35	17.5	GR20	35	17.5	GR20
		g ai/ha			g ai/ha		
ORYSA	rice	30	10	24	0	0	60

In Table 5 of the Schmitzer affidavit, compound 145 of Balko *et al.* is compared with compound 67 of the present invention for pre-emergent activity. These compounds are identical except for the addition of a fluorine substituent at the 3-position of the phenyl ring. As indicated by a comparison of the GR_{80} values, the trisubstituted phenyl compound of the present invention is unexpectedly much more active against pigweed than the prior art compound.

Balko *et al.* No. 145 (methyl ester)



Invention No. 67

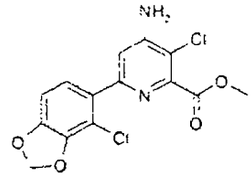


Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 70	35	GR80	% Growth Inhibition 70	35	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
AMARE	pigweed, redroot	98	30	57	100	100	< 17.5

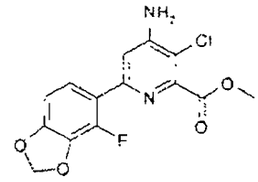
In Table 6 of the Schmitzer affidavit, compound 73 of Balko *et al.* is compared with compound 46 of the present invention for post-emergent activity. These compounds are identical except for the replacement of a chloro substituent in the 2-position of the phenyl ring by a fluoro substituent. As indicated by a comparison of

the GR_{80} values for weeds, the compound of the present invention is unexpectedly much more active against grassy and sedge weeds than the prior art compound.

Balko *et al.* No. 73



Invention No. 46

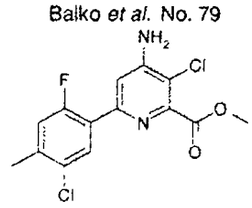


		% Growth Inhibition			% Growth Inhibition		
Bayer Code	Common Name	35	17.5	GR80	35	17.5	GR80
ECHCG	barnyardgrass	75	70	27	95	85	13
ECHCO	junglerice	30	20	> 70	60	60	53
SCPJU	bullrush, japanese	40	30	70	100	90	< 17.5

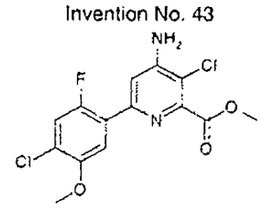
		% Growth Inhibition			% Growth Inhibition		
		35	17.5	GR20	35	17.5	GR20
ORYSA	rice	0	0	> 70	0	0	> 70

In Table 7 of the Schmitzer affidavit, compound 79 of Balko *et al.* is compared with compound 43 of the present invention for post-emergent activity. These compounds are identical except for the replacement of a chloro substituent in the 5-position of the phenyl ring by a methoxy substituent and a methyl substituent in the 4-position of the phenyl ring by a chloro substituent. As indicated by a comparison of the GR_{80} values for weeds, the compound of the present invention is unexpectedly much more active against both broadleaf and grassy weeds than the prior art compound.

Balko *et al.* No. 79



Invention No. 43

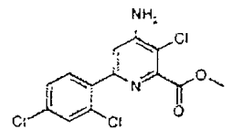


		% Growth Inhibition			% Growth Inhibition		
Bayer Code	Common Name	70	35	GR80	70	35	GR80
ECHCG	barnyardgrass	10	0	> 140	95	95	12
ECHCO	junglerice	10	0	> 140	90	70	69
SEBEX	coffeebean	20	10	> 140	100	100	< 17.5

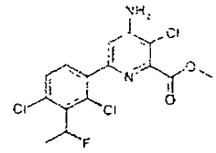
		% Growth Inhibition			% Growth Inhibition		
		140	70	GR20	140	70	GR20
ORYSA	rice	10	5	> 140	0	0	> 140

In Table 8 of the Schmitzer affidavit, compound 13 of Balko *et al.* is compared with compounds 63, 44 and 57 of the present invention for post-emergent activity. These compounds are identical except for the addition of a substituent in the 3-position of the phenyl ring and, in the case of 57, an additional fluoro substituent in the 6-position of the phenyl ring. As indicated by a comparison of the GR_{80} values for weeds, the compounds of the present invention are unexpectedly much more active against both broadleaf and grassy weeds than the prior art compound.

Balko *et al.* No. 13



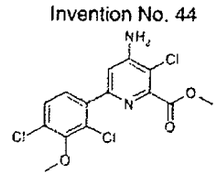
Invention No. 63



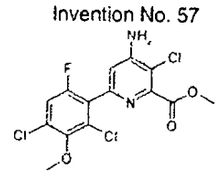
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 70	35	GR80	% Growth Inhibition 70	35	GR80
ECHCG	barnyardgrass	30	0	280	95	95	20
BRAPP	signalgrass	30	20	> 140	70	65	138
SEBEX	coffeebean	95	80	33	90	100	24

		% Growth Inhibition 70	35	GR20	% Growth Inhibition 70	35	GR20
ORYSA	rice	10	0	157	5	0	> 140

Invention No. 44



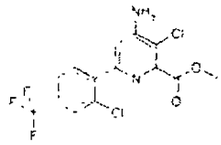
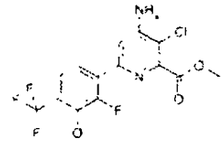
Invention No. 57



Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 70	35	GR80	% Growth Inhibition 70	35	GR80
ECHCG	barnyardgrass	100	95	5	90	80	48
BRAPP	signalgrass	90	95	27	85	75	66
SEBEX	coffeebean	100	100	3	100	100	< 8.75

		% Growth Inhibition 70	35	GR20	% Growth Inhibition 70	35	GR20
ORYSA	rice	0	0	> 140	0	0	> 140

In Table 9 of the Schmitzer affidavit, compound 62 of Balko *et al.* is compared with compound 45 of the present invention for post-emergent activity. These compounds are identical except for the addition of a methoxy substituent in the 3-position of the phenyl ring and the replacement of a chloro substituent with a fluoro substituent in the 2-position of the phenyl ring. As indicated by a comparison of the GR_{80} values for weeds, the compound of the present invention is unexpectedly much more active against both broadleaf and grassy weeds than the prior art compound.

		Balko *et al.* No. 62			Invention No. 45		
							
		% Growth Inhibition			% Growth Inhibition		
Bayer Code	Common Name	140	70	GR80	140	70	GR80
ECHCG	barnyardgrass	70	40	> 280	95	95	22
ECHCO	junglerice	30	10	> 280	95	85	57
IPOHE	morningglory	0	0	> 280	90	90	51
		% Growth Inhibition			% Growth Inhibition		
		140	70	GR20	140	70	GR20
ORYSA	rice	10	0	> 140	10	0	> 140

The compounds chosen for the comparative showing are the closest compounds taught by the prior art.

As indicated by the data presented in the Affidavit of Mr. Schmitzer, the presently claimed compounds demonstrate either enhanced selectivity or enhanced efficacy lacking in the closest compounds disclosed in D1 and are patentably distinct therefrom. Therefore, Claims 1-17 comply with the requirements of Article 33(3) PCT.

Since the subject matter of the final products (claims 1-17) is both novel and inventive, claims 20-21 to the intermediates likewise involves an inventive step.

In view of the above comments, the applicants respectfully request reconsideration and the issuance of a favorable IPRP with respect to claims 1-17 and 20-21.

Respectfully submitted,

Craig E. Mixan

Craig E. Mixan
Registration No. 32,709
Phone: (317) 337-4812

Dow AgroSciences LLC
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268

September 27, 2007

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant(s): Terry W. Balko *et al.*

Serial No.: 11/653,042 Group Art Unit: 1624

Filed: January 12, 2007 Examiner: V. Balasubramanian

For: 6-(POLY-SUBSTITUTED ARYL)-4-AMINOPICOLINATES AND THEIR USE AS HERBICIDES

I HEREBY CERTIFY THAT THIS CORRESPONDENCE IS BEING DEPOSITED WITH THE UNITED STATES POSTAL SERVICE AS FIRST CLASS MAIL WITH SUFFICIENT POSTAGE IN AN ENVELOPE ADDRESSED TO: COMMISSIONER FOR PATENTS, PO BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313 ON

SEPTEMBER 27, 2007
DATE OF DEPOSIT

Melanie S. Bradley
PRINT OR TYPE NAME OF PERSON SIGNING CERTIFICATE

Melanie S. Bradley
SIGNATURE OF PERSON SIGNING CERTIFICATE

September 27, 2007
DATE OF SIGNATURE

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

AFFIDAVIT UNDER 37 C.F.R. § 1.132

STATE OF INDIANA)
) SS:
COUNTY OF MARION)

I, Paul R. Schmitzer, residing at 7960 North Whittier Place, Indianapolis, County of Marion, State of Indiana, United States of America, being duly sworn, depose and say,

THAT I received the degree of Bachelors of Science in Biochemistry from Northern Michigan University in 1989;

THAT I am the author or co-author of 7 publications in refereed journals;

THAT I have been employed by Dow AgroSciences LLC or its predecessor companies since 1991;

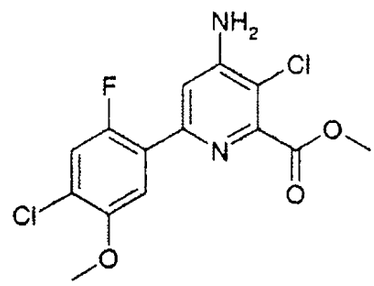
THAT my present position is that of Senior Research Specialist in Weed Management for Discovery Research;

THAT in my current position I am involved in evaluating synthetic materials and compositions for herbicidal activity;

THAT I carried out, or had carried out under my direction, under carefully controlled conditions, a series of pre-emergent and post-emergent herbicidal evaluations of:

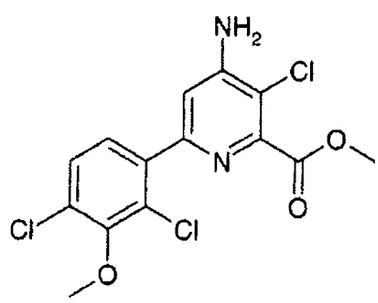
4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 43)

Invention No. 43



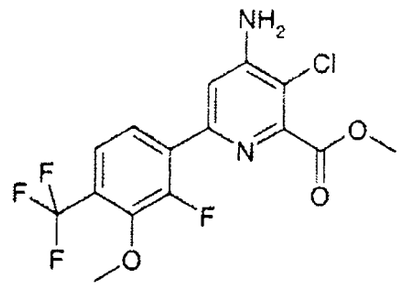
4-amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 44)

Invention No. 44



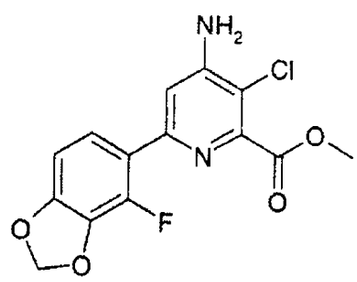
4-amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-trifluomethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 45)

Invention No. 45



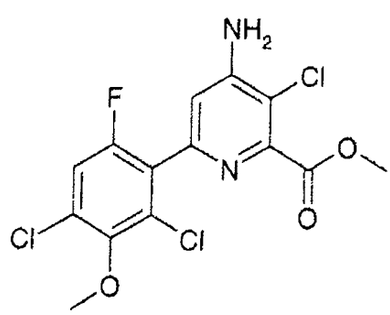
4-amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 46)

Invention No. 46



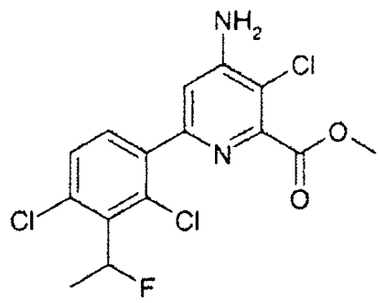
4-amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-6-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 57)

Invention No. 57



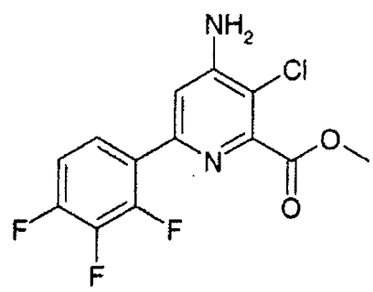
4-amino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(1-fluoro-ethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 63)

Invention No. 63



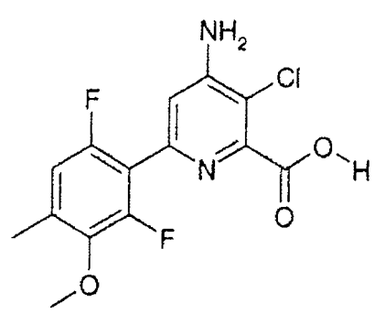
4-amino-3-chloro-6-(2,3,4-trifluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Invention No. 67)

Invention No. 67



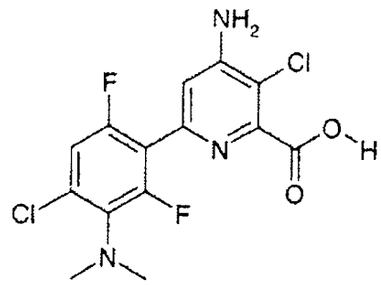
4-amino-3-chloro-6-(2,6-difluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Invention No. 93)

Invention No. 93



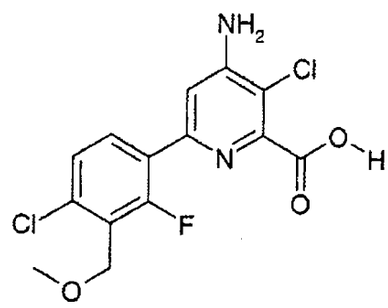
4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-dimethylaminophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Invention No. 94)

Invention No. 94



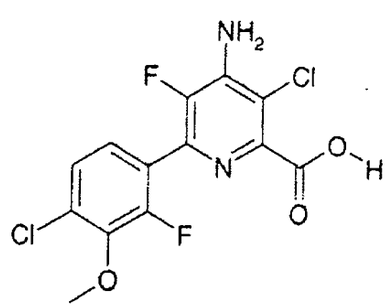
4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Invention No. 105)

Invention No. 105



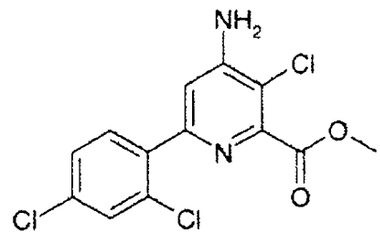
4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid (Invention No. 122)

Invention No. 122



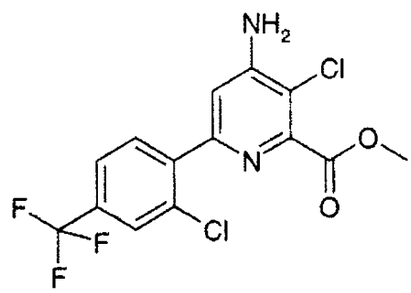
4-amino-3-chloro-6-(2,4-dichlorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Balko No. 13)

Balko *et al.* No. 13



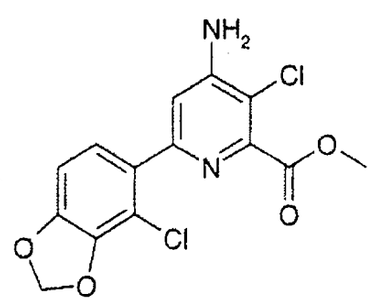
4-amino-3-chloro-6-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Balko No. 62)

Balko *et al.* No. 62



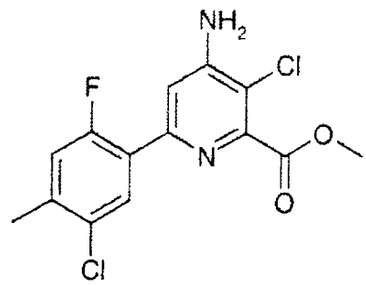
4-amino-3-chloro-6-(2-chloro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Balko No. 73)

Balko *et al.* No. 73



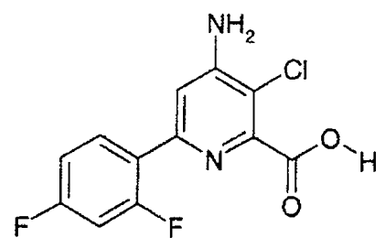
4-amino-3-chloro-6-(5-chloro-2-fluoro-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Balko No. 79)

Balko *et al.* No. 79



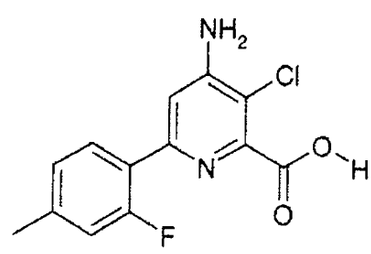
4-amino-3-chloro-6-(2,4-difluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 145)

Balko *et al.* No. 145



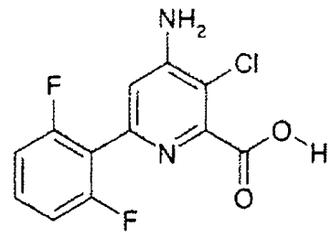
4-amino-3-chloro-6-(2-fluoro-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 158)

Balko *et al.* No. 158



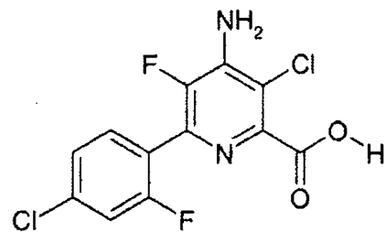
4-amino-3-chloro-6-(2,6-difluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 169)

Balko *et al.* No. 169



4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 189)

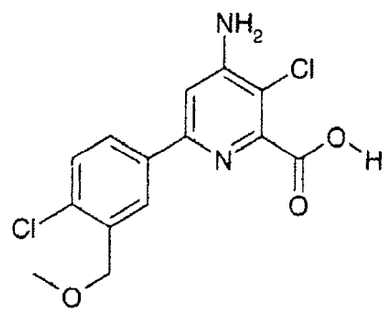
Balko *et al.* No. 189



and

4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-methoxymethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Balko No. 195)

Balko *et al.* No. 195



THAT the procedure and the results obtained were as follows:

For general pre-emergent comparisons, representative compositions of Balko No. 145, Balko No. 158, Balko No. 169, Balko No. 189, Balko No. 195, Invention No. 67, Invention No. 93, Invention No. 94, Invention No. 105 and Invention No. 122 were evaluated for pre-emergence control of plants. In these evaluations, seeds of plant species were planted in soil medium consisting of 80% mineral and 20% crushed, washed stone in pots with a surface area of 530 cm^2.

Technical material (~36 mg for the 280 g ai/ha rate) was dissolved in 4 ml of solvent (acetone/DMSO; 97:3 v/v) then diluted 20 ml of spray solution comprised of water and TWEEN 20 (99.9:0.1 v/v). Additional rates were achieve by diluting 12 ml of the higher rate solution into a vessel containing 2 ml of solvent (acetone/DMSO; 97:3 v/v) and 10 ml of spray solution comprised of water and TWEEN 20 (99.9:0.1 v/v).

Solutions (approximately 12 ml of spray volume) were sprayed onto the soil of the pots seeded with the test species using an overhead Mandel tracksprayer equipped TeeJet 8002E hollow cone nozzle calibrated to deliver 187 L of spray solution/ha over an application area of 0.503 square meters at a spray height of 18 inches (43 centimeters) above the soil surface. Other pots were sprayed with similar compositions containing no active ingredient to serve as controls.

Thereafter, the pots were maintained under conditions conducive to plant growth. Three weeks after treatment, the pots were examined for plant growth and evaluated on a scale of 0 to 100 where 0 represents no effect and 100 represents complete kill. The controls had 0 ratings for all species.

By applying the well-accepted probit analysis as described by J. Berkson in *Journal of the American Statistical Association*, 48, 565 (1953) and by D. Finney in *"Probit Analysis"*, Camridge University Press (1952), percent control data from the test methods described can be used to calculate GR_{20} and GR_{80} values, which are defined as growth reduction factors that correspond to the effective dose of herbicide required to kill or control 20 percent or 80 percent, respectively, of a target plant.

The results are set forth in Table 1-5.

For post-emergent comparisons, representative compositions of Balko No. 13, Balko No. 62, Balko No. 73, Balko No. 79, Invention No. 43, Invention No. 44, Invention No. 45, Invention No. 46, Invention No. 57 and Invention No. 63 were evaluated for post-emergence control of plants. Test species were grown from seed in soil medium consisting of 80% mineral and 20% crushed, washed stone in pots with a surface area of 530 cm^2. All species

were reared under conditions conducive for plant growth until the desired stage of growth was reached.

Technical material (~ 36 mg for the 280 g ai/ha) was dissolved in 4 ml of solvent (acetone/DMSO; 97:3 v/v). If the material was not readily dissolved sonication or gentle warming was used until solubilized. Once dissolved, the solution was serial diluted to achieve desired dose response. Twelve ml of solvent (water/acetone/isopropyl alcohol/DMSO/Agri-ex/Triton X-155; 46:40:12:1:1:0.02 v/v) were added to each of the bottles containing the 2 ml aliquots.

Solutions (approximately 12 ml of spray volume) were sprayed onto the foliage of the test species using an overhead Mandel tracksprayer equipped TeeJet 8002E hollow cone nozzle calibrated to deliver 187 L of spray solution/ha over an application area of 0.503 square meters at a spray height of 18 inches (43 centimeters) above the average plant height. Other pots were sprayed with similar compositions containing no active ingredient to serve as controls.

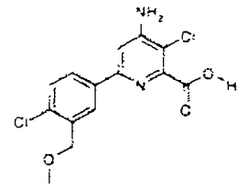
Thereafter, the plants were maintained under conditions conducive to plant growth. Two weeks after treatment, the treated plants were examined for plant growth and evaluated on a scale of 0 to 100 where 0 represents no effect and 100 represents complete kill. The controls had 0 ratings for all species.

By applying the well-accepted probit analysis as described by J. Berkson in *Journal of the American Statistical Association*, 48, 565 (1953) and by D. Finney in *"Probit Analysis"*, Camridge University Press (1952), percent control data from the test methods described can be used to calculate GR_{20} and GR_{80} values, which are defined as growth reduction factors that correspond to the effective dose of herbicide required to kill or control 20 percent or 80 percent, respectively, of a target plant.

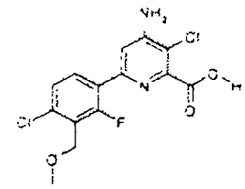
The results are set forth below in the Tables 6-9.

TABLE 1: Comparison of the pre-emergent activity of Balko *et al.* No. 195 and Invention No. 105.

Balko *et al.* No. 195



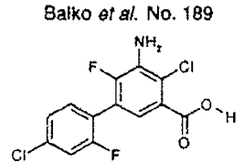
Invention No. 105



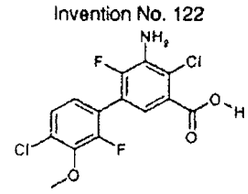
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
ABUTH	velvetleaf	95	30	108	100	90	69
EPHHL	wild pointsettia	80	20	146	90	80	71
DIGSA	crabgrass	40	20	> 140	100	90	66

TABLE 2: Comparison of the pre-emergent activity of Balko *et al.* No. 189 and Invention No. 122.

Balko *et al.* No. 189



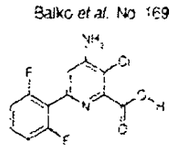
Invention No. 122



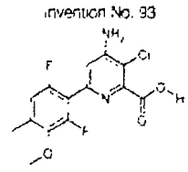
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
ABUTH	velvetleaf	100	100	< 17.5	100	100	< 17.5
EPHHL	wild pointsettia	100	100	< 17.5	100	100	< 17.5
ECHCG	barnyardgrass	85	60	111	85	75	119
		35	17.5	GR20	35	17.5	GR20
ORYSA	rice	95	85	14	0	0	280

TABLE 3: Comparison of the pre-emergent activity of Balko *et al.* No. 169, Invention No. 93 and Invention No.94.

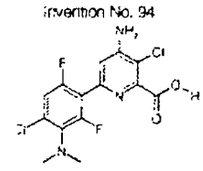
Balko *et al.* No. 169



Invention No. 93



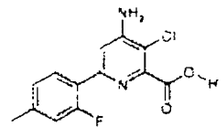
Invention No. 94



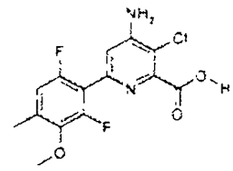
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
		g ai/ha			g ai/ha			g ai/ha		
AMARE	pigweed, redroot	0	0	> 140	100	100	< 17.5	100	100	< 17.5
EPHHL	wild pointsettia	40	20	> 140	100	100	< 17.5	100	100	< 17.5
IPOHE	morningglory	70	50	132	100	100	< 17.5	100	60	60

TABLE 4: Comparison of the pre-emergent activity of Balko *et al.* No. 158 and Invention No. 93.

Balko *et al.* No. 158



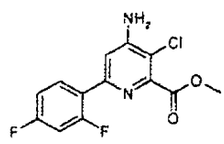
Invention No. 93



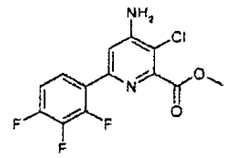
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
ECHCG	barnyardgrass	60	30	240	95	70	85
		35	17.5	GR80	35	17.5	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
IPOHE	morningglory	90	30	34	100	100	< 17.5
		35	17.5	GR20	35	17.5	GR20
		g ai/ha			g ai/ha		
ORYSA	rice	30	10	24	0	0	60

TABLE 5: Comparison of the pre-emergent activity of Balko *et al.* No. 145 (methyl ester) and Invention No. 67.

Balko *et al.* No. 145 (methyl ester)



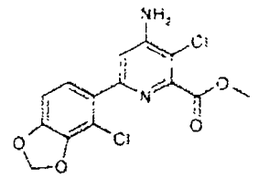
Invention No. 67



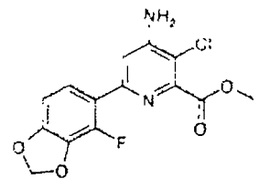
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 70	35	GR80	% Growth Inhibition 70	35	GR80
		g ai/ha			g ai/ha		
AMARE	pigweed, redroot	98	30	57	100	100	< 17.5

TABLE 6: Comparison of the post-emergent activity of Balko *et al.* No. 73 and Invention No. 46.

Balko *et al.* No. 73



Invention No. 46

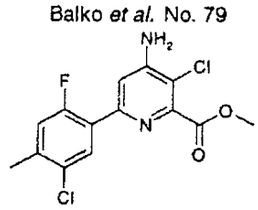


Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 35	17.5	GR80	% Growth Inhibition 35	17.5	GR80
ECHCG	barnyardgrass	75	70	27	95	85	13
ECHCO	junglerice	30	20	> 70	60	60	53
SCPJU	bullrush, japanese	40	30	70	100	90	< 17.5

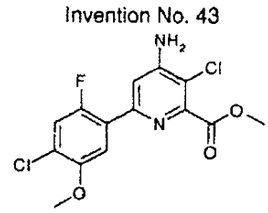
		% Growth Inhibition 35	17.5	GR20	% Growth Inhibition 35	17.5	GR20
ORYSA	rice	0	0	> 70	0	0	> 70

TABLE 7: Comparison of the post-emergent activity of Balko *et al.* No. 79 and Invention No. 43.

Balko *et al.* No. 79



Invention No. 43

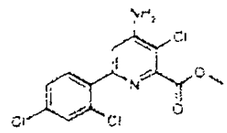


Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 70	35	GR80	% Growth Inhibition 70	35	GR80
ECHCG	barnyardgrass	10	0	> 140	95	95	12
ECHCO	junglerice	10	0	> 140	90	70	69
SEBEX	coffeebean	20	10	> 140	100	100	< 17.5

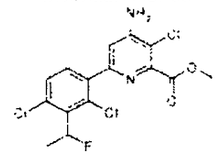
		% Growth Inhibition 140	70	GR20	% Growth Inhibition 140	70	GR20
ORYSA	rice	10	5	> 140	0	0	> 140

TABLE 8: Comparison of the post-emergent activity of Balko *et al.* No. 13, Invention No. 63, Invention No. 44 and Invention No. 57.

Balko *et al.* No. 13

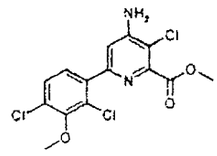


Invention No. 63

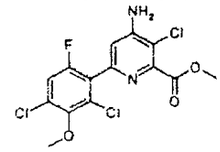


Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 70	35	GR80	% Growth Inhibition 70	35	GR80
ECHCG	barnyardgrass	30	0	280	95	95	20
BRAPP	signalgrass	30	20	> 140	70	65	138
SEBEX	coffeebean	95	80	33	90	100	24
		% Growth Inhibition 70	35	GR20	% Growth Inhibition 70	35	GR20
ORYSA	rice	10	0	157	5	0	> 140

Invention No. 44



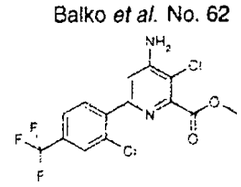
Invention No. 57



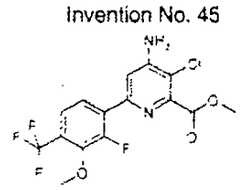
Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 70	35	GR80	% Growth Inhibition 70	35	GR80
ECHCG	barnyardgrass	100	95	5	90	80	48
BRAPP	signalgrass	90	95	27	85	75	66
SEBEX	coffeebean	100	100	3	100	100	< 8.75
		% Growth Inhibition 70	35	GR20	% Growth Inhibition 70	35	GR20
ORYSA	rice	0	0	> 140	0	0	> 140

TABLE 9: Comparison of the post-emergent activity of Balko *et al.* No. 62 and Invention No. 45.

Balko *et al.* No. 62



Invention No. 45



Bayer Code	Common Name	% Growth Inhibition 140	70	GR80	% Growth Inhibition 140	70	GR80
ECHCG	barnyardgrass	70	40	> 280	95	95	22
ECHCO	junglerice	30	10	> 280	95	85	57
IPOHE	morningglory	0	0	> 280	90	90	51
		% Growth Inhibition 140	70	GR20	% Growth Inhibition 140	70	GR20
ORYSA	rice	10	0	> 140	10	0	> 140

Further deponent sayeth not.

Paul R. Schmitzer

Paul R. Schmitzer

19 September 2007

Date

Sworn to and subscribed to me this 19th day of September 2007.

Melanie S. Bradley

Notary Public State of Indiana
Melanie S. Bradley
Marion County
My Commission Expires November 2, 2012

~~166~~
165

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 105931

Bogotá D.C., Octubre 09 de 2012 - 08:11:40

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	102972	02/10/2012		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	102973	02/10/2012		30.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	30.000.00	60.000.00
				$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-070230- -00006-0000
Fecha: 2012-10-09 16:38:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 165

CODO: 100AJ- 841-019-4