

84

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DVN
OK

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-70230

1/2

EXPEDIENTE No.

TÍTULO

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

SU USO COMO HERBICIDAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

SOLICITANTE

DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO

INDIANAPOLIS, INDIANA, U.S.A.

APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

BOGOTÁ, D. C.,

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 08-070230- -00000-0000 Fecha: 2008-07-08 16:52:33 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 291	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 13 Agosto 2008			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: DOW AGROSCIENCES LLC sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de la Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América Domicilio: Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Terry, William BALKO 1410 Bowman Drive, Greenfield, Indiana 46140, Estados Unidos de América 2. Paul, Richard SCHMITZER 7960 North Whittier Place, Indianapolis, Indiana 46250, Estados Unidos de América 3. John, Filson DAEUBLE 1829 Horseguard Close, Carmel, Indiana 46032, Estados Unidos de América 4. Carla, Nanette, YERKES 4571 South State Road 47, Crawfordsville, Indiana 47933, Estados Unidos de América 5. Thomas, Lyman, SIDDALL 1925 South 900 East, Zionsville, Indiana 46077, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2007/000994</u> Fecha: <u>12 de enero de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/082098 A3</u> Fecha: <u>19 de julio de 2007</u>			
6 Título (54) <u>6-(ARILO POLI SUSTITUIDO)-4 AMINOPICOLINATOS Y SU USO COMO</u> <u>HERBICIDAS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 213/079</u> A 01 N 43/40			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>13 de enero de 2006</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/758,701</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>08-37,566</u> Fecha: <u>12 de mayo de 2008</u>			

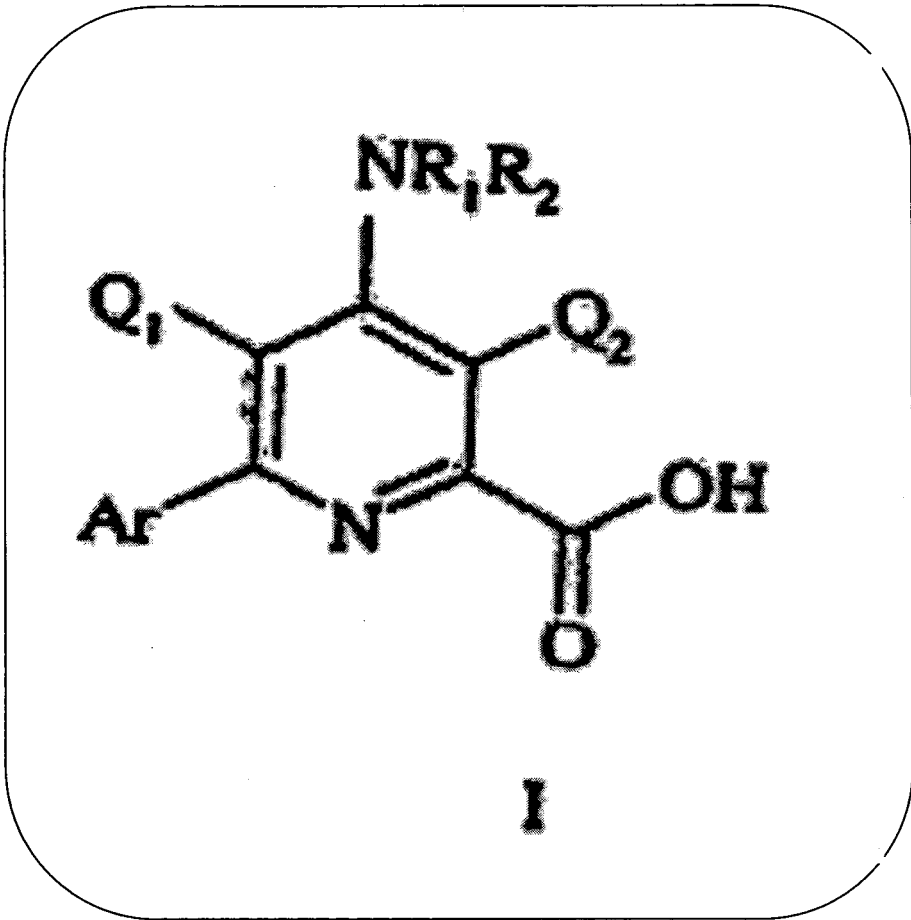
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

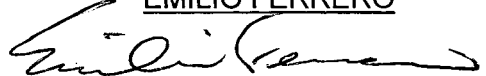
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/082098 A3

Descripción:

Páginas 100 en el idioma original

Páginas 127 en español

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Documento de Traspaso, Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales registradas o pendientes de registro, licencias.

Assignment with Representation and Power- of- Attorney with notarial authentication and Apostille of granted or pending patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

DOCUMENTO DE TRASPASO,
REPRESENTACION Y PODER

Yo, (nosotros), abajo firmado (s) ZENECA INC.

domiciliado (s) en 1800 Concord Pike,
Wilmington, Delaware 19897, E.U.A.

aquí llamado (s) CEDENTE(s), propietario(s) de la(s) marca
(s) en Colombia

como sigue:

TROPHY, Reg. 122.558, clase 5;

declara(n) por el presente instrumento que cede(n) la(s) dicha (s)
marca

a DOW AGROSCIENCES LLC

sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, E.U.A.

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

ASSIGNMENT WITH REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned ZENECA INC.

of 1800 Concord Pike,
Wilmington, Delaware 19897, U.S.A.

hereinafter the ASSIGNOR(s) owner of the trademark

in Colombia as follows:

TROPHY, Reg. 122.558, class 5;

declares by this document that assigns the mentioned
trademark

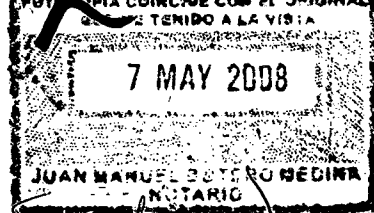
to DOW AGROSCIENCES LLC

a corporation organized and existent under the laws of State of
Delaware, United States of America

and domiciled in 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, U.S.A.

(which in this document will be called the ASSIGNEE). The ASSIGNEE accepts the said assignment and in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

J. Collins
(Authorised Signatory)



Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados; para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy Nov. 27, 2001

en Indianapolis, Indiana 46268 U.S.A.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this 7/11/01

in Buchanan

ZENECA INC.

Cedente

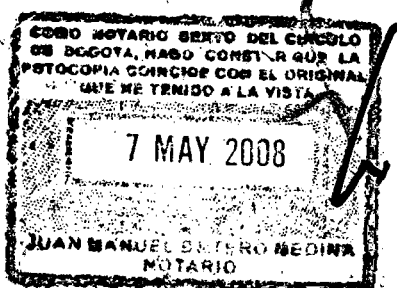
Assignor

DOW AGROSCIENCES LLC

Cesionario

Assignee

C. Joe Miller, Attorney-in-Fact



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 7 días del mes de Noviembre
de 2001 ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de Diana Jane Collins
compareció(eron) personalmente _____

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

Notario Público o Funcionario Autorizado --Notary Public or Attesting Official

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 7 de Noviembre de 2001
Compareció(eron) ante mí
Diana Jane Collins

quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este
documento en representación de la Sociedad/compañía
denominada ZENECA INC.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos: *
ARTICULOS DE CONSTITUCION PRESENTADOS CON
EL SECRETARIO DE ESTADO EL 22 ABRIL, 1971.

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que ZENECA INC.

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es _____
1800 Concord Pike,
Wilmington, Delaware 19897, E.U.A.

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

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) Collins

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

Ciudad Blackwell

Estado Inglaterra

Hoy 7 Noviembre de 2001

Notario Público o Funcionario Autorizado --Notary Public or Attesting Official

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

© CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-182 (MINUTA 12.1.2.6 USA)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 7th day of November
2001 before me, a Notary Public or Attesting Official of
DIANA JANE COLLINS
personally appeared _____

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 7th day of Novemb 2001
appeared before me
DIANA JANE COLLINS

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named _____
ZENECA INC.

I certify:

1. That I have seen the following documents: *

Certificate of Incorporation which was
filed with the Delaware Secretary of State
on April 22, 1971

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That ZENECA INC.

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is _____
1800 Concord Pike,
Wilmington, Delaware 19897, U.S.A.

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power
of Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) COLLINS

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

City Blackwell

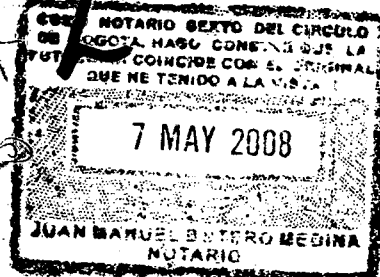
State England

This 7th day of Novemb 2001

Notary Public or Attesting Official

Documents must be identified with date and origin

NOTARY PUBLIC
Blackwell
England



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by A Brooker
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

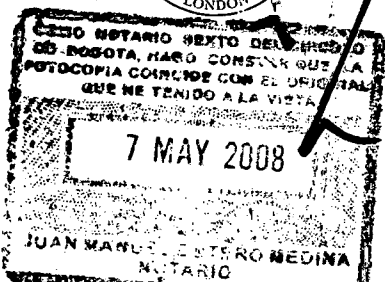
5. at London/à Londres 6. the/le 12 November 2001
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No G956004

9. Stamp: timbre: 10. Signature: J. Garbrah



J. Garbrah

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Kathryn A. Broshous*
3. acting in the capacity of Circuit Court Clerk In & For *Marion* County
4. and bears the seal/stamp of Circuit Court Clerk In & For the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. the *Twenty-ninth Day of November, 2001*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2001- 10429

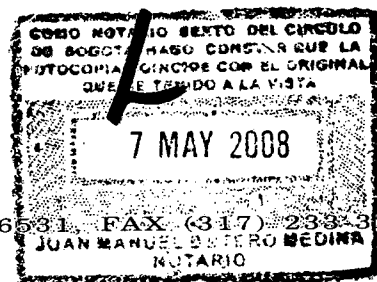
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Sue Anne Gilroy

Sue Anne Gilroy
Indiana Secretary of State



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los _____ días del mes de _____
de 200__ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de _____
compareció(eron) personalmente _____

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

On this _____ day of _____
200__ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
personally appeared _____

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

Notario Público o Funcionario Autorizado --Notary Public or Attesting Official _____

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy 17 de Noviembre de 2001
Compareció(eron) ante mí
C. Joe Miller

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

On this 27 day of November 2001
appeared before me
C. Joe Miller

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named _____
DOW AGROSCIENCES LLC

Certifico:

I certify:

Que he visto los siguientes documentos:*

CERTIFICACION DE CONSTITUCION, 1 JULIO, 1997,
CERTIFICADO DE MODIFICACION, 1 OCTUBRE, 1997
RESOLUCION DE LA JUNTA, 23 OCTUBRE, 1991,
CONSENTIMIENTO ESCRITO DE LA JUNTA, 1 JULIO, 1997

1. That I have seen the following documents:*

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

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. Que DOW AGROSCIENCES LLC

2.1. That DOW AGROSCIENCES LLC

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of State of Delaware,
United States of America

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es _____
9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, E.U.A.

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is _____
9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, U.S.A.

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

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power
of Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____

2.4. That Mr.(Messrs.) _____

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

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

Ciudad Indianapolis

City Indianapolis

Estado Indiana 46268 EEU)

State Indiana 46268 U.S.A.

Hoy 27 Nov. de 2001

This 27 day of November 2001

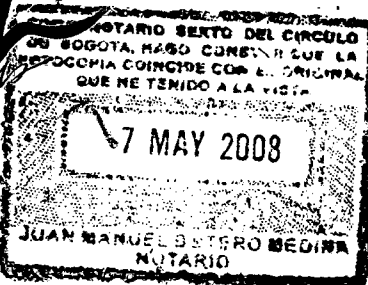
Notario Público o Funcionario Autorizado -- Notary Public or Attesting Official _____

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

* Documents must be identified with date and origin

© CAVELIER ABOGADOS
WPPDE01-182 (MINUTA 12.1.2.6 USA)

Kathryn A. Broshous
KATHRYN A. BROSHOUS
NOTARY PUBLIC
STATE OF INDIANA
My Commission Expires: July 31, 2008
Residing in Marion County

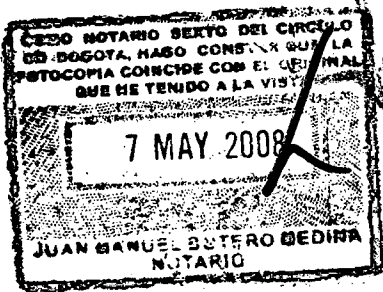


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country:
This public document
- 2. has been signed by
- 3. acting in the capacity of
- 4. bears the seal/stamp of

Certified

- 5. at 6. the
 - 7. by
 - 8. No.
 - 9. Seal/stamp 10. Signature
-



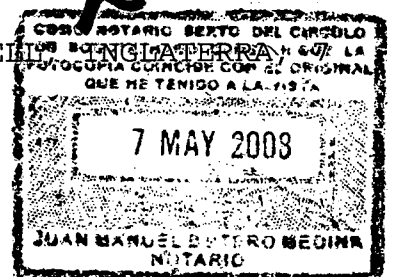
TRADUCCIÓN OFICIAL 135/2001 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL ZENECA INC., EMPRESA DOMICILIADA EN 1800 CONCORD PIKE, WILMINGTON, DELAWARE 19897, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, AQUÍ LLAMADO EL CEDENTE, PROPIETARIO EN COLOMBIA DE LA MARCA SIGUIENTE : TROPHY, REG 122.558, CLASE 5 DECLARA POR EL PRESENTE QUE CEDE DICHA MARCA A DOW AGROSCIENCES LLC, EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, DOMICILIADA EN 9330 ZIONSVILLE ROAD, INDIANAPOLIS, INDIANA 46268, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, AQUI LLAMADA LA CESIONARIA, QUE POR EL PRESENTE ACEPTA DICHO TRASPASO Y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE NOVIEMBRE DE 2001 EN INDIANAPOLIS, 46268, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

FIRMADO: CEDENTE, FIRMA ILEGIBLE, ZENECA INC.

FIRMADO: CESIONARIO, FIRMA: C. JOE MILLER, APODERADO , DOW AGROSCIENCES LLC.

CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL SE CERTIFICA LA COMPARECENCIA DE DIANA JANE COLLINS, PARA FIRMAR

ESTE DOCUMENTO EN REPRESENTACIÓN DE ZENECA INC, ASÍ COMO LA EXISTENCIA LEGAL DE DICHA FIRMA Y SU DOMICILIO Y LA CAPACIDAD DE DIANA J COLLINS PARA OTORGAR ESTE PODER. BLACKWELL DE NOVIEMBRE DE 2001.



SELLO REALIZADO FIJADO SOBRE PLÁSTICO DE COLOR ROJO EN FORMA DE ESTRELLA, EN CUYO CENTRO HAY UNA LEYENDA QUE REZA: NOTARIO PÚBLICO Y UN NOMBRE ILEGIBLE.

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por A. BROOKER

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. lleva el sello de dicho NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICADO

5. en LONDRES

6. el 12 de noviembre de 2001

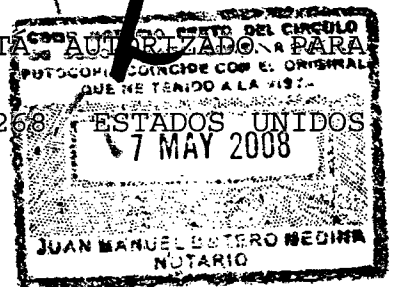
7. por el Secretario de estado principal de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Comunidad

8. Número G956004 ✓

9. Sello: Oficina extranjera y de la comunidad. Londres

10. Firma: J. Garbrah.

CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL SE CERTIFICA QUE C. JOE MILLER COMPARECIÓ ANTE MI Y FIRMÓ ESTE DOCUMENTO EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE DE LA EMPRESA LLAMADA DOW AGROSCIENCES LLC; QUE LA FIRMA DOW AGROSCIENCES LLC ES UNA EMPRESA LEGALMENTE CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE ACUERDO CON LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS Y SU DOMICILIO. ADEMÁS SE CERTIFICA QUE C. JOE MILLER ESTÁ AUTORIZADO PARA OTORGAR ESTE PODER. INDIANAPOLIS, INDIANA 46268, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, 27 DE NOVIEMBRE DE 2001.



Firmado: Kathryn A. Broshous, notario público, estado de Indiana.
Mi cargo vence el 31 de julio de 2008. Residente en el condado
Marion.

SECRETARIA DE ESTADO, ESTADO DE INDIANA

SUE ANNE GILROY, SECRETARIA DE ESTADO

THE STATE HOUSE, INDIANAPOLIS, INDIANA 46204, (317) 232-6531. FAX
(317) 233-3283

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por KATHRYN A. BROSHOUS

3. quien actúa en su calidad de SECRETARIA DE LA CORTE DEL
CIRCUITO PARA EL CONDADO DE MARION

4. lleva el sello de SECRETARIA DE LA CORTE DEL CIRCUITO PARA
EL ESTADO DE INDIANA

CERTIFICADO

5. en Indianapolis, Indiana

6. el 29 de noviembre de 2001

7. por el Secretario de estado de Indiana

8. Número A2001-10429 ✓

9. Sello realzado fijado sobre papel dorado brillante en forma
de estrella en cuyo centro se lee: Sello del estado de
Indiana, 1816 y donde hay también un paisaje

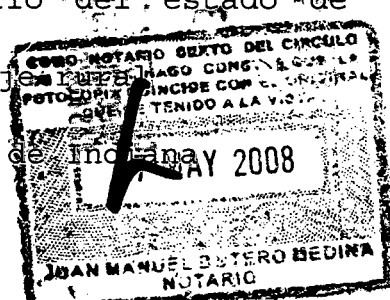
Firma: Sue Anne Gilroy, secretario de estado de Indiana

COLO-10975-704-001-8

WPCL002G ID 2934

Bogotá, 17 de diciembre de 2001

AMERICA 32 08
CIRCUITO DE LA CORTE DEL
ESTADO DE INDIANA
SECRETARIA DE LA CORTE DEL
CIRCUITO PARA EL CONDADO DE
MARION



Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL INGLIS
Reg. 541 febrero de 1996

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

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S) _____

SANTAFE DE BOGOTA, 18 DIC. 2001



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 DEC 18 A 11:42
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
365020
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL QUE ME FUE ENVIADO A LA VISTA

7 MAY 2008

JUAN MANUEL BUTERO MEDINA
NOTARIO

1548

11

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

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

CERTIFIED

5. at Indianapolis, Indiana
6. this the *Twenty-first* day of *April, 2008*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2008 - 6950
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Todd Rokita

Todd Rokita
Indiana Secretary of State

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

TRUE COPY

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

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

Signed this 11th day of April, 20 08.

Melanie S. Bradley
Melanie S. Bradley

NOTARIAL CERTIFICATE

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

On this 11th day of April, 20 08 personally
appeared before me,

Melanie S. Bradley

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

SEAL

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

INDIVIDUAL ASSIGNMENT AND INVENTOR'S DECLARATION (WITH PRIORITY RIGHTS)

I/we verily believe I am/we are the original, first and sole/joint inventor(s) of the subject matter which is embraced by and for which a patent is sought on the invention entitled:

6-(POLY-SUBSTITUTED ARYL)-4-AMINOPICOLINATES AND THEIR USE AS HERBICIDES

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

Dow AgroSciences LLC
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268
United States of America

a limited liability company organized and existing under the laws of the State of DELAWARE, U.S.A.
(hereinafter referred to as the "Assignee");

my/our entire right, title and interest throughout the world, in and to the invention and all rights and powers to make applications, including provisional applications when permitted by law, for Letters Patent in its own name, or in the name of its designee (or nominee(s)); and all rights and powers to file any corresponding or equivalent applications in any and all countries, including all rights to claim priority under all United States domestic laws, International Convention(s) and Treaties in the name of Assignee, and do hereby authorize Assignee or its designee to insert here the

Application No. 60/758,701 Filing Date January 13, 2006

in country the United States of America

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

Application No. _____ Filing Date _____
in country _____

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

Subscribed and Declared by me/us:

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America
this 24th day of January, 2007
Effective as of January 12, 2007

Signature: Terry W. Balko

Full Name: Terry W. Balko
Residence: 1410 Bowman Drive
Greenfield, Indiana 46140

Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P. O. Address: Same As Residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America
this 24th day of January, 2007
Effective as of January 12, 2007

Signature: John F. Daeuble

Full Name: John F. Daeuble
Residence: 1829 Horseguard Close
Carmel, Indiana 46032

Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P. O. Address: Same as Residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America
this 25th day of JANUARY, 2007
Effective as of January 12, 2007

Signature: Paul R. Schmitzer

Full Name: Paul R. Schmitzer
Residence: 7960 North Whittier Place
Indianapolis, Indiana 46250

Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P. O. Address: Same as Residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America
this 25th day of January, 2007
Effective as of January 12, 2007

Signature: Carla N. Yerkes

Full Name: Carla N. Yerkes
Residence: 4571 South State Road 47
Crawfordsville, Indiana 47933

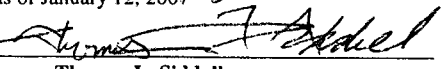
Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P. O. Address: Same as Residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

(X) Additional names and signatures are attached.

14

Additional names, addresses and signatures to be attached to Form No. 110
Entitled: **INDIVIDUAL ASSIGNMENT AND INVENTORS DECLARATION**

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America
this 24th day of January 2007
Effective as of January 12, 2007

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

At: _____
this _____ day of _____ 20____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____
Country: _____
Citizenship: _____
P. O. Address: **Same As Residence**
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____ 20____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____
Country: _____
Citizenship: _____
P. O. Address: **Same As Residence**
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____ 20____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____
Country: _____
Citizenship: _____
P. O. Address: **Same As Residence**
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____ 20____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____
Country: _____
Citizenship: _____
P. O. Address: **Same As Residence**
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____ 20____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____
Country: _____
Citizenship: _____
P. O. Address: **Same As Residence**
Employed By: _____
Of Country: _____

FORM 222

Docket Ref. 64,596A

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

On this 24th day of January, 2007, personally appeared
before me,

Terry W. Balko

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

SEAL

Melanie S. Bradley
Melanie S. Bradley Notary Public
State of Indiana Marion County
My Commission Expires November 2, 2012

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

On this 25th day of January, 2007, personally appeared
before me,

Paul R. Schmitzer

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

SEAL

Melanie S. Bradley
Melanie S. Bradley Notary Public
State of Indiana Marion County
My Commission Expires November 2, 2012

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

On this 24th day of January, 2007, personally appeared
before me,

John F. Daeuble

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

SEAL

Melanie S. Bradley
Melanie S. Bradley Notary Public
State of Indiana Marion County
My Commission Expires November 2, 2012

Docket Ref. 64,596

Melanie S. Bradley
Melanie S. Bradley Notary Public
State of Indiana Marion County
My Commission Expires November 2, 2012

17

TRADUCCION OFICIAL NO.423/2008-..

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

**CESION INDIVIDUAL Y DECLARACION DEL INVENTOR
(CON DERECHOS DE PRIORIDAD)**

Creemos firmemente que somos los inventores originales, primeros y únicos o conjuntos del objeto incluido y para el cual se ha solicitado una patente acerca de la invención titulada

**6-(POLY-SUSTITUTO ARYL)-4-AMINOPICOLINATOS Y SU USO COMO
HERBICIDAS**

Invención que fue hecha en el curso de nuestro empleo con nuestros respectivos empleadores tal como se especifica debajo de mi nombre. Reconozco que hemos mantenido la invención y todas las patentes y demás derechos y poderes que pueden obtenerse y ejercerse con relación a ella en fiducia para nuestros respectivos empleadores. Como fideicomisario y por buena y valiosa consideración y por la remuneración recibida por concepto de nuestro trabajo, vendemos, cedemos y transferimos a:

Dow AgroSciences LLC
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268
Estados Unidos de América

una Compañía de responsabilidad limitada constituida y que existe bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América (de aquí en adelante llamada el "Cesionario") nuestro total derecho, título e interés en todo el mundo para la invención y todos los derechos y poderes para hacer solicitudes incluyendo solicitudes provisionales cuando lo permita la ley, de cartas de patente en su propio nombre y a nombre de su designado (o nombrado) y todos los derechos y poderes radicados con respecto a cualquier solicitud equivalente en todos los países, incluyendo todos los derechos de reclamar prioridad bajo todas las leyes domésticas de los Estados Unidos, convenciones y tratados internacionales a nombre del Cesionario y por medio del presente autorizamos al Cesionario o a su designado para insertar aquí:

Solicitud No.: 60/758.701
País: Estados Unidos de América

Fecha de Radicación: 13 de Enero 2006



TRADUCCION OFICIAL NO.423/2008-..

Solicitud sobre la cual se basa el derecho de prioridad; y en las cartas de patentes que puedan ser expedidas con relación a la invención en cualquier otro país.

Por medio del presente acordamos colaborar con el Cesionario para hacer el seguimiento de la solicitud en cualquier interferencia, conflicto, oposición o litigio que pueda surgir y que involucre la invención o las patentes mencionadas y ejecutar en todos los países cualquier documento relativo a las solicitudes que de aquí se deriven, correspondan o sean equivalentes a la solicitud identificada anteriormente, tal como el Cesionario lo pueda solicitar; y por medio del presente autorizamos al Cesionario o a su designado (o nombrado) para insertar aquí cualquier equivalente correspondiente.

Solicitud No. _____ Fecha de Radicación _____
País _____

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

SUSCRITO Y DECLARADO POR NOSOTROS:

En: Indianápolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América

Este día 24 de Enero de 2007

Efectiva el 12 de Enero de 2007

Firmado: TERRY W. BALKO

Nombre: TERRY W. BALKO

Residencia : 1410 Bowman Drive
Greenfield, Indiana 46140

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América




TRADUCCION OFICIAL NO.423/2008-..

En: Indianápolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América
Este día 24 de Enero de 2007
Efectiva el 12 de Enero de 2007
Firmado: JOHN F. DAEUBLE
Nombre: JOHN F. DAEUBLE
Residencia : 1829 Horseguard Close
Carel, Indiana 46032
País: Estados Unidos de América
Ciudadano de: Estados Unidos de América
Código postal Igual a la residencia
Empleado de: Dow AgroSciences LLC
País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América
Este día 25 de Enero de 2007
Efectiva el 12 de Enero de 2007
Firmado: PAUL R. SCHMITZER
Nombre: PAUL R. SCHMITZER
Residencia : 7690 North Whittier Place
Indianapolis, Indiana 46250
País: Estados Unidos de América
Ciudadano de: Estados Unidos de América
Código postal Igual a la residencia
Empleado de: Dow AgroSciences LLC
País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América
Este día 25 de Enero de 2007
Efectiva el 12 de Enero de 2007
Firmado: CARLA N. YERKES
Nombre: CARLA N. YERKES
Residencia : 4571 South State Road 47
Crawfordsville, Indiana 47933
País: Estados Unidos de América
Ciudadano de: Estados Unidos de América
Código postal Igual a la residencia
Empleado de: Dow AgroSciences LLC
País: Estados Unidos de América



TRADUCCION OFICIAL NO.423/2008-..

En: Indianápolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América

Este día 24 de Enero de 2007

Efectiva el 12 de Enero de 2007

Firmado: THOMAS L. SIDDALL

Nombre: THOMAS L. SIDDALL

Residencia : 1925 South 9000 East
Zionsville, Indiana 46077

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
CONDADO DE MARION

A los 24 días del mes de Enero de 2007 personalmente compareció ante mí **TERRY W. BALKO** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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





TRADUCCION OFICIAL NO.423/2008-..

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
CONDADO DE MARION

A los 25 días del mes de Enero de 2007 personalmente compareció ante mí **PAUL R. SCHMITZER** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
CONDADO DE MARION

A los 24 días del mes de Enero de 2007 personalmente compareció ante mí **JOHN F. DAEUBLE** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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



TRADUCCION OFICIAL NO.423/2008-..

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
CONDADO DE MARION

A los 25 días del mes de Enero de 2007 personalmente compareció ante mí **CARLA N. YERKES** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
CONDADO DE MARION

A los 24 días del mes de Enero de 2007 personalmente compareció ante mí **THOMAS L. SIDDALL** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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



TRADUCCION OFICIAL NO.423/2008-..

Dow AgroSciences LLC Caso NO. 64.596^a CO

COPIA VERDADERA
A TODOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGUEN

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

Firmado este día 11 ABRIL DE 2008

FIRMADO: MELANIE S. BRADLEY

CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTADO DE INDIANA

CONDADO DE MARION

A los 11 días del mes de Abril de 2008 personalmente compareció ante mí **MELANIE S. BRADLEY** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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

HAY SELLO DEL NOTARIO.



TRADUCCION OFICIAL NO.423/2008-..

ESTADO DE INDIANA
DESPACHO DEL SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

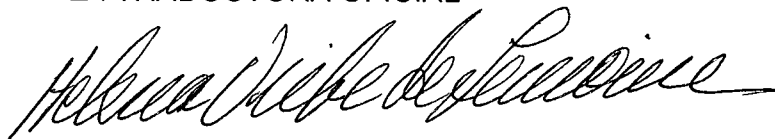
EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

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

CERTIFICADO

5. EN: INDIANAPOLIS, INDIANA.
6. EL: 21 DE ABRIL DE 2008
7. POR: EL SECRETARIO DEL ESTADO DE INDIANA
8. BAJO EL NO: **A2008 – 6950**
9. SELLO: ESTADO DE INDIANA
10. FIRMADO: TODD ROKITA. SECRETARIO DEL ESTADO DE INDIANA

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 July 2007 (19.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/082098 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 213/79 (2006.01) C07C 47/575 (2006.01)
C07C 39/27 (2006.01) C07C 49/80 (2006.01)
C07C 39/28 (2006.01) A01N 43/40 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07C 25/13 (2006.01) C07C 39/26 (2006.01)
C07C 47/55 (2006.01)

(74) Agent: MIXAN, Craig, E.; Dow AgroSciences LLC,
9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268 (US).

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

(21) International Application Number:

PCT/US2007/000994

(22) International Filing Date: 12 January 2007 (12.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/758,701 13 January 2006 (13.01.2006) US

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

(72) Inventors: BALKO, Terry, William; 1410 Bowman
Drive, Greenfield, IN 46140 (US). SCHMITZER, Paul,
Richard; 7960 North Whittier Place, Indianapolis, IN
46250 (US). DAEUBLE, John, Filson; 1829 Horse-
guard Close, Carmel, IN 46032 (US). YERKES, Carla,
Nanette; 4571 South State Road 47, Crawfordsville, IN
47933 (US). SIDDALL, Thomas, Lyman; 1925 South
900 East, Zionsville, IN 46077 (US). YERKES, Carla,
Nanette; 4571 South State Road 47, Crawfordsville, IN
47933 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

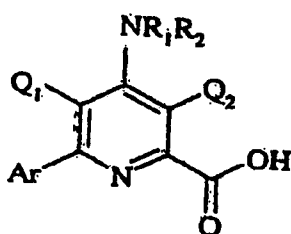
Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
8 November 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 6-(POLY-SUBSTITUTED ARYL)-4-AMINOPICOLINATES AND THEIR USE AS HERBICIDES



I

(57) Abstract: 4-Aminopicolinic acids having tri- and tetra-substituted aryl substituents
in the 6-position, and their amine and acid derivatives of the formula I are potent herbicides
demonstrating a broad spectrum of weed control.

WO 2007/082098 A3

6-(POLY-SUBSTITUTED ARYL)-4-AMINOPICOLINATES AND THEIR USE
AS HERBICIDES

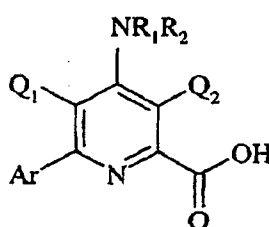
This application claims the benefit of United States Provisional
Applications Serial Numbers 60/758,701 filed on January 13, 2006 and
5 60/850,145 filed October 6, 2006.

This invention relates to certain novel 6-(poly-substituted aryl)-4-aminopicolinates and their derivatives and to the use of these compounds as herbicides.

A number of picolinic acids and their pesticidal properties have
10 been described in the art. U.S. Patent 6,784,137 B2 discloses a genus of 6-aryl-4-aminopicolinic acids and their derivatives and their use as herbicides. It has now been discovered that certain particular subclasses of the genus disclosed in '137 have greatly improved herbicidal activity and selectivity.

It has now been found that certain 6-(poly-substituted aryl)-4-aminopicolinic acids and their derivatives are superior herbicides with a broad
15 spectrum of weed control against woody plants, grasses and sedges as well as broadleaves and with excellent crop selectivity. The compounds further possess excellent toxicological or environmental profiles.

The invention includes compounds of Formula I:



I

wherein

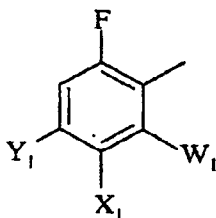
Q_1 represents H or F;

Q_2 represents a halogen with the proviso that when Q_1 is H then Q_2 is Cl or Br;

5 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 alkylcarbonyl, 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

10 Ar represents a polysubstituted aryl group selected from the group consisting of

a)



15 wherein

W_1 represents halogen;

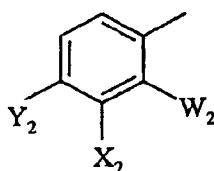
X_1 represents F, Cl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 haloalkoxy, C_1 - C_4 alkoxy-substituted C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy-substituted C_1 - C_4 alkoxy, -CN, 20 - NR_3R_4 or fluorinated acetyl 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;

5

b)



wherein

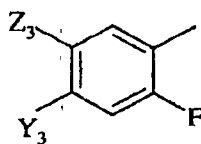
W_2 represents F or Cl;

X_2 represents F, Cl, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4
10 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
15 $n = 1$ or 2 ; and

R_3 and R_4 independently represent H or C_1 - C_6 alkyl; and

c)



wherein

Y₃ represents halogen, -CN or -CF₃;

Z₃ represents F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl; and

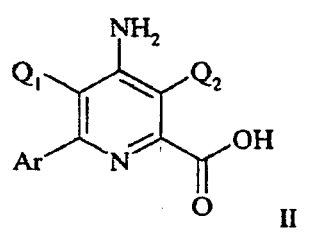
R₃ and R₄ independently represent H, or C₁-C₆ alkyl;

and agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid group.

Compounds of Formula I wherein Y₁, Y₂ or Y₃ represents Cl, Br or CF₃, wherein W₁ or W₂ represents Cl or F, wherein X₁ or X₂ represents C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ thioalkoxy, C₁-C₄ haloalkyl or NR₃R₄, and wherein Z represents C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ thioalkoxy, C₁-C₄ haloalkyl or NR₃R₄ are independently preferred.

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

The herbicidal compounds of the present invention are derivatives of 4-aminopicolinic acids of Formula II:



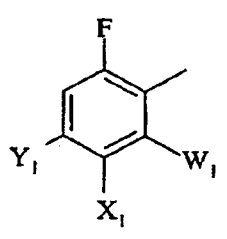
wherein

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; and

Ar represents a polysubstituted aryl group selected from the group consisting of

a)



10 wherein

W_1 represents halogen;

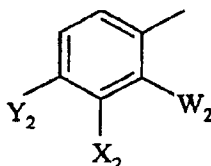
X_1 represents F, Cl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy-substituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy-substituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, -CN ,
15 fluorinated acetyl or propionyl, or $\text{-NR}_3\text{R}_4$;

3/

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;

5 b)



wherein

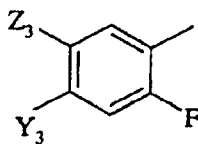
W_2 represents F or Cl;

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, fluorinated acetyl or propionyl, or $-NR_3R_4$;

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, $-\text{CN}$ or $-\text{CF}_3$;

Z_3 represents F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy-substituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy-substituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy fluorinated acetyl or propionyl, or $-\text{NR}_3\text{R}_4$; and

R_3 and R_4 independently represent H, or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

These compounds are characterized by possessing a Cl or F in the 3-position, H or F in the 5-position and a tri- or tetra-substituted aryl group in the 6-position of the pyridine ring. Compounds in which Cl is in the 3-position and H is in the 5-position are generally preferred. Preferred substituted aryl groups include 2,3,4-trisubstituted, 2-fluoro-4,5-trisubstituted and 2-fluoro-4,5,6-tetrasubstituted phenyl groups. Particularly preferred substituted aryl groups include those wherein Y_1 , Y_2 or Y_3 represents Cl, Br or CF_3 , wherein W_1 or W_2 represents Cl or F, wherein X_1 or X_2 represents $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ thioalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl or NR_3R_4 , and wherein Z represents $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ thioalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl or NR_3R_4 .

The amino group at the 4-position of the pyridine ring can be unsubstituted or substituted with one or more $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy or amino substituents. The amino group can be further derivatized as an amide, a carbamate, a urea, a sulfonamide, a silylamine or a phosphoramidate. Such derivatives are capable of breaking down into the amine. An unsubstituted amino group is preferred.

The carboxylic acids of Formula I are believed to be the compounds that actually kill or control undesirable vegetation and are typically preferred. Analogs of these compounds in which the acid group of the picolinic acid is derivatized to form a related substituent that can be transformed within

plants or the environment to a acid group possess essentially the same herbicidal effect and are within the scope of the invention. Therefore, an "agriculturally acceptable derivative", when used to describe the carboxylic acid functionality at the 2-position, is defined as any salt, ester, acylhydrazide, imidate, thioimide, 5 amidine, amide, orthoester, acylcyanide, acyl halide, thioester, thionoester, dithiolester, nitrile or any other acid derivative well known in the art which (a) does not substantially affect the herbicidal activity of the active ingredient, i.e., the 6-aryl-4-aminopicolinic acid, and (b) is or can be hydrolyzed, oxidized or metabolized in plants or soil to the picolinic acid of Formula I that, depending 10 upon the pH, is in the dissociated or the undissociated form. The preferred agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid are agriculturally acceptable salts, esters and amides. Likewise, an "agriculturally acceptable derivative", when used to describe the amine functionality at the 4-position, is defined as any salt, silylamine, phosphorylamine, phosphinimine, 15 phosphoramidate, sulfonamide, sulfilimine, sulfoximine, aminal, hemiaminal, amide, thioamide, carbamate, thiocarbamate, amidine, urea, imine, nitro, nitroso, azide, or any other nitrogen containing derivative well known in the art which (a) does not substantially affect the herbicidal activity of the active ingredient, i.e., the 6-aryl-4-aminopicolinic acid, and (b) is or can be hydrolyzed in plants or soil 20 to a free amine of Formula II. N-Oxides, which are also capable of breaking into the parent picoline of Formula II, are also covered by the scope of this invention.

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



wherein R_5 , R_6 , and R_7 each, independently represents hydrogen or C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl or C_3 - C_{12} alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio or phenyl groups, provided that R_5 , R_6 , and R_7 are sterically compatible. Additionally, any two of R_5 , R_6 , and R_7

together may represent an aliphatic difunctional moiety containing 1 to 12 carbon atoms and up to two oxygen or sulfur atoms. Salts of the compounds of Formula I can be prepared by treatment of compounds of Formula I with a metal hydroxide, such as sodium hydroxide, or an amine, such as ammonia, trimethyl-
5 amine, diethanolamine, 2-methylthiopropylamine, bisallylamine, 2-butoxyethylamine, morpholine, cyclododecylamine, or benzylamine. Amine salts are often preferred forms of the compounds of Formula I because they are water-soluble and lend themselves to the preparation of desirable aqueous based herbicidal compositions.

- 10 Suitable esters include those derived from C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl or C_3 - C_{12} alkynyl alcohols, such as methanol, *iso*-propanol, butanol, 2-ethylhexanol, butoxyethanol, methoxypropanol, allyl alcohol, propargyl alcohol or cyclohexanol. Esters can be prepared by coupling of the picolinic acid with the alcohol using any number of suitable activating agents such as those used for
15 peptide couplings such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or carbonyl diimidazole (CDI), by reacting the corresponding acid chloride of a picolinic acid of Formula I with an appropriate alcohol or by reacting the corresponding picolinic acid of Formula I with an appropriate alcohol in the presence of an acid catalyst. Suitable amides include those derived from ammonia or from C_1 - C_{12}
20 alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl or C_3 - C_{12} alkynyl mono- or di-substituted amines, such as but not limited to dimethylamine, diethanolamine, 2-methylthiopropylamine, bisallylamine, 2-butoxyethylamine, cyclododecylamine, benzylamine or cyclic or aromatic amines with or without additional heteroatoms such as but not limited to aziridine, azetidine, pyrrolidine, pyrrole, imidazole, tetrazole or morpholine.
25 Amides can be prepared by reacting the corresponding picolinic acid chloride, mixed anhydride, or carboxylic ester of Formula I with ammonia or an appropriate amine.

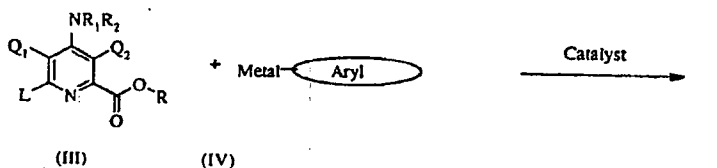
The terms "alkyl", "alkenyl" and "alkynyl", as well as derivative terms such as "alkoxy", "acyl", "alkylthio" and "alkylsulfonyl", as used herein, include within their scope straight chain, branched chain and cyclic moieties. The terms "alkenyl" and "alkynyl" are intended to include one or more unsaturated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

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

Unless specifically limited otherwise, the term "halogen" including derivative terms such as "halo" refers to fluorine, chlorine, bromine, and iodine.
 10 The terms "haloalkyl" and "haloalkoxy" refer to alkyl and alkoxy groups substituted with from 1 to the maximum possible number of halogen atoms.

The compounds of Formula I can be made using well-known chemical procedures. The required starting materials are commercially available or readily synthesized utilizing standard procedures.

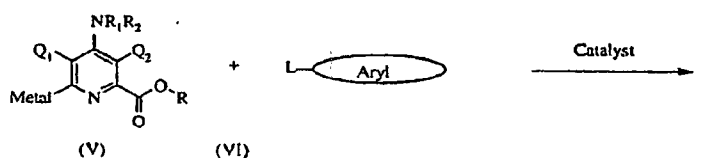
15 The 6-substituted arylpicolines of Formula I can be prepared from a number of ways, which are well known in the art, e.g., by reaction of an appropriately substituted pyridine with a facile leaving group in the 6-position (III) with an organometallic compound of the type (IV) in an inert solvent in the presence of a transition metal catalyst.



20 In this case "L" can be chlorine, bromine, iodo or trifluoromethanesulfonate, "Metal" can be Mg-halide, Zn-halide, tri-(C₁-C₄ alkyl)tin, lithium, copper, or B(OR₈)(OR₉), where R₈ and R₉ are, independent of one another, hydrogen, C₁-C₄

alkyl, or when taken together form an ethylene or propylene group, and
 "Catalyst" is a transition metal catalyst, in particular a palladium catalyst such as
 palladium diacetate, bis(triphenylphosphine)palladium(II)dichloride, or a nickel
 catalyst such as nickel(II)acetylacetonate, bis(triphenylphosphine)nickel(II)
 5 chloride.

Alternatively, compounds of Formula I can be prepared by
 reaction of an appropriately substituted 6-metal substituted pyridine (V) with an
 aryl compound of the type (VI) in an inert solvent in the presence of a transition
 metal catalyst.



- 10 In this case "L" can be chlorine, bromine, iodo or trifluoromethanesulfonate and
 "Metal" can be Mg-halide, Zn-halide, tri-(C₁-C₄ alkyl)tin, lithium, copper, or
 B(OR₈)(OR₉), where R₈ and R₉ are independent of one another, hydrogen, C₁-
 C₄ alkyl, or when taken together form an ethylene or propylene group, and
 "Catalyst" can be a transition metal catalyst, in particular a palladium catalyst
 15 such as palladium diacetate, bis(triphenylphosphine)palladium(II)dichloride, or a
 nickel catalyst such as nickel(II)acetylacetonate, bis(triphenylphosphine)nickel(II)
 chloride.

Reactions with boronic acids or esters are well known as
 exemplified by the following references:

- 20 (1) W.J. Thompson and J. Gaudino, J. Org. Chem., 49, 5223 (1984);
 (2) S. Gronowitz and K. Lawitz, Chem. Scr., 24, 5 (1984);
 (3) S. Gronowitz et al., Chem. Scr., 26, 305 (1986);

- (4) J. Stavenuiter et al., *Heterocycles*, 26, 2711 (1987);
- (5) V. Snieckus et al., *Tetrahedron Letters*, 28, 5093 (1987);
- (6) V. Snieckus et al., *Tetrahedron Letters*, 29, 2135 (1988);
- (7) M.B. Mitchell et al., *Tetrahedron Letters*, 32, 2273 (1991); *Tetrahedron*,
5 48, 8117 (1992);
- (8) JP-A 93/301870.

Reactions with Grignard compounds (metal = Mg-Hal):

- (9) L.N. Pridgen, *J. Heterocyclic Chem.*, 12, 443 (1975);
- (10) M. Kumada et al., *Tetrahedron Letters*, 21, 845 (1980);
- 10 (11) A. Minato et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 5319 (1984).

Reaction with organozinc compounds (metal = Zn-Hal):

- (12) A.S. Bell et al., *Synthesis*, 843 (1987);
- (13) A.S. Bell et al., *Tetrahedron Letters*, 29, 5013 (1988);
- (14) J.W. Tilley and S. Zawoiski, *J. Org. Chem.*, 53, 386 (1988); see also
15 ref.(9).

Reactions with organotin compounds (metal = Sn(C₁-C₄(alkyl)₃):

- (15) T.R. Bailey et al., *Tetrahedron Letters*, 27, 4407 (1986);
- (16) Y. Yamamoto et al., *Synthesis*, 564 (1986); see also ref.(6)

The coupling of III+IV, or V+VI may, where appropriate, be followed by reactions on either ring to obtain further derivatives of the compounds of Formula I.

Appropriately substituted pyridines of Formula III where L is
5 chloro, bromo, iodo or trifluoromethanesulfonate can be easily obtain by well-known methods; see WO 0151468. For example, 6-bromo analogs can be prepared by the reduction of several key intermediates, e.g., the corresponding 6-bromo-4-azido, 6-bromo-4-nitro, and 6-bromo-4-nitro pyridine *N*-oxide analogs. These intermediates, in turn, can be prepared either by nucleophilic displacement
10 of 6-bromo-4-halo analogs with NaN_3 or by electrophilic nitration of the corresponding 6-bromopyridine-*N*-oxides. Alternatively, such analogs can be prepared by direct amination of the corresponding 4,6-dibromo analogs.

4-*N*-Amide, carbamate, urea, sulfonamide, silylamine and phosphoramidate amino derivatives can be prepared by the reaction of the free
15 amino compound with, for example, a suitable acid halide, chloroformate, carbamyl chloride, sulfonyl chloride, silyl chloride or chlorophosphate.

Substituted 4-amino analogs can be prepared by reacting the corresponding 4-halopyridine-2-carboxylate or any other displaceable 4-substituent with the substituted amine.

20 The compounds of Formula I, obtained by any of these processes, can be recovered by conventional means. Typically, the reaction mixture is acidified with an aqueous acid, such as hydrochloric acid, and extracted with an organic solvent, such as ethyl acetate or methylene chloride. The organic solvent and other volatiles can be removed by distillation or evaporation to obtain the
25 desired compound of Formula I, which can be purified by standard procedures, such as by recrystallization or chromatography.

The compounds of Formula I have been found to be useful as pre-emergence and post-emergence herbicides. They can be employed at non-selective (higher) rates of application to control a broad spectrum of the vegetation in an area or at lower rates of application for the selective control of undesirable vegetation. Areas of application include pasture and rangelands, roadsides and rights of way, power lines and any industrial areas where control of undesirable vegetation is desirable. Another use is the control of unwanted vegetation in crops such as corn, rice and cereals. They can also be used to control undesirable vegetation in tree crops such as citrus, apple, rubber, oil palm, forestry and others. It is usually preferred to employ the compounds post-emergence. It is further usually preferred to use the compounds to control a wide spectrum of woody plants, broadleaf and grass weeds, and sedges. Use of the compounds to control undesirable vegetation in established crops is especially indicated. While each of the 6-aryl-4-aminopicolinate compounds encompassed by Formula I is within the scope of the invention, the degree of herbicidal activity, the crop selectivity, and the spectrum of weed control obtained varies depending upon the substituents present. An appropriate compound for any specific herbicidal utility can be identified by using the information presented herein and routine testing.

The term herbicide is used herein to mean an active ingredient that kills, controls or otherwise adversely modifies the growth of plants. An herbicidally effective or vegetation controlling amount is an amount of active ingredient which causes an adversely modifying effect and includes deviations from natural development, killing, regulation, desiccation, retardation, and the like. The terms plants and vegetation include germinant seeds, emerging seedlings and established vegetation.

Herbicidal activity is exhibited by the compounds of the present invention when they are applied directly to the plant or to the locus of the plant at

40

any stage of growth or before planting or emergence. The effect observed depends upon the plant species to be controlled, the stage of growth of the plant, the application parameters of dilution and spray drop size, the particle size of solid components, the environmental conditions at the time of use, the specific
5 compound employed, the specific adjuvants and carriers employed, the soil type, and the like, as well as the amount of chemical applied. These and other factors can be adjusted as is known in the art to promote non-selective or selective herbicidal action. Generally, it is preferred to apply the compounds of Formula I postemergence to relatively immature undesirable vegetation to achieve the
10 maximum control of weeds.

Application rates of 0.1 to 1,000 g/Ha are generally employed in postemergence operations; for preemergence applications, rates of 1 to 2,000 g/Ha are generally employed. The higher rates designated generally give non-selective control of a broad variety of undesirable vegetation. The lower rates
15 typically give selective control and can be employed in the locus of crops.

The herbicidal compounds of the present invention are often applied in conjunction with one or more other herbicides to control a wider variety of undesirable vegetation. When used in conjunction with other herbicides, the presently claimed compounds can be formulated with the other
20 herbicide or herbicides, tank mixed with the other herbicide or herbicides or applied sequentially with the other herbicide or herbicides. Some of the herbicides that can be employed in conjunction with the compounds of the present invention include: *amide herbicides* such as allidochlor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutide, cafenstrole, CDEA, chlorthiamid, cyprazole,
25 dimethenamid, dimethenamid-P, diphenamid, epronaz, etnepromid, fentrazamide, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamide, naptalam, pethoxamid, propyzamide, quinonamid and tebutam; *anilide herbicides* such as chloranocryl, cisanilide, clomeprop, cypromid, diflufenican, etobenzanid,

- fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidide, metamifop, monalide, naproanilide, pentanochlor, picolinafen and propanil; *arylalanine herbicides* such as benzoylprop, flamprop and flamprop-M; *chloroacetanilide herbicides* such as acetochlor, alachlor, butachlor, butenachlor, delachlor, diethatyl, dimethachlor,
- 5 metazachlor, metolachlor, S-metolachlor, pretilachlor, propachlor, propisochlor, prynachlor, terbuchlor, thenylchlor and xylachlor; *sulfonanilide herbicides* such as benzofluor, perfluidone, pyrimisulfan and profluazol; *sulfonamide herbicides* such as asulam, carbasulam, fenasulam and oryzalin; *antibiotic herbicides* such as bilanafos; *benzoic acid herbicides* such as chloramben, dicamba, 2,3,6-TBA and
- 10 tricamba; *pyrimidinylxybenzoic acid herbicides* such as bispyribac and pyriminobac; *pyrimidinylthiobenzoic acid herbicides* such as pyriithiobac; *phthalic acid herbicides* such as chlorthal; *picolinic acid herbicides* such as aminopyralid, clopyralid and picloram; *quinolinecarboxylic acid herbicides* such as quinclorac and quinmerac; *arsenical herbicides* such as cacodylic acid, CMA,
- 15 DSMA, hexaflurate, MAA, MAMA, MSMA, potassium arsenite and sodium arsenite; *benzoylcyclohexanedione herbicides* such as mesotrione, sulcotrione, tefuryltrione and tembotrione; *benzofuranyl alkylsulfonate herbicides* such as benfuresate and ethofumesate; *carbamate herbicides* such as asulam, carboxazole chlorprocarb, dichlormate, fenasulam, karbutilate and terbucarb; *carbanilate*
- 20 *herbicides* such as barban, BCPC, carbasulam, carbetamide, CEPC, chlorbufam, chlorpropham, CPPC, desmedipham, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-ethyl, propham and swep; *cyclohexene oxime herbicides* such as alloxydim, butroxydim, clethodim, cloproxydim, cycloxydim, profoxydim, sethoxydim, tepraloxym and tralkoxydim; *cyclopropylisoxazole herbicides* such as
- 25 isoxachlortole and isoxaflutole; *dicarboximide herbicides* such as benzfendazole, cinidon-ethyl, flumezin, flumiclorac, flumioxazin and flumipropyn; *dinitroaniline herbicides* such as benfluralin, butralin, dinitramine, ethalfluralin, fluchloralin, isopropalin, methalpropalin, nitratin, oryzalin, pendimethalin, prodiamine, profluralin and trifluralin; *dinitrophenol herbicides*

- such as dinofenate, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen and medinoterb; *diphenyl ether herbicides* such as ethoxyfen; *nitrophenyl ether herbicides* such as acifluorfen, aclonifen, bifenox, chlomethoxyfen, chlornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglycofen, fluoronitrofen, fomesafen, 5 furyloxyfen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen and oxyfluorfen; *dithiocarbamate herbicides* such as dazomet and metam; *halogenated aliphatic herbicides* such as alorac, chloropon, dalapon, flupropanate, hexachloroacetone, iodomethane, methyl bromide, monochloroacetic acid, SMA and TCA; *imidazolinone herbicides* such as imazamethabenz, imazamox, imazapic, 10 imazapyr, imazaquin and imazethapyr; *inorganic herbicides* such as ammonium sulfamate, borax, calcium chlorate, copper sulfate, ferrous sulfate, potassium azide, potassium cyanate, sodium azide, sodium chlorate and sulfuric acid; *nitrile herbicides* such as bromobonil, bromoxynil, chloroxynil, dichlobenil, iodobonil, ioxynil and pyraclozil; *organophosphorus herbicides* such as amiprofos-methyl, 15 anilofos, bensulide, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamine, glufosinate, glyphosate and piperophos; *phenoxy herbicides* such as bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbon, etnipromid, fenteracol and trifopsime; *phenoxyacetic herbicides* such as 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-thioethyl and 2,4,5-T; *phenoxybutyric herbicides* 20 such as 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB and 2,4,5-TB; *phenoxypropionic herbicides* such as cloprop, 4-CPP, dichlorprop, dichlorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop and mecoprop-P; *aryloxyphenoxypropionic herbicides* such as chlorazifop, clodinafop, clofop, cyhalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenthiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxyfop, haloxyfop-P, isoxapyrifop, 25 metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P and trifop; *phenylenediamine herbicides* such as dinitramine and prodiamine; *pyrazolyl herbicides* such as benzofenap, pyrazolynate, pyrasulfotole, pyrazoxyfen, pyroxasulfone and topramezone; *pyrazolylphenyl herbicides* such as fluazolate and pyraflufen; *pyridazine herbicides* such as credazine, pyridafol and pyridate;

- pyridazinone herbicides* such as brompyrazon, chloridazon, dimidazon, flufenpyr, metflurazon, norflurazon, oxapyrazon and pydanon; *pyridine herbicides* such as aminopyralid, clidinate, clopyralid, dithiopyr, fluroxypyr, haloxydine, picloram, picolinafen, pyriclor, thiazopyr and triclopyr; *pyrimidinediamine herbicides* such as iprymidam and tioclorim; *quaternary ammonium herbicides* such as cyperquat, diethamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat and paraquat; *thiocarbamate herbicides* such as butylate, cycloate, di-allate, EPTC, esprocarb, ethiolate, isopollinate, methiobencarb, molinate, orbencarb, pebulate, prosulfocarb, pyributicarb, sulfallate, thiobencarb, tiocarbazil, tri-allate and vernolate;
- 10 *thiocarbonate herbicides* such as dimexano, EXD and propan; *thiourea herbicides* such as methiuron; *triazine herbicides* such as dipropetryn, triaziflam and trihydroxytriazine; *chlorotriazine herbicides* such as atrazine, chlorazine, cyanazine, cyprazine, eglazine, ipazine, mesoprazine, procyazine, proglazine, propazine, sebutylazine, simazine, terbuthylazine and trietazine; *methoxytriazine*
- 15 *herbicides* such as atraton, methometon, prometon, sebumeton, simeton and terbumeton; *methylthiotriazine herbicides* such as ametryn, aziprotryne, cyanatryn, desmetryn, dimethametryn, methoprotryne, prometryn, simetryn and terbutryn; *triazinone herbicides* such as ametrudione, amibuzin, hexazinone, isomethiozin, metamitron and metribuzin; *triazole herbicides* such as amitrole,
- 20 *cafenstrole*, epronaz and flupoxam; *triazolone herbicides* such as amicarbazone, bencarbazone, carfentrazone, flucarbazone, propoxycarbazone, sulfentrazone and thienicarbazone-methyl; *triazolopyrimidine herbicides* such as cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam and pyroxsulam; *uracil herbicides* such as butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil and
- 25 *terbacil*; *3-phenyluracils*; *urea herbicides* such as benzthiazuron, cumyluron, cycluron, dichloralurea, diflufenzopyr, isonoruron, isouron, methabenzthiazuron, monisouron and noruron; *phenylurea herbicides* such as anisuron, buturon, chlorbromuron, chloreturon, chlorotoluron, chloroxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluothiuron, isoproturon, linuron,

44

methiuron, methylmuron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, phenobenzuron, siduron, tetrafluron and thidiazuron; *pyrimidinylsulfonyleurea herbicides* such as amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, chlorimuron, cyclosulfamuron, ethoxysulfuron, 5 flazasulfuron, flucetosulfuron, flupyrsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, orthosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pyrazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron and trifloxysulfuron; *triazinylsulfonyleurea herbicides* such as chlorsulfuron, 10 cinosulfuron, ethametsulfuron, iodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron, thifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron and tritosulfuron; *thiadiazolyleurea herbicides* such as buthiuron, ethidimuron, tebuthiuron, thiazafluron and thidiazuron; and *unclassified herbicides* such as acrolein, allyl alcohol, azafenidin, benazolin, bentazone, benzobicyclon, buthidazole, calcium cyanamide, cambendichlor, chlorfenac, chlorfenprop, chlorflurazole, 15 chlorflurenol, cinmethylin, clomazone, CPMF, cresol, ortho-dichlorobenzene, dimepiperate, endothal, fluoromidine, fluridone, flurochloridone, flurtamone, fluthiacet, indanofan, methazole, methyl isothiocyanate, nipyraclufen, OCH, oxadiargyl, oxadiazon, oxaziclomefone, pentachlorophenol, pentoxazone, phenylmercury acetate, pinoxaden, prosulfalin, pyribenzoxim, pyriftalid, 20 quinoclamine, rhodethanil, sulglycapin, thidiazimin, tridiphane, trimeturon, tripropindan and tritac. The herbicidal compounds of the present invention can, further, be used in conjunction with glyphosate, glufosinate or 2,4-D on glyphosate-tolerant, glufosinate-tolerant or 2,4-D-tolerant crops. It is generally preferred to use the compounds of the invention in combination with herbicides 25 that are selective for the crop being treated and which complement the spectrum of weeds controlled by these compounds at the application rate employed. It is further generally preferred to apply the compounds of the invention and other complementary herbicides at the same time, either as a combination formulation or as a tank mix.

45

The compounds of the present invention can generally be employed in combination with known herbicide safeners, such as benoxacor, benthocarb, brassinolide, cloquintocet (mexyl), cyometrinil, daimuron, dichlormid, dicyclonon, dimepiperate, disulfoton, fenchlorazole-ethyl, fencloirim, 5 flurazole, fluxofenim, furilazole, isoxadifen-ethyl, mefenpyr-diethyl, MG 191, MON 4660, naphthalic anhydride (NA), oxabetrinil, R29148 and *N*-phenyl-sulfonylbenzoic acid amides, to enhance their selectivity. They can additionally be employed to control undesirable vegetation in many crops that have been made tolerant to or resistant to them or to other herbicides by genetic manipulation or 10 by mutation and selection. For example, corn, wheat, rice, soybean, sugarbeet, cotton, canola, and other crops that have been made tolerant or resistant to compounds that are acetolactate synthase inhibitors in sensitive plants can be treated. Many glyphosate and glufosinate tolerant crops can be treated as well, alone or in combination with these herbicides. Some crops (e.g. cotton) have 15 been made tolerant to auxinic herbicides such as 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. These herbicides may be used to treat such resistant crops or other auxin tolerant crops.

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

granules, or wettable powders, or liquids, such as, for example, emulsifiable concentrates, solutions, emulsions or suspensions.

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

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

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

It is usually desirable to incorporate one or more surface-active agents into the compositions of the present invention. Such surface-active agents are advantageously employed in both solid and liquid compositions, especially
20 those designed to be diluted with carrier before application. The surface-active agents can be anionic, cationic or nonionic in character and can be employed as emulsifying agents, wetting agents, suspending agents, or for other purposes. Typical surface-active agents include salts of alkyl sulfates, such as diethanol-ammonium lauryl sulfate; alkylarylsulfonate salts, such as calcium dodecyl-
25 benzenesulfonate; alkylphenol-alkylene oxide addition products, such as nonylphenol-C₁₈ ethoxylate; alcohol-alkylene oxide addition products, such as

47

tridecyl alcohol-C₁₆ ethoxylate; soaps, such as sodium stearate; alkylnaphthalene-sulfonate salts, such as sodium dibutylnaphthalenesulfonate; dialkyl esters of sulfosuccinate salts, such as sodium di(2-ethylhexyl) sulfosuccinate; sorbitol esters, such as sorbitol oleate; quaternary amines, such as lauryl trimethyl-
5 ammonium chloride; polyethylene glycol esters of fatty acids, such as polyethylene glycol stearate; block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide; and salts of mono and dialkyl phosphate esters.

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

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

The present compositions can be applied to weeds or their locus by the use of conventional ground or aerial dusters, sprayers, and granule applicators,

by addition to irrigation water, and by other conventional means known to those skilled in the art.

Many of the starting materials useful for the preparation of the compounds of the present invention, e.g., 4-amino-3,6-dichloropyridine-2-carboxylic acid, 4-amino-3,5,6-trifluoro-2-cyanopyridine, methyl 4-amino-6-bromo-3,5-difluoropyridine-2-carboxylate and methyl 4-amino-6-bromo-3-chloropyridine-2-carboxylate, are described in US Patent 6,297,197 B1.

Examples:

1. Preparation of 3-bromo-6-chloro-2-fluorophenol

10 A solution of 1-bromo-4-chloro-2-fluorobenzene (20.4 g, 0.100 mol) in tetrahydrofuran (THF; 50 mL) was slowly added to lithium diisopropyl amide (LDA; 0.125 mol) in THF (600 mL) at -50° C. After addition the solution was warmed to -20° C and then cooled to -50° C and a solution of trimethyl borate (13.5 g, 0.130 mol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added slowly and the
15 temperature was warmed to -20° C. The mixture was then cooled to -70° C and solution of peracetic acid (32 percent in acetic acid, 0.150 mol) was slowly added and the mixture was warmed to ambient temperature. Water (250 mL) was added and solution extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The combined organic phases were dried and concentrated. The black oil was purified by column
20 chromatography (20 percent ethyl acetate in hexanes) to give 3-bromo-6-chloro-2-fluorophenol (14.1g, 0.063 mol): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.05 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H).

The following compounds were prepared according to the procedure of Example 1.

25 3-Bromo-2,6-dichlorophenol: mp 69-70° C.

49

3-Bromo-2-fluoro-6-trifluoromethylphenol: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.20 (m, 2H), 5.85 (bs, 1H).

3-Bromo-2-chloro-6-fluorophenol: LC/MS ($m/z=225$).

2. Preparation of 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzene

- 5 A heterogeneous mixture of 3-bromo-6-chloro-2-fluorophenol (14.4 g, 0.064 mol), methyl iodide (13.5 g, 0.096 mol) and potassium carbonate (8.8 g, 0.064 mol) in acetonitrile (100 mL) was heated under reflux for 2 hours. The mixture was cooled, diluted with water (100 mL) and extracted with ethyl ether (2 x 150 mL). The combined extracts were dried and concentrated. The
- 10 dark oil was purified by chromatography (5 percent ethyl acetate in hexanes) to give 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzene (14.8 g, 0.062 mol): ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.0 (s, 3H).

The following compounds were prepared according to the procedure of Example 2.

- 15 1-Bromo-4-chloro-3-ethoxy-2-fluorobenzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.50 (t, 3H).

1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-isopropoxybenzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.5 (m, 1H), 1.40 (d, 6H).

- 20 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(2-methoxyethoxy) benzene: ^1H NMR (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-methoxy-4-trifluoromethylbenzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.39 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.18 (tt, 1H), 4.24 (td, 2H).

1-Bromo-2,4-dichloro-3-ethoxybenzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.32 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 1.47 (t, 3H).

1-Bromo-2,4-dichloro-3-methoxybenzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

5 1-Chloro-3,5-difluoro-2-methoxybenzene: GC-MS ($m/z=178$).

1-Chloro-3,5-difluoro-2-ethoxybenzene: GC-MS ($m/z=192$) bp 80-85°/ 30 mm.

1,3-Dichloro-5-fluoro-2-methoxybenzene: GC-MS ($m/z=194$).

1-Bromo-3-butoxy-4-chloro-2-fluorobenzene: GC-PCI ($m/z=180$).

1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethoxybenzene: GC-MS ($m/z=269$).

10 1-Bromo-2-chloro-4-fluoro-3-methoxybenzene: GC-MS ($m/z=239$).

3-Chloro-5-fluoro-2-methoxybenzaldehyde: GC-MS ($m/z=188$).

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

3. Preparation of 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-5-methoxybenzene

15 A solution of 4-chloro-2-fluoro-5-methoxyaniline (25.0 g, 0.143 mol) in 10 percent HBr (250 mL) was cooled to 0° C and a solution of sodium nitrite (15.0 g, 0.218 mol) in water (20 mL) was slowly added. Methylene chloride (50 mL) and cupric bromide (30.0 g, 0.244 mol) were added slowly and then the mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 1 hour. The reaction mixture was filtered through a bed of celite and extracted with methylene
20 chloride (2 x 100 mL) and the combined organic phases were dried (sodium sulfate) and concentrated. Chromatography of the dark oil (5 percent ethyl

acetate in hexanes) gave 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-5-methoxybenzene (16.6 g, 0.070 mol): ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.20 (m, 1H) 7.05 (dd, 1H), 4.00 (s, 3H).

4. Preparation of 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethoxybenzene

To a solution of 3-bromo-6-chloro-2-fluorophenol (1.00 g, 4.44 mmol) and sodium chlorodifluoroacetate in dimethylformamide (DMF; 9 mL) was added potassium carbonate (1.22 g, 5.32 mmol) and water (1.77 mL) and the resulting mixture heated to 100° C for 4 hours. The solution was cooled to ambient temperature and concentrated hydrochloric acid (2.5 mL) and water (4 mL) were added and stirred at ambient temperature overnight. The solution was cooled in an ice bath and neutralized with 2N sodium hydroxide and then extracted with ethyl ether (2 x 25 mL). The combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate), and concentrated to give 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethoxybenzene (1.20 g, 4.2 mmol). This material was used without further purification.

5. Preparation of 1-bromo-4-chloro-3-(2,2-difluoroethoxy)-2-fluorobenzene

A solution of 3-bromo-6-chloro-2-fluorophenol (15.4 g, 0.068 mol) in DMF (25 mL) was slowly added to a suspension of sodium hydride (60 percent dispersion in mineral oil) (4.0 g, 0.10 mol) in DMF (100 mL) and the mixture was stirred 1 hour. A solution of methanesulfonic acid 2,2 difluoroethyl ester (17.5 g, 0.109 mol) in DMF (10 mL) was slowly added. The resulting solution was heated to 70° C for 18 hours. The solution was diluted with water (200 mL) and extracted with ethyl ether. The combined organic phases were dried (sodium sulfate) and concentrated. The residual oil was purified by chromatography (in hexanes) to give 1-bromo-4-chloro-3-(2,2-difluoroethoxy)-2-fluorobenzene (9.0 g, 0.031 mol): ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.15 (dt, 1H), 4.35 (m, 2H).

The following compound was prepared according to the procedure of Example 5.

1-Bromo-2,4-dichloro-3-(2,2-difluoroethoxy)benzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.15 (tt, 1H), 4.35 (dt, 2H).

5 6. Preparation of 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(methylthio)benzene

A solution of 1-bromo-4-chloro-2-fluorobenzene (20.4 g, 0.100 mol) in THF (50 mL) was slowly added to LDA (0.125 mol) in THF (600 mL) at -50°C . After addition, the solution was warmed to -20°C and then cooled to -50°C and a solution of dimethyldisulfide (18.8 g, 0.20 mol) in THF (50 mL) was
10 slowly added and the mixture was warmed to ambient temperature. The reaction was quenched with water (200 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL) and the combined organic phases dried (sodium sulfate) and concentrated. The residual red oil was purified by chromatography (5 percent ethyl acetate in hexanes) to give 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(methylthio)benzene (23.9 g,
15 0.094 mol): ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.40 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 2.50 (s, 3H).

The following compound was prepared according to the procedure of Example 6.

1-Bromo-2,4-dichloro-3-(methylthio)benzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.52 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

20 7. Preparation of 3-bromo-6-chloro-2-fluorobenzaldehyde

A solution of 1-bromo-4-chloro-2-fluorobenzene (20.4 g, 0.100 mol) in THF (50 mL) was slowly added to LDA (0.125 mol) in THF (600 mL) at -50°C . After addition the solution was warmed to -20°C and then cooled to -50°C and a solution of DMF (14.6 g, 0.20 mol) in THF (50 mL) was slowly added
25 and the reaction mixture was warmed to ambient temperature. The reaction was

quenched with water (250 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL) and the combined organic phases were dried (sodium sulfate) and concentrated. The solid residue was recrystallized from hexane to give 3-bromo-6-chloro-2-fluorobenzaldehyde (40.0 g, 0.169 mol); mp 92-93° C.

- 5 The following compounds were prepared according the procedure of Example 7 by quenching with appropriate electrophile, e.g., an aldehyde, ester or ketone.

1-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-1-ethanol: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.85 (d, 3H).

- 10 3-Bromo-2,4-dichlorobenzaldehyde: mp 96-97° C.

1-(3-Bromo-2,6-dichlorophenyl)-1-ethanol: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.60 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 1.85 (d, 3H).

1-Bromo-4-chloro-3-ethyl-2-fluorobenzene: GC/PCI (m/z=236).

- 15 1-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-2,2,2-trifluoroethanone: GC/PCI (m/z=304).

1-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-1-propanol: ¹H NMR (CDCl₃): 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-chloro-2-fluorophenyl)-2-propanol: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 1.80 (m, 6H).

- 20 8. Preparation of 3-chloro-5-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde

A solution of 2-chloro-4-fluorophenol (15.0 g, 102 mmol) in 150 g of 50 percent sodium hydroxide, water (30 mL) and chloroform (45 mL) were heated under reflux for 8 hours, additional chloroform (45 mL) was added every 2

54

hours. The mixture was then cooled and allowed to stand for 18 hours and the the precipitated sodium salt was collected. The solid was slurried in water (200 mL) and the pH adjusted to 1.5 with 6N hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined extracts were washed with brine, dried
5 and concentrated. The residue was purified by chromatography (1:1 methylene chloride:hexanes) to give 3-chloro-5-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde (5.0 g, 29 mmol); LC/MS (m/z=174).

9. Preparation of 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethylbenzene

Diethylamino sulfur trifluoride (15.3 g, 0.096 mol) was added
10 slowly to a solution of 3-bromo-6-chloro-2-fluorobenzaldehyde (7.50 g, 0.032 mol) in methylene chloride at 0° C and the mixture stirred for 1 hour after allowing to warm to ambient temperature. The reaction was carefully quenched with a saturated solution of sodium bicarbonate in water (100 mL) and extracted with methylene chloride (2 x 75 mL) and the combined extracts dried (sodium
15 sulfate) and concentrated to give 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethylbenzene (7.20 g, 0.028 mol): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.60 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.00 (d, 1H).

The following compounds were prepared according to the procedure in Example 9.

20 1-Bromo-2,4-dichloro-3-difluoromethylbenzene: LC/MS ESI (m/z=271).

1-Difluoromethyl-3-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzene: LC/MS (m/z=302).

2-Chloro-4-difluoromethyl-3-methoxy-1-nitrobenzene: LC/MS (m/z=237) (used without complete purification.

3-Chloro-1-difluoromethyl-2-methoxybenzene: LC/MS (m/z=210).

55

10. Preparation of 2-chloro-4-difluoromethyl-3-methoxyaniline

A solution of crude 2-chloro-4-difluoromethyl-3-methoxy-1-nitrobenzene in ethanol (50 mL) containing 5 percent palladium on charcoal (250 mg) was hydrogenated (50 psi) for 5 hours. The solution was filtered and
5 concentrated to give 2-chloro-4-difluoromethyl-3-methoxyaniline (1.3 g, 48 mmol): LC/MS ($m/z=207$).

11. Preparation of *N*-pivaloyl-2-bromo-4-chloro-3-methoxyaniline

To solution of *N*-pivaloyl-4-chloro-3-methoxyaniline (5.0 g, 21 mmol) in tetrahydrofuran (60 mL) at -60°C was added *n*-butyl lithium (2.5M, 44 mmol). The solution was allowed to warm to 0°C and stir for 3 hours. Ethylene dibromide (9.9 g, 53 mmol) was added and the solution stirred for 18 hours before
10 being quenched with ammonium chloride (saturated solution, 20 mL) and extracted with ethyl ether (2 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by
15 chromatography (10 percent ethyl acetate/hexanes) to give *N*-pivaloyl-2-bromo-4-chloro-3-methoxyaniline (3.7 g, 1.2 mmol): LC/MS ($m/z=320$).

12. Preparation of 2-bromo-4-chloro-1-iodo-3-methoxybenzene

A solution of *N*-pivaloyl-2-bromo-4-chloro-3-methoxyaniline (3.7 g, 1.2 mmol) in dioxane (35 mL) was treated with concentrated hydrochloric acid (35 mL) and the solution heated under reflux for 2 hours. After the solution was cooled the pH was adjusted to 10 by addition of sodium hydroxide (50 percent solution) and extracted with ethyl ether (2 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The crude aniline was dissolved in 2N hydrochloric acid and sodium nitrite (750 mg, 11 mmol) was
20 added and the solution stirred for 20 minutes. This solution was poured into a vigorously stirred solution of sodium iodide (3.3 g, 22 mmol) in water (20 mL)
25

and methylene chloride (30 mL) and stirred for 20 minutes. The solution was then extracted with methylene chloride (2 x 25mL) and the combined extracts washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by chromatography (hexanes) to give 2-bromo-4-chloro-1-iodo-3-methoxybenzene (1.5 g, 0.6 mmol): LC/MS (m/z=267).

The following compounds were prepared according to the procedure of Example 12.

4-Chloro-2,6-difluoro-5-methyl-1-iodobenzene: bp 60-70° C/ 0.75 mm.

2-Chloro-4-difluoromethyl-3-methoxy-1-iodobenzene: LC/MS (m/z=318).

10 1-chloro-2-difluoromethyl-3,5-difluoro-4-iodobenzene: LC/MS (m/z=324).

13. Preparation of 3-chloro-2-methoxy-4-nitrotoluene

A solution of 4-nitro-2-hydroxytoluene (5.0 g, 33 mmol) in chloroform (40 mL) was heated under reflux and treated with a stream of chlorine for 1 hour. Upon cooling, the solution was washed with sodium bicarbonate (saturated solution), brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was dissolved in acetonitrile (75 mL), treated with potassium carbonate (9.1 g, 66 mmol) and iodomethane (2.5 ml, 5.7 g, 40 mmol) and heated under reflux for 2 hours. Upon cooling, the solution was concentrated and the residue was taken up in ethyl ether (75 mL) and washed with water (50 mL), brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica with 1-5 percent ethyl acetate/hexane to 3-chloro-2-methoxy-4-nitrotoluene (3.0 g, 15 mmol): LC/MS (m/z=201).

14. Preparation of 3-chloro-2-methoxy-4-nitrobenzaldehyde

A solution of 3-chloro-2-methoxy-4-nitrotoluene (1.0 g, 5.0 mmol) in acetic acid (10 mL) and acetic anhydride (10 mL) was cooled to 5° C and

57

5 treated with 1 mL conc. H₂SO₄. Chromium trioxide (1.4 g, 14 mmol) was added in portions over 10 minutes while the reaction temperature was maintained at 0-5° C. After 30 minutes at this temperature, the mixture was poured onto ice-water (20 g) and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The crude bis-acetate was combined with water (10 mL), ethanol (10 mL) and concentrated sulfuric acid (1 mL) and heated to reflux for 40 minutes. Upon cooling, the mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The crude mixture was chromatographed (10 percent ethyl acetate/hexanes) to give 3-chloro-2-methoxy-4-nitrobenzaldehyde (400 mg, 1.9 mmol): LC/MS (m/z=215).

15. Preparation of (3-bromo-6-chloro-2-fluorophenyl) methanol

15 To a solution of 3-bromo-6-chloro-2-fluorobenzaldehyde (20.0 g, 0.084 mol) in ethanol (250 mL) was added sodium borohydride (6.4 g, 0.168 mol) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture was diluted with water (300 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL), dried (sodium sulfate) and concentrated. The crude solid was recrystallized from hexanes to give (3-bromo-6-chloro-2-fluorophenyl) methanol (10.4 g, 0.043 mol): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.50 (m, 1H), 7.15 (dt, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.10 (bs, 1H).

The following compounds were prepared according to the procedure of Example 15.

1-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-2,2,2-trifluoroethanol: GC/PCI (m/z=306).

25 3-Fluoro-4-iodo-2-methoxyphenyl)methanol: LC/MS (m/z=282).

f8

16. Preparation of 1-bromo-4-chloro-3-fluoromethyl-2-fluorobenzene

A solution of diethylamino sulfur trifluoride (7.6 g, 0.047 mol) in methylene chloride (25 mL) was slowly added to (3-bromo-6-chloro-2-fluorophenyl) methanol (10.3 g, 0.043 mol) in methylene chloride (150 mL) at 0° C. The solution was stirred at ambient temperature for 1 hour. A saturated solution of sodium bicarbonate (100 mL) was cautiously added and the mixture extracted with methylene chloride (2 x 100 mL). The combined organic phases were dried (sodium sulfate) and concentrated. The dark residual oil was purified by chromatography (5 percent ethyl acetate in hexanes) to give 1-bromo-4-chloro-3-fluoromethyl-2-fluorobenzene (6.20 g, 0.024 mol): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.55(m, 1H) 7.18 (dd, 1H) 5.6 (d, 2H).

The following compounds were prepared according to the procedure in Example 16.

1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-methylethyl)benzene: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.42 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.05 (dq, 1H) 1.95 (dd, 6H).

1-Bromo-2,4-dichloro-3-(1-fluoroethyl)benzene: GC/PCI (m/z=270).

1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoroethyl)benzene: GC/PCI (m/z=255).

1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroethyl)benzene: GC/EI (m/z=308).

1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropyl)benzene: GC/EI (m/z=267).

2-Fluoro-4-fluoromethyl-1-iodo-3-methoxybenzene: LC/MS (m/z=284).

59

17. Preparation of 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethylbenzene

A solution of 1-bromo-4-chloro-2-fluorobenzene (20.4 g, 0.100 mol) in THF (50 mL) was slowly added to LDA (0.125 mol) in THF (600 mL) at -50° C. After addition the solution was warmed to -20° C and then cooled to -50° C. A solution of bromomethoxymethane (25 g, 0.200 mol) in THF (25 mL) was slowly added and the reaction mixture was warmed to ambient temperature. The reaction was quenched with water (400 mL) and extracted with diethyl ether (2 x 150 mL). The combined organic phases were dried (sodium sulfate) and concentrated. The residual oil was distilled (70°-75° C/ 0.5 mm) to give 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethylbenzene (18.0 g, 0.071 mol): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.50 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.40 (s, 1H).

The following compound was prepared according to the procedure of Example 17.

1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methylbenzene: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.30 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H).

18. Preparation of 2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane

To a solution of 1-bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzene (10.4 g, 0.043 mol) in diethyl ether (150 mL) at -78° C was slowly added *n*-butyl lithium (2.5M, 19.0 mL, 0.0475 mol) and the solution was stirred for 30 minutes. A solution of triisopropyl borate (12.0 g, 0.064 mol) in THF (25 mL) was slowly added and the solution was warmed to 0° C. Acetyl chloride (10.0 g, 0.13 mol) was added. After stirring for 1 hour, the solution was concentrated and the solid residue taken into ethyl acetate (150 mL) and a 1N solution of sodium hydroxide (50 mL). Ice was added to the aqueous phase which was then acidified with sufficient concentrated hydrochloric acid to obtain a pH of 2. The heterogeneous

mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL) and the combined organic phases dried (sodium sulfate) and concentrated. The resulting solid was slurried in toluene and propane-1,3-diol (6.6 g, 0.09 mol) was added and the mixture heated under reflux with water being removed with a Dean-Stark trap. After 2
5 hours the mixture was cooled and concentrated. The resulting oil was taken into methylene chloride (50 mL) and washed with water (25 mL), then dried (sodium sulfate) and concentrated to give 2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane (6.4 g, 0.062 mol): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.05 (t, 4H), 3.8 (s, 3H), 1.95 (t, 2H).

10 The following compounds were prepared according to the procedure of Example 18.

2-(4-Chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.20 (t, 4H), 4.15 (s, 3H), 2.10 (t, 2H).

2-(4-Chloro-2-fluoro-3-ethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃):
15 δ 7.30 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.20 (m, 7H), 2.05 (t, 3H), 1.50 (t, 3H).

2-(4-Chloro-2-fluoro-3-(methylthio)phenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.50 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.20 (t, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (t, 2H).

2-(4-Chloro-2-fluoro-3-methoxymethylphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.6 (dt, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.20 (t, 4H), 3.40 (s, 3H),
20 2.05 (t, 2H).

2-(4-Chloro-2-fluoro-3-isopropoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃): 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).

61

2-(4-Chloro-2-fluoro-3-difluoromethylphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.90-7.15 (t, 1H) 4.20 (t, 4H), 2.05 (t, 2H).

5 2-(4-Chloro-2-fluoro-3-fluoromethylphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane ¹H NMR (CDCl₃): 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-yl-3-fluoro-2-methoxybenzonitrile: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40 (m, 1H), 7.3 (dd, 1H), 4.25 (t, 4H), 4.15 (s, 3H), 2.10 (t, 3H).

10 2-(4-Chloro-2-fluoro-3-methoxyethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃): 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-Dichloro-3-ethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (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).

15 2-[4-Chloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃): 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-Chloro-2-fluoro-5-ethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃): 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-Dichloro-3-(methylthio)phenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.45-7.28 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.80 (m, 2H).

20 6-Chloro-3-[1,3,2]-dioxaborinan-2-yl-2-fluorobenzonitrile: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.85 (m, 1H), 6.25 (m, 1 H), 4.20 (m, 4H), 2.10 (m, 2H).

62

19. Preparation of 1-fluoro-2,3-methylenedioxybenzene

Alliquat 336 (methyltrioctylammonium chloride, 0.63 g, 1.6 mmol), dibromomethane (40.7 g, 234.2 mmol) and water (31 mL) were placed in a 500 mL 3-necked flask equipped with an addition funnel, condenser and a stir bar. The addition funnel was charged with a solution of 3-fluorocatechol (20.0 g, 160 mmol) in 5M sodium hydroxide (80 mL). The mixture in the flask was heated to reflux and the solution of the catechol was added dropwise with good stirring over 2 hours and the resulting dark mixture heated an additional 2 hours at reflux. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with methylene chloride and the layers separated. The aqueous layer was extracted with methylene chloride and the combined organic layers dried (Na₂SO₄ with charcoal). Filtration and concentration to a constant weight on the rota-vap gave 1-fluoro-2,3-methylenedioxybenzene (14.6 g, 104.2 mmol) as a dark yellow oil: ¹H NMR (CDCl₃); 6.80 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.04 (s, 2H).

20. Preparation of 2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenylboronic acid

1-Fluoro-2,3-methylenedioxybenzene (5.0 g, 35.7 mmol) was dissolved in THF (70 mL) and the solution cooled to -65° C in a dry ice acetone bath. *n*-Butyl lithium (2.5 g, 15.7 mL, 39.3 mmol) was added to the solution via syringe with stirring. The reaction was allowed to warm to -35° C over 1 hour then re-cooled to -65° C and treated with trimethylborate (4.1 g, 39.3 mmol) via syringe. The reaction was allowed to warm slowly to room temperature then quenched with 1N HCl (50 mL), stirred for 15 minutes then diluted with ether and the layers separated. The organic layer was extracted with 1N sodium hydroxide and this extract separated from the ether and acidified with 1N hydrochloric acid. The acidic aqueous layer was extracted with two portions of ether and these combined ether extracts were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated to a oily solid which was triturated with methylene dichloride. The resulting solid

was collected by filtration, washed with methylene dichloride and dried to give 1-fluoro-2,3-methylenedioxyphenylboronic acid (1.4 g, 7.6 mmol) as a tan solid: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.05 (bs, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.08 (s, 2H).

The following compounds were prepared according to the procedure in
5 Example 20.

2-Fluoro-3-methoxy-4-methylphenylboronic acid: ^1H NMR (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).

10

4-Bromo-2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid: ^1H NMR (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. Preparation of 2-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)-[1,3,2]-
15 dioxaborinane

2-Fluoro-3,4-methylenedioxyphenylboronic acid (1.4 g, 7.6 mmol) was slurried in toluene and propane-1,3-diol (0.6 g, 7.9 mmol) and the mixture heated under reflux for 0.5 hour. The mixture was cooled, filtered through glass wool and concentrated to give 2-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)-[1,3,2]-
20 dioxaborinane (1.6 g, 7.1 mmol): ^1H NMR (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. Preparation of 3-bromo-6-chloro-2-fluorobenzonitrile

A suspension of 3-bromo-6-chloro-2-fluorobenzaldehyde (9.0 g, 0.04 mol) and *O*-sulfinic acid hydroxylamine (7.50 g, 0.07 mole) in water (300
25 mL) was warmed to 50° C for 18 hours. The suspension was cooled and the solid collected to give 3-bromo-6-chloro-2-fluorobenzonitrile (8.8 g, 0.04 mol): ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (m, 1H), 7.25 (m, 1H).

64

23. Preparation of 3-bromo-2-fluoro-6-chlorobenzamide

Concentrated sulfuric acid (15 mL) was placed in a 100 mL 3-neck flask equipped with an internal thermometer and then heated to 55° C. 3-Bromo-2-fluoro-6-chlorobenzonitrile (11.0 g, 47 mmol) was added portion-wise to the acid with stirring maintaining the temperature above 50° C. The dark solution was heated at 65° C for 24 hours then cooled to room temperature and poured over ice and cautiously neutralized with concentrated ammonium hydroxide. The mixture was extracted with two portions of ethyl acetate and the combined organic layers dried over Na₂SO₄ (with charcoal). Filtration and concentration gave 3-bromo-2-fluoro-6-chlorobenzamide (11.5 g, 45.5 mmol) as a light orange solid: mp 157-158° C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.54 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.03 (bs, 1H) 5.81 (bs, 1H).

24. Preparation of 3-bromo-2,6-dichlorobenzamide

3-Bromo-2,6-dichlorobenzoic acid (7.2 g, 26.7 mmol) was treated with thionyl chloride (30 mL, 400.0 mmol) in a 250 mL round bottom flask and the mixture was heated to reflux for 1 hour then cooled to room temperature. Approximately one third of the light yellow solution was removed and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (16 mL) and treated with concentrated ammonium hydroxide (6 mL) with good stirring. The mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated NaHCO₃ and the layers separated and the organics dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration gave 3-Bromo-2,6-dichlorobenzamide (2.19 g) as a foam: mp 117-119 °C, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 8.10 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.79 (d, 1H, J=8.), 7.44 (d, 1H).

25. Preparation of 3-bromo-6-chloro-2-fluoroaniline

Sodium hydroxide (4.0 g, 100.0 mmol) was dissolved in water (70 mL) in a 250 mL round bottomed flask and the resulting solution cooled in an ice

65

bath and treated with bromine (4.7 g, 29.7 mmol) to give a yellow solution. 3-Bromo-2-fluoro-6-chlorobenzenecarboxamide (5.0 g, 19.9 mmol) was added as a solid, slowly with good stirring and the orange mixture was heated to reflux for 2 hours. The cooled reaction mixture was diluted with methylene dichloride and the layers separated and the methylene dichloride dried (Na₂SO₄). Crystallization of the concentrated filtrate from cold hexanes gave 3-bromo-6-chloro-2-fluoroaniline (2.8 g, 12.6 mmol) as a off white solid: mp 61-62° C, ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.94 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.16 (bs, 2H).

The following compound was prepared according to the procedure in Example 25.

3-Bromo-2,6-dichloroaniline: mp 71-72° C.

26. Preparation of N-(3-bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-N,N-dimethylamine

3-Bromo-6-chloro-2-fluoroaniline (2.5 g, 11.1 mmol) was dissolved in THF (25 mL) in a nitrogen flushed 250 mL round bottomed flask and treated with 37 percent formaldehyde (0.84 g, 2.1 mL, 27.8 mmol), dibutyl tin dichloride (0.07 g, 0.22 mmol) and phenyl silane (1.33 g, 12.3 mmol) and allowed to stir at room temperature under nitrogen for 48 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel chromatography (hexanes) to give N-(3-bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-N,N-dimethylamine (2.0 g 7.9 mmol) as a oil: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.19 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

The following compounds were prepared according to the procedure of Example 26.

N-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-N,N-diethylamine: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.16 (dd, 4H), 1.01 (t, 6H).

66

N-(3-Bromo-2,6-dichlorophenyl)-*N,N*-dimethylamine: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 2.88 (s, 6H).

N-(2-Chloro-4,6-difluorophenyl)-*N,N*-dimethylamine: Colorless oil. ¹H NMR

5 (300 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (ddd, 1H), 6.73 (m, 1H), 2.82 (d, 6H).

27. Preparation of *N*-(3-bromo-2-fluorophenyl), *N*-methyl amine

3-Bromo-6-chloro-2-fluoroaniline (1.2 g, 5.2 mmol) was dissolved in THF (12 mL) in a 100 mL round bottomed flask and treated with tetra-*N*-butyl ammonium bromide (0.015 g, 0.05 mmol) and powdered sodium hydroxide (0.83 g, 20.9 mmol) with stirring. After 5 minutes, the dark mixture was treated with dimethyl sulfate (1.3 g, 10.4 mmol) and the mixture heated at 60° C for 2 hours. Analysis by TLC (hexanes: ethyl acetate / 20:1) indicated some starting material remained. Added additional dimethyl sulfate (0.66 g, 5.2 mmol) and continued heating for 1.5 hour then stirred at room temperature overnight. The reaction was partitioned between diethyl ether and water and the layers separated and the aqueous phase extracted with ether. The combined ether layers were washed with water and dried (MgSO₄). Filtration, concentration and purification by flash silica gel chromatography (hexanes) gave *N*-(3-bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-*N*-methylamine (0.81 g) as a colorless oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (dd, 1H, J=8.4), 6.83 (dd, 1H), 4.00(bs, 1H), 3.09 (d, 3H).

28. Preparation of 1,3-difluoro-2-iodo-4-methoxy-5-methylbenzene

A solution of 1,5-difluoro-2-methoxy-3-methylbenzene (0.65 g, 4.1 mmol) in THF (1 mL) was added to LDA (4.3 mmol) in THF (10 mL) at -55° C and the solution stirred for 45 minutes. Solid iodine (1.15 g, 4.5 mmol) was added and the solution allowed to warm to ambient temperature. The solution was diluted with ethyl acetate and washed with sodium bicarbonate (saturated solution 15 mL) and sodium thiosulfate (saturated solution, 15 mL), dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by

chromatography (hexanes) to give 1,3-difluoro-2-iodo-4-methoxy-5-methylbenzene: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.72 (dd, 1H), 3.84 (d, 3H), 2.26 (s, 3H).

The following compounds were prepared according to the procedure of

5 Example 28.

3,5-Difluoro-4-iodo-2-methoxybenzonitrile: mp 106-110° C.

N-(6-Chloro-2,4-difluoro-3-iodophenyl)-*N,N*-dimethylamine: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.98 (dd, 1H), 2.82 (d, 6H).

1,3-Dichloro-5-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzene: GC-MS ($m/z=320$).

10 1,3-Difluoro-2-iodo-4-methoxy-5-methylbenzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.72 (dd, 1H), 3.84 (d, 3H), 2.26 (s, 3H).

2,3-Difluoro-4-iodo-benzonitrile: LC/MS ($m/z=265$).

3-Chloro-1-difluoromethyl-5-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzene: LC/MS ($m/z=336$).

15 2-Ethoxy-1,3-difluoro-4-iodobenzene: GC-MS ($m/z=284$).

1,3-Difluoro-2-iodo-4-methoxy-5-methylbenzene: ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.72 (dd, 1H), 3.84 (d, 3H), 2.26 (s, 3H).

3,5-Difluoro-4-iodo-2-methoxybenzonitrile: mp. 106-110° C.

20 (6-Chloro-2,4-difluoro-3-iodophenyl) dimethyl amine: ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.98 (dd, 1H), 2.82 (d, 6H).

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

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

1,3-Dichloro-5-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzene: GC-MS ($m/z=320$).

29. Preparation of 1-chloro-3,5-difluoro-4-iodo-2-methoxybenzene.

To a solution of 1-chloro-3,5-difluoro-2-methoxybenzene (2.0 g, 0.01 mol) in THF at -75°C was added *n*-butyl lithium (2.5M in hexanes 6.7mL) and the resulting solution was stirred at -75°C for 1 hour. A solution of iodine (5.1 g, 0.02 mol) in THF (10 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl ether (50 mL) and aqueous sodium thiosulfate (10 percent, 50 mL) was added and stirred for 1 hour. After separating the phases, the organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated to give 1-chloro-3,5-difluoro-4-iodo-2-methoxybenzene as a white solid: mp $62-64^{\circ}\text{C}$.

The following compound was prepared according to the procedure in Example 29.

1-Chloro-2-ethoxy-3,5-difluoro-4-iodobenzene: GC-MS ($m/z=178$).

30. Preparation of 3-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzonitrile.

Sodium hydride (60 mg, 2.5 mmol) was slurried in DMF (15 mL) and treated with dry methanol (120 μl , 96 mg, 3.0 mmol). After stirring for 10 minutes at 25°C , the solution was cooled to -25°C and treated with 2,3-difluoro-4-iodobenzonitrile (500 mg, 1.9 mmol). After 25 minutes, the mixture was quenched by addition of 10 percent citric acid solution (5 mL) and warmed to 25°C . The mixture was extracted with ethyl ether (2 x 15 mL), the combined ether phases washed with water (5 mL), brine, dried (sodium sulfate) and evaporated to give 3-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzonitrile (500 mg, 1.8 mmol): LC/MS ($m/z=277$).

31. Preparation of 3-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzaldehyde

3-Fluoro-4-iodo-2-methoxybenzonitrile (1.0 g, 3.6 mmol) was dissolved in toluene (7 mL), cooled to 0° C and treated in portions with 25 wt. percent diisobutyl aluminum hydride (DIBAL) in toluene (3.1 ml, 4.7 mmol). After 30 minutes, the reaction was quenched by addition of methanol (5 mL), poured into 1M sulfuric acid (15 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The combined extracts were washed with water (5 mL), brine, dried (sodium sulfate) and evaporated to give 3-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzaldehyde (450 mg, 1.6 mmol): LC/MS (m/z=260).

10 32. Preparation of 3-chloro-4-iodo-2-methoxyaniline

3-Chloro-2-methoxyaniline (1 g, 6.4 mmol) was dissolved in methylene chloride (10 mL) in a 250 mL round bottomed flask and treated with water (10 mL), NaHCO₃ (1.1 g, 12.7 mmol) and iodine (1.61 g, 6.4 mmol) and the resulting mixture heated to reflux for 2 hours by which time TLC (hexanes:ethyl acetate / 4:1) indicated nearly complete conversion. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated Na₂S₂O₃. The organic layer was separated and dried (Na₂SO₄). Filtration, concentration and purification by flash silica gel chromatography (hexanes:ethyl acetate / 8:1) gave 0.71 g of a red oil which was identified as a 2.5:1 mixture of the 3-chloro-4-iodo-2-methoxyaniline and starting material: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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). Other runs with excess iodine produced similar results. The mixture was combined with a previous run and used as is without further purification.

33. Preparation of 4-chloro-2,6-difluoro-3-methylaniline

25 A solution of 2,6-difluoro-3-methylaniline (15 g, 105 mmol) in acetic acid (80 mL) was heated to 70° C and a solution of sulfuryl chloride (16.0 g, 115 mmol) in acetic acid (40 mL) was added dropwise over 20 minutes. The

70

temperature was maintained for 3 hours, then cooled and concentrated. The residue taken into water (100 mL) and the pH was adjusted to 9 with 2N sodium hydroxide and then extracted with methylene chloride (2 x 75 mL) and the combined extracts washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated.

- 5 The residue was distilled to give 4-chloro-2,6-difluoro-3-methylaniline (12.2 g, 69 mmol): bp 55°-65° C/55 mm.

34. Preparation of 1-bromo-3-chloro-4-iodo-2-methoxybenzene

- A mixture of 3-chloro-2-methoxy aniline and 3-chloro-4-iodo-2-methoxyaniline (2.8 g, 2.5:1) was dissolved in dioxane (20 mL) and the resulting
10 solution cooled on an ice bath while being treated with 48 percent HBr (20 mL). The dark purple mixture was then treated with NaNO₂ (1.4 g, 19.5 mmol) in water (6 mL) with good stirring. After 10 minutes, CuBr (5.1 g, 35.5 mmol) was added and the mixture was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature and stir for 0.5 hour. The dark purple mixture was diluted with
15 ethyl acetate and water then filtered through celite with ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with saturated sodium sulfite and saturated ammonium chloride and dried (Na₂SO₄). Filtration, concentration and purification by flash silica gel chromatography (hexanes) gave 2.95 g of a colorless oil which was determined to be a 2.3:1 mixture of 1-bromo-3-chloro-2-methoxybenzene and 1-bromo-3-chloro-4-iodo-2-methoxybenzene which was
20 used as is without further purification: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.90 (s, 3H).

35. Preparation of 1-chloro-3,5-difluoro-4-trimethylsilyl-benzene

- To a solution of 3,5-difluoro-1-chlorobenzene (10.0 g, 67 mmol)
25 and tetramethylethylenediamine (TMEDA; 7.8 g, 67 mmol) in THF (75 mL) at -75° C, was added *n*-butyl lithium (2.5M, 68 mmol) and the resulting solution stirred for 30 minutes. A solution of trimethylsilyl chloride (7.6 g, 70 mmol) in THF (15 mL) was added and the solution allowed to warm to ambient

71

temperature and stir for 25 hours. Ammonium chloride (saturated solution 15 mL) was added and the mixture extracted with ethyl ether (2 x 100 mL) and the combined extracts washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residual oil was distilled to give 1-chloro-3,5-difluoro-4-

5 trimethylsilylbenzene (13.0 g, 60 mmol): bp 70-75° C.

36. Preparation of 6-chloro-2,4-difluoro-3-trimethylsilylbenzaldehyde

A solution of 1-chloro-3,5-difluoro-4-trimethylsilylbenzene (1.5 g, 6.8 mmol) in THF (10 mL) was added to a solution of lithium tetramethylpiperidine (14 mmol) in THF (15 mL) at -75° C. The solution was stirred for 2 hours then DMF (1.5 g, 20 mmol) was added and the solution allowed to warm to ambient temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (25 mL) and extracted with ethyl ether (2 x 25 mL) and the combined extracts dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by chromatography (hexanes) to give 6-chloro-2,4-difluoro-3-trimethylsilylbenzaldehyde (1.4 g, 5.6 mmol): LC/MS (m/z=248).

15

37. Preparation of 6-chloro-2,4-difluoro-3-iodobenzaldehyde

A solution of 6-chloro-2,4-difluoro-3-trimethylsilylbenzaldehyde (600 mg, 2.4 mmol) in methylene chloride (7 mL) was cooled to 0° C and treated with solution of iodochloride (780 mg, 4.8 mmol) in methylene chloride (10 mL) and stirred at ambient temperature for 2 hours. Additional iodochloride (900 mg) was added and the solution heated under reflux for 40 minutes. The solution was allowed to cool and was washed with sodium bisulfite (15 ml, 5 percent solution), water (10 mL), and a saturated solution of sodium bicarbonate (10 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate) and concentrated to give 6-chloro-2,4-difluoro-3-iodobenzaldehyde (620 mg, 3.9 mmol): LC/MS (m/z=302).

20
25

38. Preparation of 1-bromo-2, 4-difluoro-5-methoxybenzene.

To a solution of 1,3 dibromo-4,6-difluorobenzene (10.0 g, 37 mmol) in THF (50 mL) at -20° C was added isopropyl magnesium chloride (2.0M in THF, 42 mmol) and the resulting solution warm to 0° C and stirred for 30 minutes. Trimethylborate (4.7 g, 45 mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 1 hour. The solution was re-cooled to -20° C and peracetic acid (32 percent, 50 mmol) was added and the solution was stirred for 30 minutes at ambient temperature. The solution was then quenched with sodium bisulfite (5 percent solution, 75 mL) and then acidified with 6 N hydrochloric acid and extracted with ethyl ether (2 x 75 mL). Combined extracts were dried (sodium sulfate) and concentrated. The crude phenol was dissolved in acetonitrile (40 mL) and potassium carbonate (10 g, 74 mmol) and iodomethane (5.7 g, 40 mmol) were added and stirred at ambient temperature for 20 hours. The solution was concentrated and the residue taken into water (50 mL) and extracted with ethyl ether (2 x 75 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (hexanes) to give 1-bromo-2,4-difluoro-5-methoxybenzene (2.0 g, 8.6 mmol): LC/MS (m/z=223).

39. Preparation of 2-chloro-4,6-difluoro-1-iodo-3-methoxybenzene

A solution of 4-chloro-2,6-difluoro-1-iodo-3-methoxybenzene (2.0 g, 6.6 mmol) in THF (7 mL) was added to LDA (8.0 mmol) in THF (15 mL) at -55° C and the reaction stirred for 2 hours. The solution was diluted with ethyl ether (50 mL) and washed with ammonium chloride (saturated solution 25 mL), brine and then dried (sodium sulfate) and concentrated. The residual oil was purified by reverse phase chromatography (70 percent acetonitrile in water) to give 2-chloro-4,6-difluoro-1-iodo-3-methoxybenzene (500 mg, 1.7 mmol): LC/MS (m/z=304).

40. Preparation 4-chloro-3-(dimethylamino)-2-fluorophenylboronic acid

N-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-*N,N*-dimethylaniline (0.88 g 3.5 mmol) was dissolved in ether (10 mL) in an oven dried, nitrogen flushed, 50 mL 3-necked flask equipped with a thermometer. The solution was cooled to -60° C under nitrogen. *n*-Butyl lithium (0.23 g, 3.6 mmol, 1.45 mL of a 2.5M solution) was added dropwise via syringe keeping the temperature under -55° C. After 0.5 hours, trimethylborate (0.40 g, 0.38 mmol) was added via syringe and the reaction was allowed to warm to room temperature. 1N HCl (3.5 mL) was added and the mixture was stirred for 0.5 hours. The mixture was diluted with water and ether and the ether layer was separated and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration left 0.753 g of a foam which was triturated with hexanes. The resulting solids were collected by filtration and dried to give 4-chloro-3-(dimethylamino)-2-fluorophenylboronic acid (0.5 g, 2.3 mmol) as an off white solid: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) revealed the solid to be a mixture of what appears to be the boronic acid and anhydrides. The solid was used as is without further purification or characterization.

The following compounds were prepared according to the procedure in Example 40.

4-Chloro-3-(diethylamino)-2-fluorophenylboronic acid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆ + D₂O): δ 8.26 (bs, 2H), 7.26 (m, 2H), 3.05 (q, 4H), 0.91 (t, 6H.)

2,4-Dichloro-3-dimethylaminophenylboronic acid. This material was isolated as an oily mixture of boronic acid and anhydride and used without further purification or characterization.

2-Chloro-4-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid (used without purification)

74

41. Preparation of [3-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-
[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl methyl amine.

N-(3-bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-*N*-methylamine (0.84 g, 3.5
5 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) in a nitrogen flushed 50 mL 3-neck flask
and the resulting solution was purged with nitrogen for 0.5 hour.
Bis(pinacolato)diboron (0.98 g, 3.9 mmol), potassium acetate (1.04 g, 10.6 mmol)
and [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene]dichloropalladium(II) · CH₂Cl₂
complex (0.14 g, 0.18 mmol) were added all at once and the mixture heated to
10 110° C with a nitrogen purge of the head space through 60° C and then under an
open nitrogen atmosphere for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to
room temperature and partitioned between ethyl acetate and brine and the layers
separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined
organics washed with brine and dried (Na₂SO₄). Filtration, concentration and
15 purification by flash silica gel chromatography (hexanes:ethyl acetate / 5:1) gave
[3-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl
methyl amine (0.85 g): light green solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (m,
2H), 3.96 (bs, 1H), 3.06 (d, 3H), 1.35 (s, 12 H).

42. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-thiomethyl)-
20 phenylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 1).

A solution of 4-amino-3,6-dichloropyridine-2-carboxylic acid
methyl ester (2.6 g, 0.012 mol), 2-(4-chloro-2-fluoro-3-thiomethylphenyl)-[1,3,2]-
dioxaborinane (4.1 g, 0.016 mol), 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (0.610 g,
0.0015 mol) and cesium fluoride (6.7 g, 0.045 mol) in acetonitrile (75 mL) were
25 degassed with nitrogen for 15 minutes. Palladium acetate (0.30 g, 0.0015 mol)
was added and the mixture heated to reflux for 4 hours. The reaction mixture was
quenched with water and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL) and the
combined extracts were dried (sodium sulfate) and concentrated. The residual

75

solid was purified by chromatography (25 percent-40 percent ethyl acetate in hexanes) to give 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-thiomethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (2.0g, 0.005mol): ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.78 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

The following compounds were prepared according to the procedure of Example 42 (in some cases the crude boronic acid was used instead of the ester).

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-cyano-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 2): mp 189-190° C.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 3): mp 116-117° C.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 4): mp 145-146° C.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-fluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 5): ¹H NMR (CDCl₃): 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).

4-Amino-3-chloro-6-(4-cyano-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 6): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H).

4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 7): mp 132-133° C.

4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroethoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 8): mp 134-136° C.

26

- 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 9): mp 115-116° C.
- 4-Amino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(2,2-difluoroethoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 10): mp 113-115° C.
- 5 4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(methoxyethoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 11): mp 89-90° C.
- 4-Amino-3-chloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 12): mp 151-152° C.
- 10 4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methylthiophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 13): ¹H NMR (CDCl₃): δ ¹H NMR (CDCl₃) 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).
- 4-Amino-3-chloro-5-fluoro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 14): mp 172-173° C.
- 15 4-Amino-3-chloro-5-fluoro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 15): mp 168-169° C.
- 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-dimethylamino-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 16): mp 104-106 °C.
- 4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-3-(diethylamino)-2-fluorophenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 17): mp 120-121 °C.
- 20 43. Preparation of 4-acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 18).

A solution of 4-acetylamino-3,6-dichloropyridine carboxylic acid methyl ester (4.3 g, 0.016 mol), 2-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-[1,3,2]-

- dioxaborinane (4.5 g, 0.018 mol), cesium fluoride (3.5 g, 0.025 mol), and 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (0.360 g, .0016 mol) in acetonitrile (100 mL) was degassed with nitrogen for 15 minutes before palladium acetate (0.180 g, 0.0016 mol) was added and the solution heated under reflux for 18 hours. Water (150 mL) was added and the resulting solid collected and dried to give 4-acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (4.5 g, 0.012 mol): mp 180-182° C.

The following compounds were prepared according to the procedure of Example 43.

- 10 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 19): mp 151-152° C.
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 20): mp 159-160° C.
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 21): ¹H NMR (CDCl₃): 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).
- 15 4-Acetylamino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 22): ¹H NMR (CDCl₃): 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).
- 20 4-Acetylamino-3-chloro-6-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester: mp 132-134° C.
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-ethoxy-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester: ¹H NMR (CDCl₃): 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).
- 25

4-Acetylamino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(2,2-difluoroethoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester: ^1H NMR (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. Preparation of 4-acetylamino-3-chloro-6-(2,4-difluoro-3-methylphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 23).

A solution of 1-bromo-2,4-difluoro-3-methylbenzene (2.10 g, 0.09 mol), 4-acetylamino-3-chloro-6-trimethylstannylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (4.00 g, 0.01 mol), 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (0.140 g, 0.0003 mol) and cesium fluoride (4.5 g, 0.03 mol) in acetonitrile (100 mL) was degassed with nitrogen. Palladium acetate (0.70 g, 0.0003 mol) was added the solution heated to reflux for 2 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate diluted with water (200 mL) and then extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL). The combined organic phases were dried and concentrated and the residual solid was purified by chromatography (50 percent ethyl acetate in hexanes) to give 4-acetylamino-3-chloro-6-(2,4-difluoro-3-methylphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.800 g, 0.002 mol): mp 152-153° C.

The following compound was prepared according to the procedure of Example 44.

4-Acetylamino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 24): mp 172-174° C.

45. Preparation of (2-fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylphenyl)trimethylstannane.

Dioxane (28 mL) was added to an oven dried, nitrogen swept 100 mL 3-neck flask equipped with a condenser and a magnetic stirbar and was de-aerated with a purge of nitrogen for 15 minutes. Hexamethylditin (5.0 g, 15.3 mmol), and 1-bromo-2-fluoro-3-methoxy-4-(trifluoromethyl)benzene (3.8 g, 13.9

79

- mmol) were added and the purging continued for 5 minutes. 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (0.6 g, 1.4 mmol) and palladium acetate (0.3 g, 1.4 mmol) were added and the head space of the reaction vessel purged with nitrogen while heating to reflux with stirring. The reaction was then stirred at reflux under an open nitrogen atmosphere for 6 hours. TLC (hexanes) indicated complete consumption of starting material. The cooled reaction mixture was concentrated and purified by flash silica gel chromatography (hexanes) to give (2-fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylphenyl)trimethyl stannane (3.93 g, 11.0 mmol) as an oil: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.31 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 3.98 (d, 3H), 0.38 (s, 9H). All signals had appropriate tin satellites.

The following compounds were prepared according to the procedure in Example 45.

- 15 (3-Butoxy-4-chloro-2-fluorophenyl)-trimethyl stannane (used without purification).

4-Chloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-methyl-ethyl)-trimethyl stannane (used without purification).

- 20 46. Preparation of 4-acetylamino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester.

- In an oven dried, nitrogen flushed 100 mL 3 neck flask equipped with a condenser and a magnetic stirbar was dissolved methyl-4-acetamido-3,6-dichloropyridine-2-carboxylate (1.2 g, 4.6 mmol) and (2-fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylphenyl)trimethyl stannane (1.7 g, 4.6 mmol) in acetonitrile (15 mL) and the resulting solution was de-aerated with a purge of nitrogen for 15 minutes. Cesium fluoride (2.1 g, 13.9 mmol), 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (0.2 g, 0.46 mmol) and palladium acetate (0.1 g, 0.46 mmol) were added and the

80

head space of the reaction was purged with nitrogen as the reaction was heated to reflux with stirring. The reaction was then stirred under an open nitrogen atmosphere for 5 hours by which time TLC (hexane:ethyl acetate/1:2) indicated complete consumption of starting material. The cooled reaction was filtered
5 through celite with ethyl acetate and the filtrate concentrated and purified by flash silica gel chromatography (hexanes:ethyl acetate/2:1) to give 4-acetylamino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.19 g, 0.46 mmol) as an oil: ¹H NMR (CDCl₃): 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,
10 3H).

The following compounds were prepared according to the procedure in Example 46.

4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-3-butoxy-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: LC/MS ESI (m/z=428).

15 4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-methylethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 25): mp 122-123° C.

47. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-nitrophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester.

Methyl 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylate (1.0 g, 3.2 mmol) was added as a solid to well stirred concentrated sulfuric acid (16 mL) at 0 °C. Sodium nitrate (0.29 g, 3.5 mmol) was added to the mixture and the resulting yellow solution was stirred at 0° C for 1.5 hours then diluted with a large quantity of ice and allowed to warm to room temperature. The solution was filtered to remove some solids then the filtrate extracted with 3
25 portions of ethyl acetate and the combined ethyl acetate layers washed with saturated aqueous NaHCO₃ and dried (Na₂SO₄). Filtration and concentration gave

81

4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-nitrophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.96 g, 2.7 mmol) as a yellow solid: mp 161-163° C: ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.73 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.02 (s, 3H).

48. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(5-amino-4-chloro-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester.

Iron powder (0.78 g, 13.9 mmol) was added to a slurry of methyl 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-nitrophenyl)pyridine-2-carboxylate (0.5 g, 1.39 mmol) in acetic acid (20 mL) in a 100 mL round bottomed flask. The mixture was heated to 85° C for 15 minutes, then cooled to room temperature and filtered through celite with ethanol and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated NaHCO₃, the layers separated, the aqueous phase extracted with ethyl acetate and the combined organics dried (Na₂SO₄). Filtration and concentration gave 4-amino-3-chloro-6-(5-amino-4-chloro-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.44 g, 1.33 mmol) as a light brown solid: mp 99-101° C.

49. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-5-dimethylamino-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 26).

Methyl 4-amino-3-chloro-6-(5-amino-4-chloro-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylate (0.38 g, 1.13 mmol) was dissolved in THF (10 mL) in a nitrogen flushed 250 mL round bottomed flask and treated with 37 percent formaldehyde (0.068 g, 0.17 mL, 2.27 mmol), dibutyl tin dichloride (0.007 g, 0.023 mmol) and phenyl silane (0.135 g, 1.25 mmol) and allowed to stir at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel chromatography (hexanes:ethyl acetate/2:1) to give 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-5-dimethylamino-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic methyl ester (0.283 g 0.8 mmol) as a soft white solid: mp 113-115° C,

¹H NMR (CDCl₃): 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. Preparation of 4-acetylamino-3-chloro-6-iodopyridine-2-carboxylic acid, methyl ester.

5 To a solution of 4-acetylamino-3-chloro-6-trimethylstannanylp¹pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (21.0g, 54mmol) in methylene chloride (200mL) was added iodine (13.7g, 108mmol) and the solution was stirred 1 hour at ambient temperature. The solution was filtered through a bed of celite and then washed with sodium thiosulfate (50mL, 10 percent solution), dried
10 (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by chromatography (10 percent ethyl acetate in hexanes) to give 4-acetylamino-3-chloro-6-iodopyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (5.6g, 18mmol): GC-MS (m/z=354).

51. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-iodopyridine-2-carboxylic acid, methyl ester.

To solution of 4-acetylamino-3-chloro-6-iodopyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (5.0g, 14mmol) in methanol (25 mL) was added acetyl chloride (1 mL) and the solution heated under reflux for 1 hour. The
20 solution was cooled and water (25mL) added and the precipitate was collected. Recrystallization from methanol gave 4-amino-3-chloro-6-iodopyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (3.5 g, 11mmol) mp 152-153° C.

52. Preparation of 4-amino-6-(4-bromo-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 27).

25 A solution of 4-amino-3-chloro-6-iodopyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (1.1 g, 3.0 mmol), 4-bromo-2-fluoro-3-methoxyphenyl boronic acid (1.3 g, 4.5 mmol) and cesium fluoride (0.60 g, 4.0 mmole) in dimethoxyethane (2 mL) and water (2 mL) was de-aerated with a stream of nitrogen for 15 minuets before adding dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (0.25 g, 0.4 mmol) and

83

then heated to 85° C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with water (15 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by chromatography (33 percent ethyl acetate in hexanes) to give 4-acetylamino-6-(4-bromo-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (1.2 g, 2.8 mmol): mp 164-165° C.

The following compounds were prepared according to the procedure in Example 52.

4-Acetylamino-3-chloro-6-(2,4,6-trifluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without further purification).

4-Acetylamino-3-chloro-(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 28): mp 114-115° C.

4-Acetylamino-3-chloro-(2-chloro-4-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 29): mp 153-154.5° C.

53. Preparation of 4-acetylamino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(1-fluoroethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester.

A solution of 2,4-dichloro-3-(1-fluoroethyl)-bromobenzene (3.4 g, 12.5 mmol), 4-acetylamino-3-chloro-6-trimethylstannyl-pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (4.7 g, 12.5 mmol), copper iodide (0.4 g, 2.1 mmol), cesium fluoride (3.6 g, 25 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (0.14 g, 2 mmol) in DMF (50 mL) was heated to 70° C for 2 hours. Water (100 mL) was added the mixture extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by chromatography (15 percent-30 percent ethyl acetate in hexanes) to give 4-acetylamino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(1-

84

fluoroethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester which was used without further purification.

The following compounds were made according to the procedure of Example 53.

- 5 4-Acetylamino-3-chloro-(2,6-difluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: mp 134-136° C.
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-cyano-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: mp 146-147° C.
- 10 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-3-dimethylamino-2,6-difluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without further purification).
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without further purification).
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-6-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without further purification).
- 15 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: (used without further purification).
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoroethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without further purification).
- 20 4-Acetylamino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(difluoromethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 30): mp 152-153° C.
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-3-ethyl-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: GC/PCI (m/z=236).

85

- 4-Acetylamino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroethyl)-phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 31): LC/MS ESI ($m/z=456$).
- 5 4-Acetylamino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropyl)-phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 32): LC/MS ESI ($m/z=416$).
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(2,3,4-trifluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 33): mp 169-171°C.
- 10 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethoxy-phenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 34) mp 122-123°C.
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethoxyphenyl)pyridine, carboxylic acid, methyl ester (Compound 35): mp 146°C.
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-difluoromethyl-2-fluoro-3-methoxy-phenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).
- 15 4-Acetylamino-3-chloro-6-(2-fluoro-4-fluoromethyl-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).
- 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).
- 20 4-Acetylamino-6-(2-bromo-4-chloro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).
- 4-Acetylamino-6-(4-bromo-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).

4-Acetylamino-3-chloro-6-(3-difluoromethyl-2,4,6-trifluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).

4-Acetylamino-3-chloro-6-(2-chloro-4-difluoromethyl-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).

- 5 4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-difluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).

4-Acetylamino-3-chloro-6-(2-chloro-4,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).

- 10 4-Acetylamino-3-chloro-6-(2,4-difluoro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).

4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-3-cyclopropyl-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).

4-Acetylamino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (used without purification).

- 15 54. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 36).

A solution of 4-amino-3,6-dichloropyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (0.24 g, 1.1 mmol), 2-fluoro-3-methoxy-4-methylphenyl boronic acid (0.30 g, 1.63 mmol) and cesium fluoride (3.0 g, 3.26 mmole) in dimethoxyethane (2 mL) and water (2 mL) was purged with a stream of nitrogen for 15 minutes before adding dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (0.07 g, 0.1 mmol) and then heated to 85° C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with water (15 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue

was purified by chromatography (33 percent ethyl acetate in hexanes) to give 4-amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (0.08 g, 0.2 mmol): mp 95-96° C.

The following compounds were prepared according the procedure

5 in Example 52.

4-Amino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(dimethylamino)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 37): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).

10 4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(methylamino)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 38): mp 148-149° C.

4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(methoxycarbonyl) phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 39): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).

15

4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-cyano-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: mp 146-147° C.

20 4-Acetylamino-3-chloro-6-[4-chloro-3-(dimethylamino)-2,6-difluoro-phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).

25 4-Acetylamino-3-chloro-6-(2,6-difluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: mp 134-136° C.

4-Acetylamino-6-(4-bromo-2-chloro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid, methyl ester: mp 129-130° C.

4-Acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 40): mp 144-144.5° C.

55. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-ethoxyphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 41).

To a solution of 4-acetylamino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.5 g, 0.0013 mol) in methanol (10 mL) was added acetyl chloride (1 mL) and the solution heated under reflux for 1 hour. Water (2 mL) was added and resulting solid collected and dried to give 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester: mp 154-156° C.

The following compounds were prepared according to the procedure of Example 55.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 42): mp 141-142° C.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 43): ¹NMR (CDCl₃): 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).

4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 44): mp 168-170° C.

4-Amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 45): mp 144-146° C.

4-Amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 46): mp 139-141° C.

4-Amino-3-chloro-6-(2,4-difluoro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 47): mp 129-130° C.

4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 48): ¹H NMR (CDCl₃): 7.30 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (s, 1H).

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 49): mp 116-118° C.

4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-3-(dimethylamino)-2,6-difluorophenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 50): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.81 (d, 6H).

4-Amino-3-chloro-6-(2,6-difluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 51): Off white foam, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).

4-Amino-6-(4-bromo-2-chloro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 52): mp 154-155 °C.

20

4-Amino-3-chloro-(2-chloro-4-difluoromethyl-6-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 53): LC/MS (m/z=380).

25

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-difluoromethyl-2,6-difluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 54): LC/MS (m/z=383).

4-Amino-3-chloro-(2-chloro-4,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 55): LC/MS ($m/z=348$).

4-Amino-3-chloro-6-(2,4,6-trifluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 56): HPLC-MS ($m/z=346$).

5 4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-6-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 57): HPLC-MS ($m/z=378$).

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 58): HPLC-MS ($m/z=362$).

10 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 59): HPLC-MS ($m/z=376$).

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-butoxy-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 60): LC/MS ESI ($m/z=386$).

4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoroethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 61): LC/MS ESI ($m/z=360$).

15 4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-difluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 62): LC/MS ESI ($m/z=380$).

4-Amino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(1-fluoro-1-ethylphenyl)]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 63): LC/MS ESI ($m/z=362$).

20 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-ethyl-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 64): mp 120-122° C.

4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroethyl)phenyl]-pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 65): LC/MS ESI ($m/z=414$).

91

4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 66): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).

5

4-Amino-3-chloro-6-(2,3,4-trifluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 67): mp 163-164° C.

10 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 68): mp 99° C.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 69): mp 164° C

15 4-Amino-3-chloro-6-(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 70): LC/MS (m/z= 328).

4-Amino-3-chloro-6-(4-difluoromethyl-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 71): mp 145-147° C.

20

4-Amino-3-chloro-6-(2-fluoro-4-fluoromethyl-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 72): LC/MS (m/z=342).

25 4-Amino-3-chloro-6-(2,4-difluoro-5-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 73): mp 128-130° C.

4-Amino-3-chloro-6-(2-chloro-4-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 74): mp 145-146° C.

- 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 75): LC/MS ($m/z=346$).
- 5 4-Amino-6-(2-bromo-4-chloro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 76): LC/MS ($m/z=405$).
- 4-Amino-6-(4-bromo-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 77): LC/MS ($m/z=407$).
- 10 4-Amino-3-chloro-6-(3-difluoromethyl-2,4,6-trifluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 78): LC/MS ($m/z=366$).
- 4-Amino-3-chloro-6-(2-chloro-4-difluoromethyl-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 79): mp 134-136° C.
- 15 4-Amino-3-chloro-6-(2,4-difluoro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 80): mp 158-159° C.
- 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-cyclopropyl-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 81): mp 135-136.5° C.
- 20 4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 82): LC/MS ($m/z=410$).

56. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methanesulfinylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 83) and 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 84).

5 To a solution of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methylthiophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.800 g, 2 mmol) in methylene chloride (20 mL) was slowly added peracetic acid (32 percent in acetic acid, 0.004 mol). The reaction mixture was quenched with sodium bisulfite (10 percent in water, 20 mL) and extracted with methylene chloride (20 mL). The
10 organic phase was dried (sodium sulfate) and concentrated. The solid residue was purified by chromatography (15 percent-50 percent ethyl acetate in hexanes). The first fraction was 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.250 g, 0.7 mmole): mp 108-110° C. The second fraction was 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-
15 2-fluoro-3-methanesulfinylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.100 g, 0.03 mmole): mp 122-124° C.

57. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-fluoromethylthiophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Compound 85).

To a solution of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methylthiophenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (1.50 g, 4.1 mmol) in
20 acetonitrile (40 mL) was added 1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane-bis(tetrafluoroborate) (F-TEDA; SELECTFLUOR™ fluorinating agent; 1.48 g, 8.2 mmol) and the solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. A saturated solution of sodium
25 bicarbonate (25 mL) was added the solution extracted with methylene chloride (2 x 50 mL). The combined extracts were dried (sodium sulfate) and concentrated and the residue purified by chromatography (20 percent-50 percent ethyl acetate

94

in hexanes) to give 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-fluoromethyl-thiophenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.09 g, 0.2 mmol): mp 104-105° C.

58. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid, ethyl ester (Compound 86).

To a solution of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (200 mg, 0.9 mmol) in ethanol (5 mL) was added a catalytic amount of titanium tetrakisopropoxide and the solution heated under reflux for 2 hours. The solution was cooled and partitioned between ethyl acetate (10 mL) and water (10 mL) and the organic phase was dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was passed over a plug of silica gel (1:1 ethyl acetate: hexanes) to give 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, ethyl ester (150 mg, 0.6 mmol): mp 74-75° C.

The following compounds were prepared according to the procedure in Example 58.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, 2-butoxy-ethyl ester (Compound 87): LC/MS ($m/z=430$).

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, butyl ester (Compound 88): LC/MS ($m/z=404$).

4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, butyl ester (Compound 89): LC/MS ESI ($m/z=402$).

4-Amino-3-chloro-6-(4-bromo-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, butyl ester (Compound 90): LC/MS ESI ($m/z=430$).

95

4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoroethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, butyl ester (Compound 91): LC/MS ESI ($m/z=402$).

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, 2-butoxy-ethyl ester (Compound 92): mp 72-74° C.

59. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-cyano-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid.

A slurry of 4-acetylamino-3-chloro-6-(4-cyano-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine (0.13 g, 0.33 mmol) in methanol (5 mL) was treated with 1N sodium hydroxide (1.7 mL) and stirred at ambient temperature for 1 hour. The solution was diluted with water (15 mL) and acidified with 1N hydrochloric acid (1.7 mL) and the solid collected (0.095 g). Analysis by ¹H NMR showed the 4-amino-3-chloro-6-(4-cyano-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid and an impurity. This material was used without further purification.

The following compounds were prepared according to the procedure of example 59.

4-Amino-3-chloro-6-(2,6-difluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 93): mp 167-168° C.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-dimethylaminophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 94): mp 171-172° C.

60. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-cyano-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 95).

A slurry of 4-amino-3-chloro-6-(4-cyano-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid in tetrahydrofuran (10 mL) and

96

methanol (3 mL) was treated with trimethylsilyldiazomethane (0.64 g, 0.28 mL of a 2M solution in hexanes) at ambient temperature. After 1 hour the reaction mixture was quenched with acetic acid (2 mL) and water (10 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL) and the combined extracts dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was purified by chromatography (30-100 percent ethyl acetate in hexanes) to give 4-amino-3-chloro-6-(4-cyano-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (0.083 g, 0.24 mmol): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.98 (bs, 2H), 4.08 (d, 3h), 3.98 (s, 3H).

10 61. Preparation of 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroethoxy)phenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 96).

A solution of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroethoxy)phenyl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.300 g, 0.0008 mol) in methanol (5 mL) and sodium hydroxide (1N, 2 mL) was heated to reflux 1 hour and then acidified to pH 3 (concentrated hydrochloric acid) and allowed to cool. The resulting solid was collected and dried to give 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroethoxy)phenyl)pyridine-2-carboxylic acid (0.270 g, 0.0007 mol): mp 183-184° C dec.

20 The following compounds were prepared according to the procedure of Example 61.

4-Amino-3-chloro-(2,4-difluoro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 97): mp 189-190° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 98): mp 170-172° C dec.

97

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 99): mp 179-181° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 100): mp 174-175° C dec.

- 5 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 101): ¹NMR (DMSO-*d*₆): δ 13.80 (bs, 1H) 7.55 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 102): mp 177-178° C dec.

- 10 4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 103): mp 179-180° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methylthiophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 104): ¹NMR (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).

- 15 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 105): mp 187-188° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 106): mp 182-183° C dec.

- 20 4-Amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 107): mp 177-178° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 108): mp 202-203° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 109): mp 178-179° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 110): mp 187-188° C dec.

- 5 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-5-dimethylamino-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 111): mp 180-181° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-dimethylamino-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 112): mp 185-186° C dec.

- 10 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 113): mp 169-170° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-fluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 114): ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.00 (dt, 1H) 7.50 (dd, 1H), 6.90 (bs, 2H), 5.60 (dd, 1H).

- 15 4-Amino-3-chloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 115): mp 179-180° C.

4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-3-(diethylamino)-2-fluorophenyl]pyridine-2-carboxylic acid (Compound 116): mp 174-175° C

4-Amino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(dimethylamino)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid (Compound 117): mp 177-178° C.

- 20 4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(methylamino)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid (Compound 118): mp 185-186° C.

4-Amino-3-chloro-6-(2-fluoro-3-methoxy-4-methylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 119): mp 178-179° C.

- 4-Amino-6-(4-bromo-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid (Compound 120): mp 176-177° C.
- 4-Amino-6-(4-bromo-2-chloro-3-methoxyphenyl)-3-chloropyridine-2-carboxylic acid (Compound 121): mp 192-193° C.
- 5 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid (Compound 122): mp 180-181° C.
- 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylic acid (Compound 123): mp 178-179° C.
- 10 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-butoxy-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 124): mp 157-158° C dec.
- 4-Amino-6-[2,4 dichloro-3-(1-fluoroethyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid (Compound 125): mp 169-170° C dec.
- 4-Amino-3-chloro-6-(2,4-dichloro-3-difluoromethylphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 126): mp 182-183° C dec.
- 15 4-Amino-3-chloro-6-[2,4-dichloro-3-(1-fluoro-1-methylethylphenyl)pyridine-3-carboxylic acid (Compound 127): mp >250 °C .
- 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-ethyl-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 128): mp 192-193° C dec.
- 20 4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroethyl)-phenyl]pyridine-2-carboxylic acid (Compound 129): mp 175-176° C dec.
- 4-Amino-3-chloro-6-[4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropyl)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid, methyl ester (Compound 130): mp 165-167° C dec.

100

4-Amino-3-chloro-6-(2,3,4-trifluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 131): mp. 178-179° C dec.

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 132): mp. 159° C dec.

- 5 4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 133): LC/MS (m/z=293).

4-Amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-difluoromethoxy-2-fluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (Compound 134): mp 179° C dec.

62. Preparation of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid, triethyl amine salt (Compound 135).
10

To solution of 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid (1.0 g, 3.1 mmol) in methanol (30 mL) was added triethylamine (10 mL) and the solution stirred at ambient temperature for 1 hour and was then concentrated to give 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, triethylamine salt (1.1 g, 2.6 mmol):
15 ¹NMR (DMSO-*d*₆): 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).

The following compound was prepared according to the procedure of Example 62.

- 20 4-Amino-3-chloro-6-(2,4 dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid, triethyl amine salt (Compound 136): ¹NMR (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. Preparation of Herbicidal Compositions

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

101

EMULSIFIABLE CONCENTRATES

Formulation A

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

Formulation B

	<u>WT%</u>
Compound 12	3.5
Sunspray 11N (paraffin oil)	40.0
Polyglycol 26-3	19.0
Oleic acid	1.0
Xylene range aromatic solvent	36.5

Formulation C

	<u>WT%</u>
Compound 14	13.2
Stepon C-65	25.7
Ethomeen T/25	7.7
Ethomeen T/15	18.0
Xylene range aromatic solvent	35.4

Formulation D

	<u>WT%</u>
Compound 18	30.0
Agrimer AI-10LC (emulsifier)	3.0
N-methyl-2-pyrrolidone	67.0

5

Formulation E

	<u>WT%</u>
Compound 41	10.0
Agrimul 70-A (dispersant)	2.0
Amsul DMAP 60 (thickener)	2.0
Emulsogen M (emulsifier)	8.0
Attagel 50 (suspension aid)	2.0
Crop oil	76.0

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

WETTABLE POWDERS

Formulation F

	<u>WT%</u>
Compound 95	26.0
Polyglycol 26-3	2.0
Polyfon H	4.0
Zeosyl 100 (Precipitated hydrated SiO ₂)	17.0
Barden clay + inerts	51.0

5

Formulation G

	<u>WT%</u>
Compound 101	62.4
Polyfon H (sodium salt of lignin sulfonate)	6.0
Sellogen HR (sodium naphthalene sulfonate)	4.0
Zeosyl 100	27.6

Formulation H

	<u>WT%</u>
Compound 109	1.4
Kunigel V1 (carrier)	30.0
Stepanol ME Dry (wetter)	2.0
Tosnanon GR 31A (binder)	2.0
Kaolin NK-300 Clay (filler)	64.6

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

WATER DISPERSIBLE GRANULES

Formulation I

	<u>WT%</u>
Compound 63	26.0
Sellogen HR	4.0
Polyfon H	5.0
Zeosyl 100	17.0
Kaolinite clay	48.0

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

GRANULES

Formulation J

	<u>WT%</u>
Compound 114	5.0
Celetom MP-88	95.0

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

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

Formulation K

	<u>WT%</u>
Compound 117	1.0
Polyfon H	8.0
Nekal BA 77	2.0
Zinc Stearate	2.0
Barden Clay	87.0

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

10 Water Soluble Liquids

Formulation L

	<u>WT%</u>
Compound 136	3.67
Monoethanolamine pH buffer	0.5
Water	95.83

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

15

64. Evaluation of Postemergence Herbicidal Activity

Seeds or nutlets of the desired test plant species were planted in Sun Gro MetroMix® 306 planting mixture, which typically has a pH of 6.0 to 6.8 and an organic matter content of 30 percent, in plastic pots with a surface area of 64 square centimeters. When required to ensure good germination and healthy plants, a fungicide treatment and/or other chemical or physical treatment was applied. The plants were grown for 7-21 days in a greenhouse with an approximate 15 hour photoperiod which was maintained at 23-29° C during the day and 22-28° C during the night. Nutrients and water were added on a regular basis and supplemental lighting was provided with overhead metal halide 1000-Watt lamps as necessary. The plants were employed for testing when they reached the first or second true leaf stage.

A weighed amount, determined by the highest rate to be tested, of each test compound was placed in a 25 mL glass vial and was dissolved in 4 mL of a 97:3 v/v (volume/volume) mixture of acetone and dimethyl sulfoxide (DMSO) to obtain concentrated stock solutions. If the test compound did not dissolve readily, the mixture was warmed and/or sonicated. The concentrated stock solutions obtained were diluted with 20 mL of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Atplus 411F crop oil concentrate, and Triton® X-155 surfactant in a 48.5:39:10:1.5:1.0:0.02 v/v ratio to obtain spray solutions containing the highest application rates. Additional application rates were obtained by serial dilution of 12 mL of the high rate solution into a solution containing 2 mL of 97:3 (v/v) mixture of acetone and dimethyl sulfoxide (DMSO) and 10 mL of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Atplus 411F crop oil concentrate, and Triton X-155 surfactant in a 48.5:39:10:1.5:1.0:0.02 (v/v) ratio to obtain 1/2X, 1/4X, 1/8X and 1/16X rates of the high rate. Compound requirements are based

upon a 12 mL application volume at a rate of 187 L/ha. Formulated compounds were applied to the plant material with an overhead Mandel track sprayer equipped with a 8002E nozzles calibrated to deliver 187 L/ha over an application area of 0.503 square meters at a spray height of 18 inches (43 cm) above the average plant canopy height. Control plants were sprayed in the same manner with the solvent blank.

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

By applying the well-accepted probit analysis as described by J. Berkson in *Journal of the American Statistical Society*, 48, 565 (1953) and by D. Finney in *"Probit Analysis"* Cambridge University Press (1952), the above data can be used to calculate GR₅₀ and GR₈₀ values, which are defined as growth reduction factors that correspond to the effective dose of herbicide required to kill or control 50 percent or 80 percent, respectively, of a target plant.

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

Table 1. Post-emergent control of weeds.

Compound #	Rate (g ai/ha)	Percent Control		
		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
43	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	101	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
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
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 = velvetleaf (*Abutilon theophrasti*)
AMARE = redroot pigweed (*Amaranthus retroflexus*)
CHEAL = lambsquarter (*Chenopodium album*)

5

65. Evaluation of Preemergence Herbicidal Activity

Seeds of the desired test plant species were planted in a soil matrix prepared by mixing a loam soil (43 percent silt, 19 percent clay, and 38 percent sand, with a pH of 8.1 and an organic matter content of 1.5 percent) and sand in a 70 to 30 ratio. The soil matrix was contained in plastic pots with a surface area of 113 square centimeters. When required to ensure good germination and healthy plants, a fungicide treatment and/or other chemical or physical treatment was applied.

10

A weighed amount, determined by the highest rate to be tested, of each test compound was placed in a 25 mL glass vial and was dissolved in 6 mL of a 97:3 v/v (volume/volume) mixture of acetone and DMSO to obtain concentrated stock solutions. If the test compound did not dissolve readily, the mixture was warmed and/or sonicated. The stock solutions obtained were diluted with 18 mL of a 0.1 percent v/v aqueous solution of Tween® 20 surfactant to obtain spray solutions containing the highest application rate. Additional

15

20

application rates were obtained by serial dilution of 12 mL of the high rate solution into a solution containing 3 mL of 97:3 v/v (volume/volume) mixture of acetone and DMSO and 9 mL of the 0.1 percent v/v aqueous solution of Tween[®] 20 surfactant to obtain 1/2X, 1/4X, 1/8X and 1/16X rates of the high rate.

- 5 Compound requirements are based upon a 12 mL application volume at a rate of 187 L/ha. Formulated compounds were applied to the plant material with an overhead Mandel track sprayer equipped with a 8002E nozzles calibrated to deliver 187 L/ha over an application area of 0.503 square meters at a spray height of 18 inches (43 cm) above the soil surface. Control plants were sprayed in the
- 10 same manner with the solvent blank.

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

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

Table 2. Pre-emergent control of weeds.

Compound #	Rate (g ai/ha)	Percent Control		
		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

113

112	140	100	100	100
113	140	0	0	55
115	140	100	100	100
116	140	100	100	75
121	140	100	100	100
122	140	100	100	100
123	140	100	100	100
125	140	100	100	100
131	140	90	100	100

ABUTH = velvetleaf (*Abutilon theophrasti*)
 AMARE = redroot pigweed (*Amaranthus retroflexus*)
 CHEAL = lambsquarter (*Chenopodium album*)

5

66. Evaluation of Herbicidal Activity in Transplanted Paddy Rice

Weed seeds or nutlets of the desired test plant species were planted in puddled soil (mud) prepared by mixing a non-sterilized mineral soil (28 percent silt, 18 percent clay, and 54 percent sand, with a pH of 7.3 to 7.8 and an organic matter content of 1.0 percent) and water at a ratio of 100 kg of soil to 19 L of water. The prepared mud was dispensed in 250 mL aliquots into 480 mL non-perforated plastic pots with a surface area of 91.6 square centimeters leaving a headspace of 3 centimeters in each pot. Rice seeds were planted in Sun Gro MetroMix® 306 planting mixture, which typically has a pH of 6.0 to 6.8 and an organic matter content of 30 percent, in plastic plug trays. Seedlings at the second or third leaf stage of growth were transplanted into 650 mL of mud contained in 960 mL non-perforated plastic pots with a surface area of 91.6 square centimeters 4 days prior to herbicide application. The paddy was created by filling the 3 centimeter headspace of the pots with water. When required to ensure good germination and healthy plants, a fungicide treatment and/or other chemical or physical treatment was applied. The plants were grown for 4-14 days in a greenhouse with an approximate 14 hour photoperiod which was maintained at 29° C during the day and 26° C during the night. Nutrients were added as

114

Osmocote (17:6:10, N:P:K + minor nutrients) at 2 g per pot. Water was added on a regular basis to maintain the paddy flood, and supplemental lighting was provided with overhead metal halide 1000-Watt lamps as necessary. The plants were employed for testing when they reached the second or third true leaf stage.

- 5 A weighed amount, determined by the highest rate to be tested, of each test compound was placed in a 120 mL glass vial and was dissolved in 20 mL of acetone to obtain concentrated stock solutions. If the test compound did not dissolve readily, the mixture was warmed and/or sonicated. The concentrated stock solutions obtained were diluted with 20 mL of an aqueous mixture
- 10 containing 0.01 percent Tween 20 (v/v). Application rates of 1/2X, 1/4X, 1/8X and 1/16X of the high rate were obtained by injecting an appropriate amount of the stock solution into the aqueous layer of the paddy. Control plants were treated in the same manner with the solvent blank.

- 15 The treated plants and control plants were placed in a greenhouse as described above and water was added as needed to maintain a paddy flood. After 3 weeks the condition of the test plants as compared with that of the control plants was determined visually and scored on a scale of 0 to 100 percent where 0 corresponds to no injury and 100 corresponds to complete kill.

- 20 Some of the compounds tested, application rates employed, plant species tested, and results are given in Table 3.

115

Table 3. Herbicidal Activity in Transplant Rice.

Compound #	Rate (g ai/ha)	Percent Control				
		ORYSA	ECHCG	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 = rice (*Oryza sativa* var. Japonica)ECHCG = *Echinochloa crus-galli*SCPJU = *Scirpus juncoides*CYPDI = *Cyperus difformis*MOOVA = *Monochoria vaginalis*

116

67. Evaluation of Postemergence Herbicidal Activity in Cereal Crops

Seeds of the desired test plant species were planted in Sun Gro MetroMix® 306 planting mixture, which typically has a pH of 6.0 to 6.8 and an organic matter content of 30 percent, in plastic pots with a surface area of 103.2 square centimeters. When required to ensure good germination and healthy plants, a fungicide treatment and/or other chemical or physical treatment was applied. The plants were grown for 7-36 days in a greenhouse with an approximate 14 hour photoperiod which was maintained at 18° C during the day and 17° C during the night. Nutrients and water were added on a regular basis and supplemental lighting was provided with overhead metal halide 1000-Watt lamps as necessary. The plants were employed for testing when they reached the second or third true leaf stage.

A weighed amount, determined by the highest rate to be tested, of each test compound was placed in a 25 mL glass vial and was dissolved in 8 mL of a 97:3 v/v mixture of acetone and DMSO to obtain concentrated stock solutions. If the test compound did not dissolve readily, the mixture was warmed and/or sonicated. The concentrated stock solutions obtained were diluted with 16 mL of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Agri-dex crop oil concentrate, and Triton® X-77 surfactant in a 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v ratio to obtain spray solutions containing the highest application rates. Additional application rates were obtained by serial dilution of 12 mL of the high rate solution into a solution containing 4 mL of 97:3 v/v mixture of acetone and DMSO and 8 mL of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Agri-dex crop oil concentrate, and Triton X-77 surfactant in a 48.5:39.0:10.0:1.5:1.0:0.02 v/v ratio to obtain 1/2X, 1/4X, 1/8X and 1/16X rates of the high rate. Compound requirements are based upon a 12 mL application volume at a rate of 187 L/ha. Formulated compounds were applied to the plant material with an overhead Mandel track sprayer

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

- 5 The treated plants and control plants were placed in a greenhouse as described above and watered by sub-irrigation to prevent wash-off of the test compounds. After 20-22 days, the condition of the test plants as compared with that of the control plants was determined visually and scored on a scale of 0 to 100 percent where 0 corresponds to no injury and 100 corresponds to complete
- 10 kill.

Some of the compounds tested, application rates employed, plant species tested, and results are given in Table 4 .

Table 4. Post-emergent Control of Several Key Weeds in Cereal Crops

Compound #	Rate (g ai/ha)	Percent Control					
		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

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	17.5	10	0	85	99	90	75
65	35	15	5	85	95	90	40
70	17.5	0	0	99	100	99	60
71	17.5	0	0	95	95	95	50
73	70	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 = wheat (*Triticum aestivum*)
HORVS = barley (*Hordeum vulgare*)
GALAP = *Galium aparine*

LAMPU = *Lamium purpureum*
PAPRH = *Papaver rhoeas*
VERPE = *Veronica persica*

5 68. Evaluation of Postemergence Herbicidal Safening in Cereal Crops

Seeds of the desired test plant species were planted in Sun Gro MetroMix® 306 planting mixture, which typically has a pH of 6.0 to 6.8 and an organic matter content of 30 percent, in plastic pots with a surface area of 103.2 square centimeters. When required to ensure good germination and healthy plants, a fungicide treatment and/or other chemical or physical treatment was applied. The plants were grown for 7-36 days in a greenhouse with an approximate 14 hour photoperiod which was maintained at 18° C during the day and 17° C during the night. Nutrients and water were added on a regular basis

and supplemental lighting was provided with overhead metal halide 1000-Watt lamps as necessary. The plants were employed for testing when they reached the second or third true leaf stage.

Treatments consisted of compound 42 and cloquintocet-mexyl alone and in combination. Weighed amounts were placed in 25 mL glass vials and dissolved in a volume of 97:3 v/v acetone/DMSO to obtain 9 mg ai/mL stock solutions. If the test compound did not dissolve readily, the mixture was warmed and/or sonicated. The concentrated stock solutions were diluted to 3 mg ai/mL with the addition of 2 volumes of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Agri-dex crop oil concentrate, and Triton® X-77 surfactant in a 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v ratio. A dilution solution was prepared by mixing 1 volume of 97:3 v/v acetone/DMSO and 2 volumes of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Agri-dex crop oil concentrate, and Triton® X-77 surfactant in a 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v ratio. Compound requirements are based upon a 12 mL application volume at a rate of 187 L/ha. Spray solutions of cloquintocet-mexyl and compound 42 mixtures were prepared by adding the stock solutions to the appropriate amount of dilution solution to form 12 mL spray solution with active ingredients at 1:1, 1:2, and 1:4 (herbicide:safener) ratios. Formulated compounds were applied to the plant material with an overhead Mandel track sprayer equipped with a 8002E nozzles calibrated to deliver 187 L/ha over an application area of 0.503 square meters at a spray height of 18 inches (43 cm) above average plant canopy height. Control plants were sprayed in the same manner with the solvent blank.

The treated plants and control plants were placed in a greenhouse as described above and watered by sub-irrigation to prevent wash-off of the test compounds. After 3 weeks the condition of the test plants as compared with that

of the untreated plants was determined visually and scored on a scale of 0 to 100 percent where 0 corresponds to no injury and 100 corresponds to complete kill.

Colby's equation was used to determine the herbicidal effects expected from the mixtures (Colby, S.R. 1967. Calculation of the synergistic and antagonistic response of herbicide combinations. Weeds 15:20-22.) .

The following equation was used to calculate the expected activity of mixtures containing two active ingredients, A and B:

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

A = observed efficacy of active ingredient A at the same concentration as used in the mixture.

B = observed efficacy of active ingredient B at the same concentration as used in the mixture.

Some of the compounds tested, application rates employed, plant species tested, and results are given in Table 5.

Table 5. Safening of herbicidal injury on cereal crops

<u>Application</u>		<u>Percent Control</u>							
<u>Rate (g ai/ha)</u>		<u>TRZAS</u>		<u>HORVW</u>		<u>GALAP</u>		<u>PAPRH</u>	
<u>Compound</u>	<u>Cloquintocet-</u>	<u>Ob</u>	<u>Ex</u>	<u>Ob</u>	<u>Ex</u>	<u>Ob</u>	<u>Ex</u>	<u>Ob</u>	<u>Ex</u>
<u>#42</u>	<u>mexyl</u>								
35	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* (spring wheat)
HORVW = *Hordeum vulgare* (winter barley)
GALAP = *Galium aparine*
PAPRH = *Papaver rhoeas*
Ob = observed values
Ex = expected, calculated values

69. Evaluation of Postemergence Herbicidal Activity of Mixtures in Cereal Crops

5 Seeds of the desired test plant species were planted and reared as described in "Evaluation of Postemergence Herbicidal Safening in Cereal Crops" (section 37).

10 Treatments consisted of compound (as listed in Tables 6 and 7), fluroxypyr methylheptyl ester (MHE), and clopyralid monoethanolamine (MEA) salt alone and in combination. Weighed amounts were placed in 25 mL glass vials and dissolved in a volume of 97:3 v/v acetone/DMSO to obtain 4.5 mg ai/mL stock solutions. If the experimental compound did not dissolve readily, the mixture was warmed and/or sonicated. The concentrated stock solutions were

122

diluted to 1.5 mg ai/mL with the addition of 2 volumes of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Agri-dex crop oil concentrate, and Triton® X-77 surfactant in a 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v ratio. A dilution solution was prepared by mixing 1 volume of 97:3 v/v acetone/DMSO and 2 volumes of an aqueous mixture containing acetone, water, isopropyl alcohol, DMSO, Agri-dex crop oil concentrate, and Triton® X-77 surfactant in a 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v ratio. Compound requirements are based upon a 12 mL application volume at a rate of 187 L/ha. Spray solutions of fluroxypyr MHE, clopyralid MEA, and experimental compound mixtures were prepared by adding the stock solutions to the appropriate amount of dilution solution to form 12 mL spray solution with active ingredients in two- and three-way combinations. Formulated compounds were applied to the plant material with an overhead Mandel track sprayer equipped with a 8002E nozzles calibrated to deliver 187 L/ha over an application area of 0.503 square meters at a spray height of 18 inches (43 cm) above average plant canopy. Control plants were sprayed in the same manner with the solvent blank.

The treated plants and control plants were placed in a greenhouse as described above and watered by sub-irrigation to prevent wash-off of the test compounds. After 3 weeks the condition of the test plants as compared with that of the control plants was determined visually and scored on a scale of 0 to 100 percent where 0 corresponds to no injury and 100 corresponds to complete kill.

Colby's equation was used to determine the herbicidal effects expected from the mixtures (Colby, S.R. 1967. Calculation of the synergistic and antagonistic response of herbicide combinations. Weeds 15:20-22.).

The following equation was used to calculate the expected activity of mixtures containing two active ingredients, A and B:

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

A = observed efficacy of active ingredient A at the same concentration as used in the mixture.

B = observed efficacy of active ingredient B at the same concentration as used in the mixture.

5 The following equation was used to calculate the expected activity of mixtures containing three active ingredients, A, B, and C:

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

A = observed efficacy of active ingredient A at the same concentration as used in the mixture.

10 B = observed efficacy of active ingredient B at the same concentration as used in the mixture.

C = observed efficacy of active ingredient C at the same concentration as used in the mixture.

15 Some of the compounds tested, application rates employed, plant species tested, and results are given in Table 6 and Table 7.

124

Table 6. Safening and synergistic activity of herbicidal combinations.

Application Rate (g ai/ha)					Percent Control					
					TRZAS		HORVW		MATCH	
Compound #93	Compound #74	Compound #58	Fluroxypyr MHE	Clopyralid 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	0	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* (spring wheat)
HORVW = *Hordeum vulgare* (winter barley)
MATCH = *Matricaria chamomilla*

Ob = observed values
Ex = expected, calculated values

MHE = methyl heptyl ester
MEA = monoethanolamine salt

125

Table 7. Safening and synergistic activity of herbicidal combinations.

Compound	<u>Application</u>		<u>Percent Control</u>					
	<u>Rate (g ai/ha)</u>		<u>TRZAS</u>		<u>HORVW</u>		<u>MATCH</u>	
	<u>Clopyralid</u>	<u>Fluroxypyr</u>	<u>Ob</u>	<u>Ex</u>	<u>Ob</u>	<u>Ex</u>	<u>Ob</u>	<u>Ex</u>
#42	<u>MEA</u>	<u>MHE</u>						
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

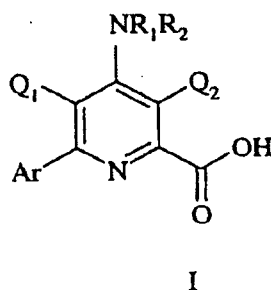
TRZAS = *Triticum aestivum* (spring wheat)
HORVW = *Hordeum vulgare* (winter barley)
MATCH = *Matricaria chamomilla*

Ob = observed values
Ex = expected, calculated values

MHE = methyl heptyl ester
MEA = monoethanolamine salt

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I



5 wherein

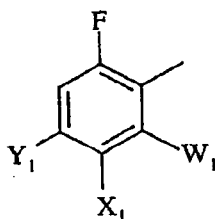
Q_1 represents H or F;

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

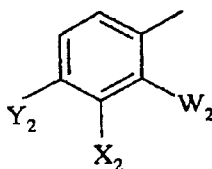
 W_1 represents halogen;

5 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;

10 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)



15 wherein

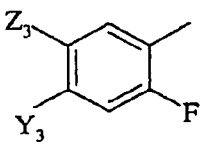
 W_2 represents F or Cl;

X₂ represents F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl;

5 Y₂ represents halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl or -CN, or, when W₂ represents F, X₂ and Y₂ taken together represent -O(CH₂)_nO- wherein n = 1 or 2; and

R₃ and R₄ independently represent H or C₁-C₆ alkyl; and
c)

10



wherein

Y₃ represents halogen, -CN or -CF₃;

Z₃ represents F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl; and

15

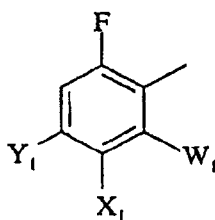
R₃ and R₄ independently represent H, or C₁-C₆ alkyl;

and agriculturally acceptable derivatives of the carboxylic acid group.

20

- 2. A compound of Claim 1 in which R₁ and R₂ represent H.
- 3. A compound of Claim 1 in which Q₁ represents H.

4. A compound of Claim 1 in which Q_2 represents Cl.
5. A compound of Claim 1 in which Q_1 represents H and Q_2 represents Cl.
6. A compound of Claim 1 in which Ar represents



5

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;

10

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

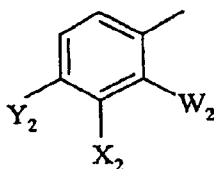
- 15 R_3 and R_4 independently represent H or C_1 - C_4 alkyl.

7. A compound of Claim 6 in which W_1 represents Cl or F.

8. A compound of Claim 6 in which X_1 represents C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 haloalkyl or - NR_3R_4 .

9. A compound of Claim 6 in which Y_1 represents Cl, Br or $-CF_3$.

10. A compound of Claim 1 in which Ar represents



5 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

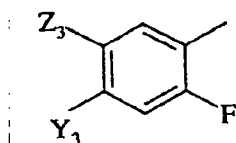
R_3 and R_4 independently represent H or C_1 - C_6 alkyl.

15 11. A compound of Claim 10 in which X_2 represents C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 haloalkyl or $-NR_3R_4$.

12. A compound of Claim 10 in which Y_2 represents Cl, Br or $-CF_3$.

13. A compound of Claim 1 in which Ar represents

131



wherein

Y₃ represents halogen, -CN or -CF₃;

Z₃ represents F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl; and

R₃ and R₄ independently represent H, or C₁-C₆ alkyl.

14. A compound of Claim 13 in which Y₃ represents Cl, Br or -CF₃.

15. A compound of Claim 13 in which Z₃ represents C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ haloalkyl or -NR₃R₄.

16. A herbicidal composition comprising an herbicidally effective amount of a compound of Formula I, according to Claim 1, in admixture with an agriculturally acceptable adjuvant or carrier.

17. A method of controlling undesirable vegetation which comprises contacting the vegetation or the locus thereof with or applying to the soil to prevent the emergence of vegetation an herbicidally effective amount of a compound of Formula I, according to Claim 1.

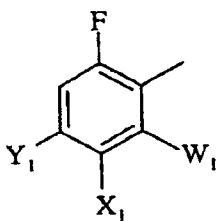
18. A compound of the formula

ArL

wherein

Ar represents a polysubstituted aryl group selected from the group consisting of

a)



5

wherein

 W_1 represents halogen;

X_1 represents F, Cl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -CN, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl;

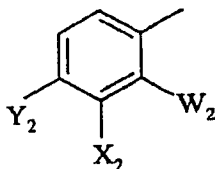
10

Y_1 represents C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen or -CN, or, when X_1 and Y_1 are taken together, represents -O(CH₂)_nO- wherein n = 1 or 2; and

15

 R_3 and R_4 independently represent H or C₁-C₄ alkyl;

b)



wherein

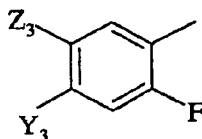
W₂ represents F or Cl;

5 X₂ represents F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl;

10 Y₂ represents halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl or -CN, or, when W₂ represents F, X₂ and Y₂ taken together represent -O(CH₂)_nO- wherein n = 1 or 2; and

R₃ and R₄ independently represent H or C₁-C₆ alkyl; and

c)



15 wherein

Y₃ represents halogen, -CN or -CF₃;

Z₃ represents F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄

134

haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl; and

R₃ and R₄ independently represent H, or C₁-C₆ alkyl; and

L represents a leaving group selected from the group consisting of Cl, Br, I and
5 trifluoromethanesulfonate.

19. A compound according to Claim 18 selected from the group consisting of:

- 3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenol;
- 3-Bromo-2-fluoro-6-trifluoromethylphenol;
- 10 3-Bromo-2-chloro-6-fluorophenol;
- 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzene;
- 1-Bromo-4-chloro-3-ethoxy-2-fluorobenzene;
- 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-isopropoxybenzene;
- 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(2-methoxyethoxy) benzene;
- 15 1-Bromo-2-fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylbenzene;
- 1-Bromo-2,4-dichloro-3-ethoxybenzene;
- 1-Bromo-3-butoxy-4-chloro-2-fluorobenzene;
- 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethoxybenzene;
- 1-Bromo-2-chloro-4-fluoro-3-methoxybenzene;
- 20 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethoxybenzene;
- 1-Bromo-4-chloro-3-(2, 2-difluoroethoxy)-2-fluorobenzene;
- 1-Bromo-2, 4-dichloro-3-(2, 2-difluoroethoxy)benzene;

- 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(methylthio)benzene;
1-Bromo-2,4-dichloro-3-(methylthio)benzene;
1-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-1-ethanol;
3-Bromo-2, 4-dichlorobenzaldehyde;
5 1-(3-Bromo-2, 6-dichlorophenyl)-1-ethanol;
1-Bromo-4-chloro-3-ethyl-2-fluoro-benzene;
1-(3-Bromo-6-chloro-2-fluoro-phenyl)-2, 2, 2-trifluoroethanone;
1-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-1-propanol;
2-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-2-propanol;
10 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-difluoromethylbenzene;
1-Bromo-2, 4-dichloro-3-difluoromethylbenzene;
1-Difluoromethyl-3-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzene;
N-Pivaloyl-2-bromo-4-chloro-3-methoxyaniline;
2-Bromo-4-chloro-1-iodo-3-methoxybenzene;
15 4-Chloro-2, 6-difluoro-5-methyl-1-iodobenzene;
2-Chloro-4-difluoromethyl-3-methoxy-1-iodobenzene;
1-Chloro-2-difluoromethyl-3, 5-difluoro-4-iodobenzene;
1-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-2, 2, 2-trifluoroethanol;
3-Fluoro-4-iodo-2-methoxyphenyl methanol;
20 1-Bromo-4-chloro-3-fluoromethyl-2-fluorobenzene;
1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-methylethyl)benzene;
1-Bromo-2, 4-dichloro-3-(1-fluoroethyl)benzene;

- 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoroethyl)benzene;
1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(1, 2, 2, 2-tetrafluoroethyl)benzene;
1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-(1-fluoropropyl)benzene;
2-Fluoro-4-fluoromethyl-1-iodo-3-methoxybenzene;
- 5 1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methoxymethylbenzene;
1-Bromo-4-chloro-2-fluoro-3-methylbenzene;
3-Bromo-6-chloro-2-fluorobenzonitrile;
3-Bromo-2-fluoro-6-chlorobenzamide;
3-Bromo-6-chloro-2-fluoroaniline;
- 10 3-Bromo-2, 6-dichloroaniline;
N-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-*N*, *N*-dimethylamine;
N-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-*N*, *N*-diethylamine;
N-(3-Bromo-2, 6-dichlorophenyl)-*N*, *N*-dimethylamine;
N-(3-Bromo-6-chloro-2-fluorophenyl)-*N*-methylamine;
- 15 1, 3-Difluoro-2-iodo-4-methoxy-5-methylbenzene;
3, 5-Difluoro-4-iodo-2-methoxybenzonitrile;
N-(6-Chloro-2, 4-difluoro-3-iodophenyl)-*N,N*-dimethylamine;
1, 3-Dichloro-5-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzene;
1, 3-Difluoro-2-iodo-4-methoxy-5-methylbenzene;
- 20 2, 3-Difluoro-4-iodobenzonitrile;
3-Chloro-1-difluoromethyl-5-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzene;
2-Ethoxy-1, 3-difluoro-4-iodobenzene;

- 1, 3-Difluoro-2-iodo-4-methoxy-5-methylbenzene;
3, 5 Difluoro-4-iodo-2-methoxybenzonitrile;
1-Chloro-3, 5-difluoro-4-iodo-2-methoxybenzene;
1-Chloro-2-ethoxy-3, 5-difluoro-4-iodobenzene;
5 3-Fluoro-4-iodo-2-methoxybenzonitrile;
3-Fluoro-4-iodo-2-methoxybenzaldehyde;
3-Chloro-4-iodo-2-methoxyaniline;
1-Bromo-3-chloro-4-iodo-2-methoxybenzene;
(6-Chloro-2, 4-difluoro-3-iodophenyl) dimethyl amine;
10 2, 4, 6-Trifluoro-3-iodobenzonitrile;
1-Bromo-3, 5-difluoro-4-iodo-2-methoxybenzene;
1, 3-Dichloro-5-fluoro-4-iodo-2-methoxybenzene;
6-Chloro-2, 4-difluoro-3-iodobenzaldehyde;
1-Bromo-2, 4-difluoro-5-methoxybenzene; and
15 2-Chloro-4, 6-difluoro-1-iodo-3-methoxybenzene.

20. A compound of the formula

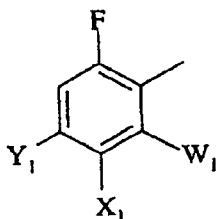
ArMetal

wherein

Ar represents a polysubstituted aryl group selected from the group consisting of

20

a)



wherein

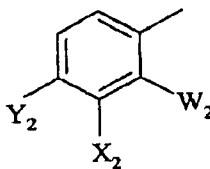
 W_1 represents halogen;

5 X_1 represents F, Cl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -CN, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl;

10 Y_1 represents C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen or -CN, or, when X_1 and Y_1 are taken together, represents -O(CH₂)_nO- wherein n = 1 or 2; and

 R_3 and R_4 independently represent H or C₁-C₄ alkyl;

b)



15

wherein

 W_2 represents F or Cl;

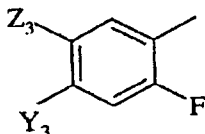
139

X_2 represents F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl;

- 5 Y_2 represents halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl or -CN, or, when W₂ represents F, X_2 and Y_2 taken together represent -O(CH₂)_nO- wherein n = 1 or 2; and

R_3 and R_4 independently represent H or C₁-C₆ alkyl; and

c)



10

wherein

Y_3 represents halogen, -CN or -CF₃;

- 15 Z_3 represents F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy-substituted C₁-C₄ alkoxy, -NR₃R₄ or fluorinated acetyl or propionyl; and

R_3 and R_4 independently represent H, or C₁-C₆ alkyl; and

- 20 Metal represents Mg-halide, Zn-halide, tri-(C₁-C₄ alkyl)tin, lithium, copper, or B(OR₈)(OR₉), where R₈ and R₉ are independent of one another, hydrogen, C₁-C₄ alkyl, or when taken together form an ethylene or propylene group.

21. A compound according to Claim 20 selected from the group consisting of:

- 2-(4-Chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(4-Chloro-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(4-Chloro-2-fluoro-3-ethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(4-Chloro-2-fluoro-3-(methylthio)phenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
5 2-(4-Chloro-2-fluoro-3-methoxymethylphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(4-Chloro-2-fluoro-3-isopropoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(4-Chloro-2-fluoro-3-difluoromethylphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(4-Chloro-2-fluoro-3-fluoromethylphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
4-[1,3,2]-Dioxaborinan-2-yl-3-fluoro-2-methoxybenzonitrile;
10 2-(4-Chloro-2-fluoro-3-methoxyethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(2,4-Dichloro-3-ethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-[4-Chloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(4-Chloro-2-fluoro-5-ethoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
2-(2,4-Dichloro-3-(methylthio)phenyl)-[1,3,2]dioxaborinane;
15 2-Fluoro-3,4-methylenedioxyphenylboronic acid;
2-Fluoro-3-methoxy-4-methylphenylboronic acid;
4-Bromo-2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid;
2-(2-Fluoro-3,4-methylenedioxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane;
4-Chloro-3-(diethylamino)-2-fluorophenylboronic acid;
20 2,4-Dichloro-3-dimethylaminophenylboronic acid;
2-Chloro-4-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid;
[3-Chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2)dioxaborolan-2-yl]-phenyl
methyl;

141

(2-Fluoro-3-methoxy-4-trifluoromethylphenyl) trimethyl stannane;
(3-Butoxy-4-chloro-2-fluorophenyl) trimethyl stannane; and
4-Chloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-methylethyl) trimethyl stannane.

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

La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitudes
5 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
10 sustituido)-4-aminopicolinatos novedosos y sus derivados y al
uso de estos compuestos como herbicidas.

Antecedentes de la Invención

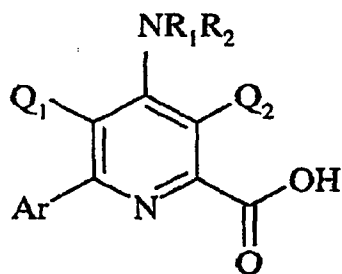
En la técnica se han descrito una cantidad de ácidos
picolínicos y sus propiedades pesticidas. La Patente
15 Norteamericana No. 6,784,137 B2 describe un género de ácidos
6-aril-4-aminopicolínicos y sus derivados y su uso como
herbicidas. Ahora se ha descubierto que ciertas sub-clases
particulares del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

20 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 plagas
contra plantas arboladas, pastos y juncias, así como hojas
anchas y con una excelente selectividad de cosechas. El
25 compuesto posee además excelentes perfiles toxicológicos

ambientales.

La presente invención incluye compuestos de la fórmula I:

5



I

en donde

10

Q_1 representa H o F;

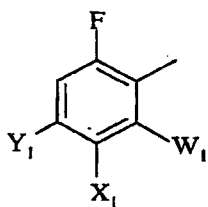
Q_2 representa un halógeno siempre y cuando o Q_1 sea H entonces Q_2 es Cl o Br;

R_1 y R_2 representan independientemente H, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 alquenilo, C_3 - C_5 alquinilo, hidroxilo, C_1 - C_6 alcoxi, amino, C_1 - C_6 acilo, C_1 - C_6 carboalcoxi, C_1 - C_6 alquilcarbamil, C_1 - C_6 alquilsulfonilo, C_1 - C_6 trialquilsililo o 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

20

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

a)



25

en donde

W_1 representa halógeno;

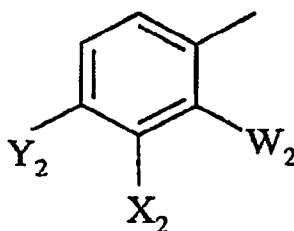
X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi sustituido con C_1-C_4 alcoxi, -CN, -NR₃R₄ o acetilo o propionilo fluorinado;

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(CH₂)_nO- en donde $n = 1$ ó 2 ; y

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

b)

15



en donde

W_2 representa F o Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, -NO₂, 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, -NR₃R₄ o acetilo o propionilo fluorinado;

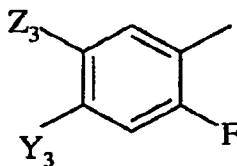
Y_2 representa halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo o -CN, o, cuando W_2 representa F, X_2 y Y_2 tomados en conjunto

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)

5



en donde

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

10

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

15

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

y derivados agrícolamente aceptables del grupo de ácido carboxílico.

20

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_3R_4 , 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.

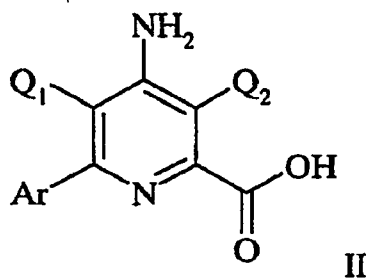
25

La presente invención incluye composiciones herbicidas

que comprende una cantidad de herbicida 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 5 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 10 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:

15

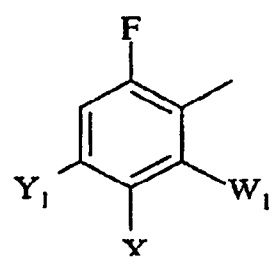


20 en donde

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 25 del grupo que consiste en a)



5

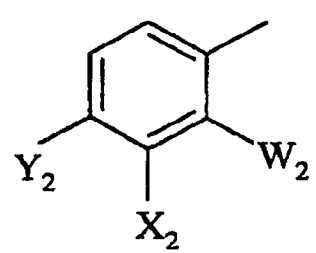
en donde

W₁ representa halógeno;

X₁ representa F, Cl, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, C₁-C₄ alquilo sustituido con C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcoxi sustituido con C₁-C₄ alcoxi, -CN, acetilo o propionilo fluorinado, o -NR₃R₄;

Y⁻¹ representa C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, halógeno o -CN o, cuando X₁ y Y₁ son tomadas en conjunto, representa N - O(CH₂)_nO- en donde n = 1 ó 2; y

R₃ y R₄ representan independientemente H, o C₁-C₄ alquilo; b)



20

en donde

W₂ representa F o Cl;

X₂ representa, F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄

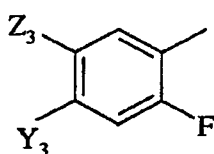
25

alquilsulfonilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, C₁-C₄ alquilo sustituido con C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcoxi sustituido con C₁-C₄ alcoxi, acetilo o propionilo fluorinado, o -NR₃R₄;

Y₂ representa halógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo o
5 -CN, o cuando W₂ representa F, X₂ y Y₂ tomadas en conjunto representan -O(CH₂)_nO- en donde n = 1 ó 2; y

R₃ y R₄ representan independientemente H, o C₁-C₆ alquilo; y c)

10



en donde

Y₃ representa halógeno, -CN o -CF₃;

Z₃ representa F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi,
15 C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, C₁-C₄ alquilo sustituido con C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcoxi con sustituido C₁-C₄ alcoxi, acetilo o propionilo fluorinado, o -NR₃R₄; y

R₃ y R₄ representan independientemente H, o C₁-C₆
20 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
25 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
5 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_3R_4 , y en donde Z representa C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 tioalcoxi, C_1-C_4 haloalquilo o NR_3R_4 .

El grupo amino en la posición-4 del anillo de piridina
10 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, hidroxilo, 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
15 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
20 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
25 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 alcali o de tierra alcalina y los derivados de amonia y aminos. Los cationes preferidos incluyen cationes de sodio, potasio, 5 magnesio, y aminio de la fórmula:



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 10 grupos hidroxilo, 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 15 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-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxi-etil-amina, morfolina, 20 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.

25 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
5 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
10 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}
15 alquenilo o C_3 - C_{12} alquinilo mono o di-sustituidas, tales como pero sin limitarse a dimetilamina, dietanolamina, 2-metiltiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxiethylamina, ciclododecilamina, bencilamina o aminas cíclicas aromáticas con o sin heteroátomos adicionales tales como pero sin
20 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.

25 Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como

términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo", tal como se 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.

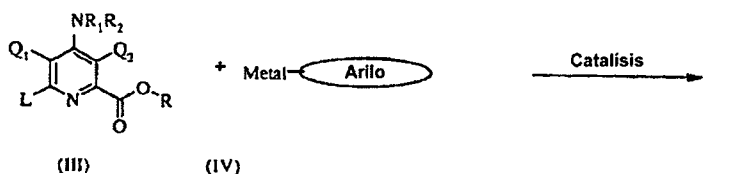
El término "arilo", así como términos derivados tales como "ariloxi", se refiere a fenilo.

A menos que se limite 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-sustituidas-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

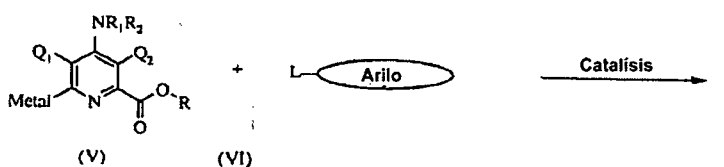
de un catalizador de metal de transición



- 5 En este caso, "L" puede ser cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato, "Metal" puede ser Mg-haluro, Zn-haluro, tri-(C₁-C₄ alquilo)estaño, litio, cobre, o B(OR₈)(OR₉)), en donde R₈ y R₉ son, independientemente uno del otro, hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, o cuando se toman en conjunto forman
- 10 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(trifenilfosfina)paladio(II)dicloruro o un catalizador de níquel, tal como níquel(II)acetilacetato, bis(trifenilfosfina)níquel(II)
- 15 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

20 catalizador de metal de transición.



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

trifluorometanosulfonato y "Metal" puede ser Mg-haluro, Zn-haluro, tri-(C₁-C₄ alquilo)estaño, litio, cobre, o B(OR₈)(OR₉), en donde R₈ y R₉, son, independientemente uno del otro, hidrógeno, C₁-C₄ 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(trifenilfosfina)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);

5 (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):

10 (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).

15 Reacciones con compuestos de órgano estaño (metal = Sn(C₁-C₄(alquilo)₃):

(15) T.R. Bailey y asociados, Tetrahedron Letters, 27, 4407 (1986);

(16) Y. Yamamoto y asociados, Synthesis, 564 (1986); ver
20 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.

25 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
5 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
10 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,
15 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.

20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 específica, 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
15 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"
20 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
25 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

5 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, ciprozole, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid,

10 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,

15 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,

20 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

25 como bilanafos; *herbicidas de ácido benzoico* tales como

cloramben, dicamba, 2,3,6-TB A y tricamba; *herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoico* tales como bispiribac y piriminobac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico* tales como piritiobac; *herbicidas de ácido ftálico* tales como clortal; *herbicidas de*
5 *ácido picolínico* tales como aminopirialid, clopiralid y picloram; *herbicidas de ácido quinolinecarboxílico* tales como quinclorac y quinmerac; *herbicidas de arsénico* tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenita de potasio y arsenita de sodio; *herbicidas de*
10 *benzoilciclohexanediona* tales como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; *herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranilo* tales como benfuresato y etofumesatoato; *herbicidas de carbamato* tales como asulam, carboxazole clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb;
15 *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, butroxi-
20 dim, cletodim, cloproxi-
dim, cicloxi-
dim, profoxi-
dim, setoxi-
dim, tepraloxi-
dim y tralcoxi-
dim; *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,
25 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*
5 *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*
10 *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
15 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
20 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
25 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 ariloxifenoxipropiónicas* 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 aminopirialid, 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, 5 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, 10 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, 15 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, 20 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, 25 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*
5 *pirimidinilsulfonilurea* tales como amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, ortosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron,
10 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
15 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,
20 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,
25 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, 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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

5 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
10 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,
15 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,
20 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 frijol soya, piedra pómez, harina de madera, harina de cubierta de nuez, lignina y similares.

25 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-alquilenos, tales como nonilfenol- C_{18} etoxilato; productos de adición de óxido de alcohol-alquilenos, 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 polietilenglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de mono y dialquil fosfato.

25 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
5 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
10 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.

15 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
20 (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.
25 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 extrajo 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): ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.05 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H).

10 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: ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.20 (m, 2H), 5.85 (bs, 1H).

15 3-Bromo-2-cloro-6-fluorofenol: LC/MS (m/z=225).

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

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 extrajo con éter etílico (2 x 150 mL). Los extractos combinados se secaron y concentraron. El aceite oscuro 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): ^1H RMN (CDCl_3):

25

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: ^1H RMN (CDCl_3):

5 δ 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.50 (t, 3H).

1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-isopropoxibenceno: ^1H 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: ^1H
10 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: ^1H
RMN (CDCl_3): δ 7.39 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.18 (tt, 1H), 4.24 (td, 2H).

15 1-Bromo-2,4-dicloro-3-etoxibenceno: ^1H 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: ^1H 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 ($m/z=178$).

20 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
($m/z=180$).

25 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).

5 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
10 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
15 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): ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.20
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
25 (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 extrajo 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 extrajo 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): ^1H 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.

- 5 1-Bromo-2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetoxi)benceno: ^1H 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 extrajo 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): ^1H 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.

- 25 1-Bromo-2,4-dicloro-3-(metiltio)benceno: ^1H 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 extrajo 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: ^1H 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: ^1H 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-étil-2-fluorobenceno:

GC/PCI

(m/z=236).

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanova:

GC/PCI (m/z=304).

5 1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-1-propanol): ^1H 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): ^1H RMN
(CDCl_3): δ 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 1.80 (m,
10 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
15 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
20 (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).

25 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 extrajo 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): ^1H 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. Preparación de 2-cloro-4-difluorometil-3-metoxianilina.

Una solución de 2-cloro-4-difluorometil-3-metoxi-1-nitro-

benceno 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. Preparación de N-pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina.

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
5 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
10 (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
15 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).

20 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
25 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 cromo (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 extrajo 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): ^1H 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 extrajo con cloruro de metileno (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El aceite residual color oscuro 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): ^1H 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:
15 ^1H 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
20 ($m/z=255$).

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
($m/z=267$).

25 2-Fluoro-4-fluorometil-1-yodo-3-metoxibenceno: LC/MS

(m/z=284).

17. Preparación de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoximetilbenceno.

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): ¹H RMN (CDCl₃): 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.

20 1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metilbenceno: ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.30 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H).

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

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 extrajo 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): ^1H 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.

25 2-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^1H

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: ^1H

RMN (CDCl_3): δ 7.30 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.20 (m, 7H), 2.05
5 (t, 3H), 1.50 (t, 3H).

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

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.50 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.20 (t, 4H),
2.50 (s, 3H), 2.05 (t, 2H).

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

10 dioxaborinano: ^1H 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: ^1H 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).

15 2-(4-Cloro-2-fluoro-3-difluorometilfenil)-[1,3,2]-

dioxaborinano: ^1H 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: ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.70 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H),
20 5.8 (d, 2H), 4.20 (t, 4H), 2.05 (t, 2H).

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

^1H 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]-

25 dioxaborinano: ^1H 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: ^1H 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).

5 2-[4-Cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxifenil)-[1,3,2]-
dioxaborinano: ^1H 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: ^1H
RMN (CDCl_3): δ 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.20 (t, 4H), 4.15 (t,
10 2H), 2.10 (t, 2H), 1.45 (t, 3H).

2-(2,4-Dicloro-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^1H
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: ^1H
15 RMN (CDCl_3): δ 7.85 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 2.10
(m, 2H).

19. Preparación de 1-fluoro-2,3-metilenodioxibenceno.

Se colocó Alliquat 336 (cloruro de metiltrioctilamonio, 0.63
g, 1.6 mmol), dibromometano (40.7 g, 234.2 mmol) y agua (31
20 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
25 agregó en forma de gotas con buena agitación durante 2 horas,

y la mezcla oscura 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 extrajo 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 oscuro: ^1H 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 extrajo 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
5 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: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.05 (bs, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.08 (s, 2H).

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

ácido 2-Fluoro-3-metoxi-4-metilfenilborónico: ^1H 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).

15 ácido 4-Bromo-2-fluoro-3-metoxifenilborónico: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO } d_6 + \text{D}_2\text{O}$): 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.

20 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-
25 metilenodioxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (1.6 g, 7.1 mmol): ^1H

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
5 (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): ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.75 (m, 1H), 7.25 (m, 1H).

10 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
15 (11.0 g, 47 mmol) al ácido con agitación, manteniendo la temperatura arriba de 50°C. La solución oscura 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 cuidadosamente con hidróxido de amonio
20 concentrado. La mezcla se extrajo 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
25 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 NaHCO₃ saturado y las capas se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄. 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, d₆-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, ^1H 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.

10 26. Preparación de N-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilamina.

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: ^1H 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: ^1H 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: ^1H 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. ^1H 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.

10 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 oscura se trató
15 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
20 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 extrajo con éter. Las capas de éter combinadas se lavaron con agua y se secaron (MgSO_4). La filtración,
25 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: ^1H 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).

5 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
10 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
15 se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos) para producir 1,3-difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno: ^1H 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
20 el procedimiento del ejemplo 28.

3,5-Difluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo: pf $106-110^\circ\text{C}$.

N-(6-Cloro-2,4-difluoro-3-yodofenil)-*N,N*-dimetilamina: ^1H 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
25 ($m/z=320$).

1,3-Difluoro-2-yodo-4-metoxi-5-metilbenceno: ^1H 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:
5 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: ^1H 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.

10 (6-Cloro-2,4-difluoro-3-yodofenil)dimetilamina: ^1H 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
($m/z=349$).

15 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
20 (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
25 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 extrajo 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 extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Los
5 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.

10 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
15 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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada. La capa orgánica se separó y se secó (Na_2SO_4). La filtración, concentración y purificación mediante cromatografía de gel de sílice instantáneo
20 (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
25 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 extrajo 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 oscura se trató con NaNO₂ (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 oscura se diluyó con acetato de etilo y agua, posteriormente

DVN.
OK

Organización
Digitalización CSA Ltda

Patente de

Invencción.

08-70230

2/2

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: ^1H 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 $70-75^\circ\text{C}$.

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 extrajo 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
5 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
10 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
15 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
20 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 ($m/z=223$).

25 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 Na₂SO₄.

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: ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$), 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: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): 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. Preparación de metilamina de [3-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dioxoborolan-2-il)-fenilo]

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) · CH₂Cl₂ (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 extrajo con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). 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}dioxaborolan-2-il)-fenilo (0.85 g): sólido color verde claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (m, 2H), 3.96 (bs, 1H), 3.06 (d, 3H), 1.35 (s, 12H).

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

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
5 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): ^1H RMN
10 (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).

15 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):
20 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):
25

^1H 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): ^1H 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): ^1H RMN

(CDCl₃): 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 5 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 10 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.

15 43. Preparación de éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (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), 20 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, 25 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.

- 5 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.

- 10 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): ¹RMN (CDCl₃): 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): ¹RMN (CDCl₃): 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: ¹H RMN (CDCl₃): 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-difluoroetoxy)fenil]piridin-2-carboxílico: ^1H 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 extrajo 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-
5 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
10 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,
15 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
20 instantánea (hexanos) para proporcionar (2-fluoro-3-metoxi-4-trifluorometilfenil)trimetil estanano (3.93 g, 11.0 mmol) en la forma de un aceite: ^1H 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.

25 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
5 (utilizado sin purificación).

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

En un frasco de 3 cuellos de 100 mL enjugado con
10 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
15 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
20 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
25 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: ^1H 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.

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

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 extrajo 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: ^1H 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 extrajo 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,

^1H 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).

5 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
10 agregó agua (25 mL) y el precipitado se recolectó. La recrystalización 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.

15 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
20 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
25 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
5 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.

10 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-
15 115°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
20

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
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
5 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.

10 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-
15 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-
20 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).

25 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-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (utilizado sin purificación).

5 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).

10 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).

20 Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-cloro-4-difluorometil-3-metoxifenil)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).

25 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 de 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 extrajo 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.

- 5 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): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 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-(metoxycarbonil) fenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 39): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 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.

20 Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dimetilamino)-2,6-difluoro-fenil]piridin-2-carboxílico: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 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-

25

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):
5 pf 144-144.5°C.

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

10 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
15 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
20 141-142°C.

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 43): ¹RMN (CDCl₃): δ 7.60 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.95 (bs,
25 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):
5 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-
10 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): ¹RMN (CDCl₃): 7.30 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (s, 1H).

Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-
15 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-difluorofenil]piridin-2-carboxílico (Compuesto 50): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H)
20 4.93 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.81 (d, 6H₁).

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, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.83 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.88 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (d,
25 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.

5 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).

10 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
15 (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):
20 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).

25 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):
5 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
10 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
15 (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): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (m, 1H), 7.25 (m, 1H),
20 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.

25 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
5 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-
10 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-
15 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-
20 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
25 (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 ($m/z=407$).

5 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.

10 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.

15 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

20 (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, 25 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-metansulfonilfenil)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-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluoroborato) (F-TEDA; agente de fluorinado SELECTFLUOR™; 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 ($m/z=402$).

5 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 ($m/z=402$).

10 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

15 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
20 el sólido se recolectó (0.095 g). El análisis mediante ^1H 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
25 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-
5 172°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-
10 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).
15 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
20 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (0.083 g, 0.24 mmol): ^1H 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-
25 (4-cloro-2-fluoro-3-(2,2-difluoroetoxi)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
5 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.

10 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
15 dec.

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

20 Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 101): ¹RMN (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
25

dec.

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

5 Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metiltiofenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 104): ^1RMN (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).

10 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.

15 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.

20 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.

25 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
5 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-
10 fluorometilfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 114): ¹H 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-
metilendioxfenil)piridin-2-carboxílico (Compuesto 115): pf 179-
15 180°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
20 177-178°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-
25 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.

5 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.

10 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.

15 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 .

20 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.

25 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.

5 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
10 (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
15 135)

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
20 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): ¹RMN (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).

25 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): ¹RMN (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

10 Formulación A

	% en peso
Compuesto 1	26.2
Poliglicol 26-3	5.2
15 Polímero de bloque de emulsificante no iónico-(di-sec-butil)-fenil-poli(oxipropilen) con (oxietileno). El contenido de polioxietileno es de 12 moles	
Witconate P12-20 (emulsificante aniónico-sulfonato de dodecilbenceno de calcio-60% en peso activo)	5.2
20 Aromatic 100 (solvente aromático de rango de xileno)	63.4

25

Formulación B

	% en peso
Compuesto 12	3.5
Sunspray 11N(aceite de parafina)	40.0
5 Poliglicol 26-3	19.0
Ácido oleico	1.0
Solvente aromático de rango de xileno	36.5

Formulación C

10	% en peso
Compuesto 14	13.2
Stepon C-65	25.7
Ethomeen T/25	7.7
Ethomeen T/15	18.0
15 Solvente aromático de rango de xileno	35.4

Formulación D

	% en peso
Compuesto 18	30.0
20 Agrimer A1-10LC (emulsificante)	3.0
N-metil-2-pirrolidona	67.0

25

Formulación E

	% en peso
Compuesto 41	10.0
Agrimul 70-A (dispersante)	2.0
5 Amsul DMAP 60 (engrosador)	2.0
Emulsogen M (emulsificante)	8.0
Attagel 50 (auxiliar de suspensión)	2.0
Aceite de cosecha	76.0

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

Polvos humectables

Formulación F

15	% en peso
Compuesto 95	26.0
Poliglicol 26-3	2.0
Polifon H	4.0
Zeosyl 100 (SiO ₂ hidratado, precipitado)	17.0
20 Arcilla Barden + inertes	51.0

Formulación G

		% en peso
	Compuesto 101	62.4
	Polifon H (sal de sodio de sulfonato de lignina)	6.0
5	Selogen HR (sulfonato de naftaleno de sodio)	4.0
	Zeosyl 100	27.6

Formulación H

		% en peso
10	Compuesto 109	1.4
	Kunigel V1 (transportador)	30.0
	Stepanol ME Dry (humectador)	2.0
	Tosnanon GR 31A (enlazador)	2.0
	Arcilla kaolin NK-300 (rellenador)	64.6

15

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.

20

25

Gránulos dispersibles en agua

Formulación 1

		% en peso
	Compuesto 63	26.0
5	Sellogen HR	4.0
	Polyfon H	5.0
	Zeosyl 100	17.0
	Arcilla kaolinita	48.0
10	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	
15	suspensiones de concentraciones adecuadas para controlar malezas.	

Gránulos

Formulación J

		% en peso
20	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-
25 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

5		% en peso
	Compuesto 117	1.0
	Polyfon H	8.0
	Nekal BA 77	2.0
	Estearato de zinc	2.0
10	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
20	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

5 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
10 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
15 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
20 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
25 sulfóxido de dimetilo (DMSO) para obtener soluciones de

existencia concentradas. Si el compuesto de prueba no se disuelve fácilmente, la mezcla se temple 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 Triton® X-155 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 rangos superior 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 Triton X-155 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
5 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
10 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
15 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
20 proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Control Post-afloramiento de Malezas

Compuesto #	Rango (g ai/ha)	ABUTH	Control de porcentaje		CHEAL
			AMARE		
5	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
10	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
15	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
20	56	140	100	100	100
	57	140	100	100	100

25

Compuesto #	Rango (g ai/ha)	ABUTH	Control de porcentaje		CHEAL
			AMARE		
5	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
10	131	140	100	100	100
	134	140	95	100	90

- 10 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
15 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
20 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
25 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 templea y/o sónica. Las soluciones de existencia obtenidas se diluyeron con

5 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

10 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 Tween® 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.

15 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.

20 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 aproximado de 15 horas y a temperaturas de 23-29°C durante el día y 22-28°C

25 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
5 que germinaron y crecieron en comparación con la de las plantas no tratadas que afluaron 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.

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

15

20

25

Tabla 2. Control pre-afloramiento de malezas

	Compuesto #	Rango (g ai/ha)	ABUTH	Control de porcentaje		CHEAL
				AMARE		
5	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
10	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
15	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
20	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 fungicida 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 temple y/o sónica. Las soluciones de existencia concentradas obtenidas fueron diluidas con 20 ml de una mezcla acuosa que contiene 0.01 % de Tween 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.

5 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		SCPJU
					MOOVA	CYPDI	
10	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
15	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
20	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 (*Oryza sativa* var. *Japonica*)
ECHCG = *Echinochlaa crus-galli*
SCPJU = *Scirpus juncooides*
CYPDI = *Cyperus difformis*
MOOVA = *Monochona vaginalis*

67. Evaluación de Actividad Herbicida Post-afloramiento en
25 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
5 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 fungicida y/o otro
tratamiento químico o físico. Las plantas se crecieron durante
de 7 a 36 días en un invernadero con un fotoperíodo
10 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
15 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
20 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 temple y/o sónica. Las
soluciones de existencia concentradas obtenidas fueron diluidas
con 16 ml de una mezcla acuosa que contiene acetona, agua,
25 alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo

Agri-dex, y tensoactivo de Triton® X-77 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 Agri-dex, y tensoactivo Triton X-77 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
10	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
15	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

20

25

	Compuesto #	Rango (g ai/ha)	TRZAS	HORVS	Control de porcentaje			VERPE
					GALAP	LAMPU	PAPRH	
5	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
10	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*

15 68. Evaluación de Seguridad de Herbicida Post-afloramiento en Cultivos de Cereal

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 templea 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 Agri-dex, y tensoactivo Triton® X-77 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 Agri-dex, y tensoactivo Triton® X-77 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:

Esperado= A + B - (A x 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		Control de porcentaje								
Rango (g ai/ha)		TRZAS		HORVW		GALAP		PAPRH		
Compuesto #42	Cloquintocet-mexilo	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex	
15	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	--
20	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 = *Hordeim 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
5 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
10 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 templea y/o sónica. Las soluciones de
15 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 Agri-dex, y tensoactivo Triton® X-77 en una proporción de 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v. Se preparó una
20 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 Agri-dex, y tensoactivo Triton® X-77 en una proporción de 64.7:26.0:6.7:2.0:0.7:0.01 v/v. Los
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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:

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

5 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.

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

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

15 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.

20 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					
Compuesto # 93	Compuesto #74	Compuesto #58	Fluroxipir MHE	Clopiralid MEA	TRZAS		HORVW		MATCH	
					Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex
5	0	0	0	0	35	0	0	0	20	0
	0	0	0	35	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	35	35	0	0	0	25	20
	35	-	-	0	0	15	0	0	45	0
	35	-	-	35	35	10	15	0	85	56
	-	35	-	0	0	25	0	0	10	0
	-	35	-	35	35	10	25	0	80	28
	-	-	35	0	0	35	15	0	0	0
	-	-	35	35	35	30	35	10	70	20
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

TRZAS = *Triticum aestivum* (trigo de primavera)

HORVW = *Hordum vulgare* (sorgo de invierno)

MATCH = *Matricaria chamomilla*

MHE = éster de metilheptílico

MEA = sal de monoetanolamina

Ob = valores observados

Ex = valores esperados, calculados

15

20

25

Tabla 7. Seguridad y actividad sinérgica de combinaciones herbicidas

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

15

TRZAS = *Triticum aestivum* (trigo de primavera)

HORVW = *Hordeum vulgare* (sorgo de invierno)

MATCH = *Matricaria chamomilla*

Ob = valores observados

Ex = valores esperados, calculados

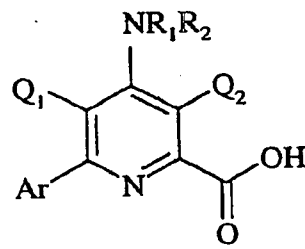
MHE = éster de metilheptílico

MEA = sal de monoetanolamina

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5



I

en donde

10

Q_1 representa H o F;

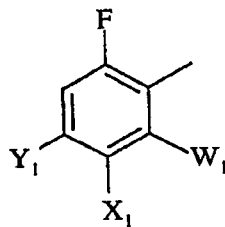
Q_2 representa un halógeno siempre y cuando o Q_1 sea H entonces Q_2 es Cl o Br;

R_1 y R_2 representan independientemente H, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 alquenilo, C_3-C_5 alquinilo, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, C_1-C_6 acilo, C_1-C_6 carboalcoxi, C_1-C_6 alquilcarbamil, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 trialquilsililo o 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)

25



en donde

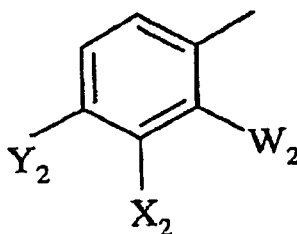
W_1 representa halógeno;

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, -NR₃R₄ 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(CH₂)_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;

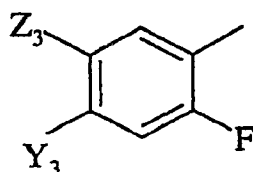
X_2 representa F, Cl, -CN, -NO₂, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi sustituido con C_1-C_4 alcoxi, -NR₃R₄ o acetilo o propionilo fluorinado;

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)

5



en donde

10 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

15

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

y derivados agrícolamente aceptables del grupo de ácido carboxílico.

20 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.

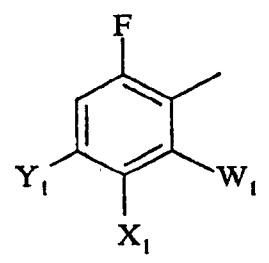
4. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque Q_2 representa Cl.

25

5. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque Q₁ representa H y Q₂ representa Cl.

6. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque Ar

5



10 en donde

W₁ representa halógeno;

X₁ representa F, Cl, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C_rC₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, C₁-C₄ alquilo sustituido con C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcoxi sustituido con C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR₃R₄ o acetilo o propionilo fluorinado;

15

Y₁ representa C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, halógeno o -CN, o, cuando X₁ y Y₁ son tomados en conjunto, representa -O(CH₂)_nO- en donde n = 1 ó 2; y

20

R₃ y R₄ representan independientemente H o C₁-C₄ alquilo.

7. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 6, caracterizado porque W₁ representa Cl o F.

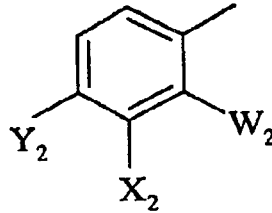
8. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 6, caracterizado porque X₁ representa C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ haloalquilo o -NR₃R₄.

25

9. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 6, caracterizado porque Y_1 representa Cl, Br o $-CF_3$.

10. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque Ar representa

5



en donde

10 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

15 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

20 alquilo.

11. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 10, caracterizado porque X_2 representa C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 haloalquilo o $-NR_3R_4$.

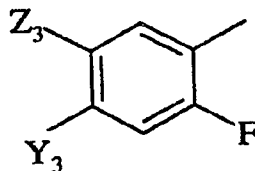
12. Un compuesto tal como se describe en la

25 reivindicación 10, caracterizado porque Y_2 representa Cl, Br o -

CF₃.

13. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque Ar representa

5



en donde

Y₃ representa halógeno, -CN o -CF₃;

10 Z₃ representa F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, C₁-C₄ alquilo sustituido con C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcoxi sustituido con C₁-C₄ alcoxi, -NR₃R₄ o acetilo o propionilo fluorinado; y

15 R₃ y R₄ representan independientemente H, o C₁-C₆ alquilo.

14. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 13, caracterizado porque Y₃ representa Cl, Br o -CF₃.

20 15. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 13, caracterizado porque Z₃ representa C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ haloalquilo o -NR₃R₄.

16. Una composición herbicida que comprende una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de la
25 Fórmula I, tal como se describe en la reivindicación 1, en

mezcla en adiciones con un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable.

17. Un método para controlar vegetación indeseable, en donde el método comprende contactar la vegetación o en lugar del mismo con o aplicación a la tierra para evitar el afloramiento de vegetación, una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, tal como se describe en la reivindicación 1.

18. Un compuesto de la fórmula

10

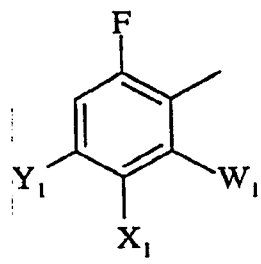
ArL

en donde

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

a)

15



20 en donde

W₁ representa halógeno;

X₁ representa F, Cl, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, C₁-C₄ alquilo sustituido con C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcoxi sustituido con C₁-C₄ alcoxi, -CN, acetilo o

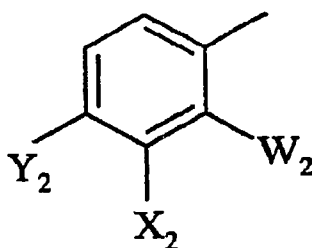
propionilo fluorinado;

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

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

b)

10



en donde

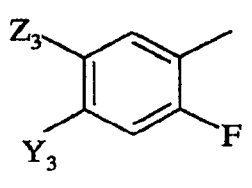
W_2 representa F o Cl ;

15 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;

20 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

25 c)



5 en donde

Y₃ representa halógeno, -CN o -CF₃;

Z₃ representa F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, C₁-C₄ alquilo sustituido con C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcoxi con sustituido C₁-C₄ alcoxi, -NR₃R₄ o acetilo o propionilo fluorinado; y

R₃ y R₄ representan independientemente H, o C₁-C₆ alquilo; y

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

19. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 18, seleccionado del grupo que consiste en:

- 3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenol;
- 3-Bromo-2-fluoro-6-trifluorometilfenol;
- 20 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-isopropoxibenceno;
- 1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno;
- 25 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;
5 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;
10 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;
15 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;
20 *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;
25 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 2,3-Difluoro-4-yodobenzonitrilo;

- 3 -Cloro-1-difluorometil-5-fluoro-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;
 5 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;
 10 1-Bromo-3-cloro-4-yodo-2-metoxibenceno;
 (6-Cloro-2, 4-difluoro-3-yodofenil)dimetil amina;
 2,4,6-Trifluoro-3-yodobenzonitrilo;
 1-Bromo-3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxibenceno;
 1,3-Dicloro-5-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno;
 15 6-Cloro-2,4-difluoro-3-yodobenzaldehído;
 1-Bromo-2,4-difluoro-5-metoxibenceno; y
 2-Cloro-4,6-difluoro-1-yodo-3-metoxibenceno.

20. Un compuesto de la fórmula

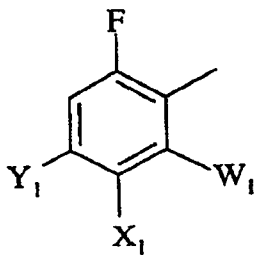
ArMetal

20 en donde

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

a)

25



5

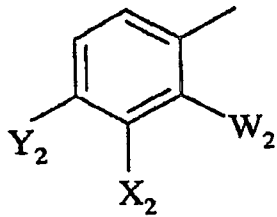
W₁ representa halógeno;

X₁ representa F, Cl, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, C₁-C₄ alquilo sustituido con C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcoxi sustituido con C₁-C₄ alcoxi, -CN, acetilo o propionilo fluorinado;

Y⁻¹ representa C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, halógeno o -CN o, cuando X₁ y Y₁ son tomadas en conjunto, representa N - O(CH₂)_nO- en donde n = 1 ó 2; y

15 R₃ y R₄ representan independientemente H, o C₁-C₄ alquilo;

b)



20

en donde

W₂ representa F o Cl;

X₂ representa, F, Cl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄

25

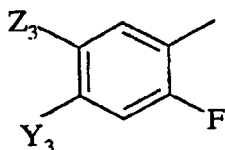
alquilsulfonilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquilo sustituido con C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alcoxi sustituido con C_1-C_4 alcoxi, acetilo o propionilo fluorinado;

Y_2 representa halógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo o
5 -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)

10



en donde

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

15

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, $-NR_3R_4$ o acetilo o propionilo fluorinado; y

20

R_3 y R_4 representan independientemente H, o C_1-C_6 alquilo; 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
25 cuando se toman en conjunto forman un grupo de etileno o

propileno.

21. Un compuesto tal como se describe en la reivindicación 20, seleccionado del grupo que consiste en:

- 2-(4-Cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;
- 5 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;
- 10 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]-
15 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;
- 20 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;
- 25 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;
5 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
10 4-Cloro-2-fluoro-3-(1-fluoro-1-metiletil) trimetil estanano.

RESUMEN

Ácidos 4-aminopicolínicos que tienen sustituyentes arilo tri y tetra sustituidos en la posición-6, y sus derivados de amina y ácido de la fórmula I son potentes herbicidas que demuestran
5 un amplio espectro de control de malezas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/000994

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/79 C07C39/27 C07C39/28 C07F5/02 C07F7/22
C07C25/13 C07C47/55 C07C47/575 C07C49/80 A01P13/00
A01N43/40 C07D405/04 C07C39/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C C07F A01P A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/011853 A1 (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 13 February 2003 (2003-02-13) cited in the application the whole document	1-21
X	US 5 087 764 A (REIFFENRATH VOLKER [DE] ET AL) 11 February 1992 (1992-02-11) example 10 ----- -/-	18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 August 2007

Date of mailing of the international search report

06/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/000994

287

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BOLTON R ET AL: "NUCLEOPHILIC DISPLACEMENT IN POLYHALOGENOAROMATIC COMPOUNDS. PART 11. KINETICS OF PROTIODEIODINATION OF IODOARENES IN DIMETHYL SULPHOXIDE-METHANOL" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION B: PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, 1982, pages 1593-1598, XP009070584 the whole document	18
X	MONGIN F ET AL: "Extensive Halogen Scrambling and Buttressing Effects Encountered upon Treatment of Oligobromoarenes with Bases" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, no. 14, 2001, pages 2771-2777, XP003003790 ISSN: 1434-193X the whole document	18
X	G.C. FINGER ET AL.: "A synthesis of 1,2,3,4-tetrafluorobenzene by KF fluorination" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 4, 1974, pages 111-113, XP002446892 Lausanne, CH the whole document	18
E	WO 2007/082098 A2 (DOW AGROSCIENCES LLC, USA) 19 July 2007 (2007-07-19) the whole document	1-21

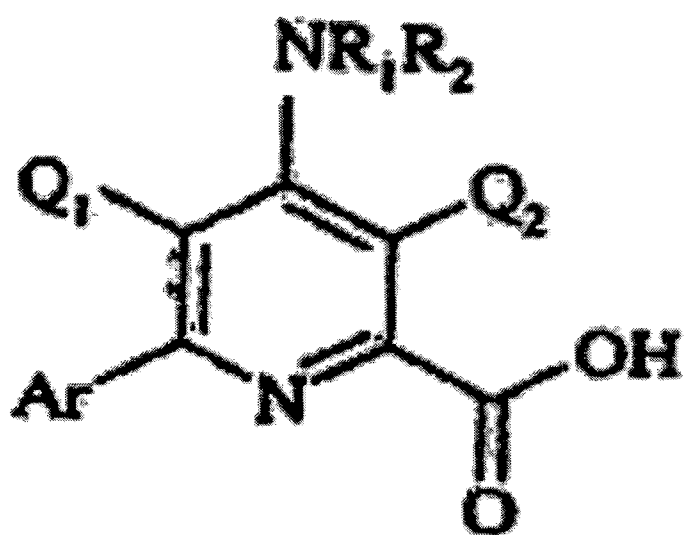
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

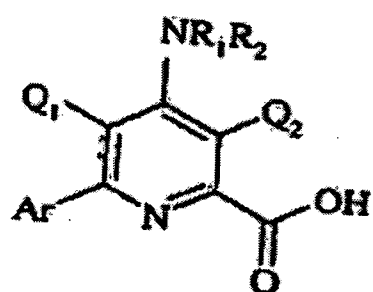
International application No

PCT/US2007/000994

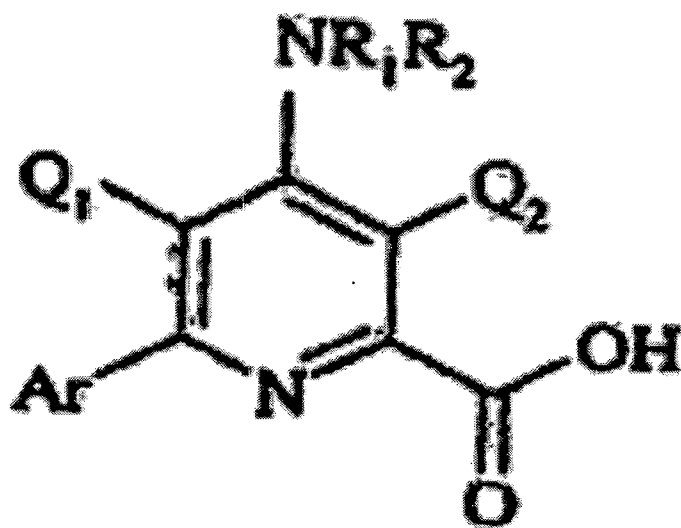
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03011853	A1	13-02-2003	BR 0211532 A 14-09-2004
		CA 2453623 A1 13-02-2003	
		CN 1551876 A 01-12-2004	
		DE 60202876 D1 10-03-2005	
		DE 60202876 T2 23-03-2006	
		EP 1414814 A1 06-05-2004	
		JP 2005505523 T 24-02-2005	
US 5087764	A	11-02-1992	CN 1037327 A 22-11-1989
		DD 283599 A5 17-10-1990	
		DE 3807910 A1 21-09-1989	
		WO 8908629 A1 21-09-1989	
		EP 0363458 A1 18-04-1990	
		JP 2503433 T 18-10-1990	
WO 2007082098	A2	19-07-2007	NONE



I



I



I



SERVICIO NACIONAL DE APRENDIZAJE SENA
GRUPO TELEINFORMÁTICA
FORMACIÓN APOYADA EN AMBIENTES VIRTUALES

CURSO: MANEJO DE HERRAMIENTAS OFIMÁTICAS: MICROSOFT
PROJECT

Fecha:

27/10/2007

Página 4 de 6

Evidencias de Desempeño:

1. **Tarea:** Elabore el diagrama de red para el siguiente ejercicio de acuerdo a la siguiente tabla, calcule tiempos, ruta crítica.

PRACTICA INICIAL DIAGRAMA DE RED

Considere el siguiente ejemplo de actividades de un proyecto de inversión:

ACTIVIDAD	DESCRIPCION	PRECEDENTES	DURACION
A	Pronóstico del volumen de Ventas	-	10
B	Estudio del mercado competitivo	-	7
C	Diseño del artículo e instalaciones	A	5
D	Elaboración de programas de producción	C	3
E	Estimación del costo de producción	D	2
F	Fijación del precio de venta	B E	1
G	Elaboración del presupuesto	F H	14
H	Actividad ficticia	D	0

Resultados Esperados

- Diagrama de Red.
- Duración de cada actividad
- Tiempos de Holgura.
- Ruta Critica

Forma de Entrega de Resultados:

- El ejercicio realizarlo en un documento Word.
- El archivo creado guardarlo con el nombre de cada uno de ustedes.
- Comprimir el archivo para que quede en formato .ZIP
- Para enviar el Archivo hágalo por el Enlace **Actividades** en la carpeta **Guía de Aprendizaje SEMANA 1.**, en el lugar indicado para ello.

291

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 37,566
FECHA : MAYO 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070230- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 16:52:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 291

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1075023	12/05/2008	73,795,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

Col 10975-841-019-4

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070230- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 16:52:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 291



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas



COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Diago

Fecha 2008-08-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia