

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 959 334**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40 (2006.01)

A01P 13/00 (2006.01)

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 213/79 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 18195928 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023** **EP 3440938**

54 Título: **4-Amino-6-(4-fenil-sustituidos)-picolinatos y su uso como herbicidas**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201313840233

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

23.02.2024

73 Titular/es:

**CORTEVA AGRISCIENCE LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, IN 46268, US**

72 Inventor/es:

**PETKUS, JEFFREY;
ECKELBARGER, JOSEPH D.;
EPP, JEFFREY B.;
FISCHER, LINDSEY G.;
GIAMPIETRO, NATALIE C.;
IRVINE, NICHOLAS M.;
KISTER, JEREMEY;
LO, WILLIAM C.;
LOWE, CHRISTIAN T.;
ROTH, JOSHUA;
SATCHIVI, NORBERT M.;
SCHMITZER, PAUL R.;
SIDDALL, THOMAS L. y
YERKES, CARLA N.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 959 334 T3

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

DESCRIPCIÓN

4-Amino-6-(4-fenil-sustituidos)-picolinatos y su uso como herbicidas

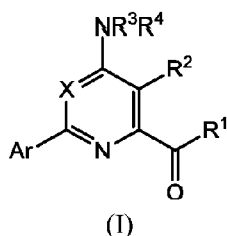
Antecedentes

La aparición de vegetación no deseable, por ejemplo, malas hierbas, es un problema constante que afrontan los agricultores en cultivos, pastos y otros entornos. Las malas hierbas compiten con los cultivos y producen un impacto negativo en el rendimiento de los cultivos. El uso de herbicidas químicos es una herramienta importante para controlar la vegetación no deseable. Por ejemplo, el documento WO 03/011853 A1 describe 6-aril-4-aminopicolinatos y su uso como herbicidas.

Sigue existiendo la necesidad de nuevos herbicidas químicos que ofrezcan un espectro más amplio de control de malas hierbas, selectividad, daño mínimo a los cultivos, estabilidad de almacenamiento, facilidad de manejo, mayor actividad contra las malas hierbas y/o un medio para abordar la tolerancia a los herbicidas que se desarrolla con respecto a los herbicidas actualmente en uso.

Sumario

En este documento se proporcionan compuestos de fórmula (I):



en donde

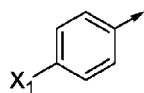
X es CH, CF, CCl o CCH₃;

R¹ es OR^{1'}, en donde R^{1'} es H, alquilo C₁-C₈ o arilalquilo C₇-C₁₀;

R² es Cl;

R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, formilo, (alquilo C₁-C₃)carbonilo, (haloalquil C₁-C₃)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquil C₁-C₆)carbamillo, alquilsulfonilo C₁-C₆, tri(alquil C₁-C₆)sililo, di(alquil C₁-C₆)fosfonilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan =CR^{3'}R^{4'}, en donde R^{3'} y R^{4'} cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilamino C₁-C₆, o R^{3'} y R^{4'} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros;

Ar es Ar₁:



Ar₁

en donde

X₁ es Br, I, etinilo, CF₂H, OCF₂H, OCF₃, CN o NO₂;

con la condición de que X₁ no sea OCF₃ o CN, cuando X es CH o un N-óxido o sal agrícolamente aceptable del mismo.

También se proporcionan métodos de control de vegetación no deseable, que comprenden

(a) poner en contacto la vegetación no deseable o zona adyacente a la vegetación no deseable, o

- (b) poner en contacto antes de la germinación el suelo o el agua, con una cantidad eficaz como herbicida de al menos un compuesto de fórmula (I) o derivado agrícolamente aceptable (por ejemplo, sales, solvatos, hidratos, ésteres, amidas, N-óxidos u otros derivados agrícolamente aceptables) del mismo.

5

Descripción detallada

Como se usa en este documento, herbicida e ingrediente activo herbicida significa un compuesto que controla la vegetación no deseable cuando se aplica en una cantidad apropiada.

10

Como se usa en este documento, el control de o controlar vegetación no deseable significa destruir o prevenir la vegetación, o provocar algún otro efecto de modificación adversa a la vegetación, por ejemplo, desviaciones del crecimiento o desarrollo natural, regulación, desecación, retardo y similares.

15

Como se usa en este documento, una cantidad eficaz como herbicida o que controla la vegetación es una cantidad de ingrediente activo herbicida cuya aplicación controla la vegetación no deseable relevante.

Como se usa en este documento, aplicar un herbicida o composición herbicida significa administrarlo directamente a la vegetación diana o al emplazamiento del mismo o a la zona en la que se desea el control de la vegetación no deseable. Métodos de aplicación incluyen, aunque sin limitación, poner en contacto antes de la germinación el suelo o el agua, o poner en contacto después de la germinación la vegetación o zona adyacente a la vegetación no deseable.

20

Como se usa en este documento, las plantas y la vegetación incluyen, aunque sin limitación, semillas latentes, semillas germinantes, plántulas emergentes, plantas que emergen de propágulos vegetativos, vegetación inmadura y vegetación establecida.

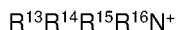
25

Como se usa en este documento, sales y ésteres agrícolamente aceptables se refieren a sales y ésteres que presentan actividad herbicida, o que se convierten o pueden convertirse, en plantas, agua o suelo, en el herbicida de referencia. Ésteres agrícolamente aceptables ejemplares son los que se hidrolizan, oxidan, metabolizan o convierten de otra manera, o pueden hacerlo, por ejemplo, en plantas, agua o suelo, en el ácido carboxílico correspondiente que, dependiendo del pH, puede estar en la forma disociada o no disociada.

30

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

35



en donde R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_{12} , alquenilo C_3 - C_{12} o alquinilo C_3 - C_{12} , de los que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como grupos hidroxí, alcoxi C_1 - C_4 , alquiltio C_1 - C_4 o fenilo, con la condición de que R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} sean estéricamente compatibles. Además, dos R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} cualesquiera pueden representar juntos un resto difuncional alifático que contiene uno a doce átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o azufre. Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula (I) con un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio, con una amina, tal como amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metil-tiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxiethylamina, morfolina, ciclododecilamina o bencilamina, o con un hidróxido de tetraalquilamonio, tal como hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de colina. Las sales de amina de compuestos de fórmula (I) son formas o derivados útiles de compuestos de fórmula (I) porque son solubles en agua y se prestan a la preparación de composiciones herbicidas de base acuosa deseables.

40

45

Otras formas o derivados de compuestos de fórmula (I) incluyen N-óxidos de compuestos de fórmula (I). Los N-óxidos de piridina pueden obtenerse por oxidación de las piridinas correspondientes. Métodos de oxidación adecuados se describen, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos en química orgánica], volúmenes expandidos y posteriores a la 4.^a edición, volumen E 7b, pág. 565 y siguiente.

50

Como se usa en este documento, "acilo" incluye formilo, (alquil C_1 - C_3)carbonilo y (haloalquil C_1 - C_3)carbonilo.

55

Como se usa en este documento, "alquilo" se refiere a restos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificados, saturados. Salvo que se especifique de otro modo, se pretenden grupos alquilo C_1 - C_{10} . Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, 1-metil-etilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-propilo, 1,1-dimetil-etilo, pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etil-propilo, hexilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 1-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 4-metil-pentilo, 1,1-dimetil-butilo, 1,2-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-butilo, 3,3-dimetil-butilo, 1-etil-butilo, 2-etil-butilo, 1,1,2-trimetil-propilo, 1,2,2-trimetil-propilo, 1-etil-1-metil-propilo y 1-etil-2-metil-propilo.

60

Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificados, donde en estos grupos los átomos de hidrógeno pueden estar parcial o completamente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

65

Salvo que se especifique de otro modo, se pretenden grupos C₁-C₈. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo.

Como se usa en este documento, "alqueno" se refiere a restos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificados, insaturados, que contienen uno o más dobles enlaces. Salvo que se especifique de otro modo, se pretende alqueno C₂-C₈. Los grupos alqueno pueden contener más de un enlace insaturado. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Como se usa en este documento, "alquino" representa restos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificados que contienen uno o más triples enlaces. Salvo que se especifique de otro modo, se pretenden grupos alquino C₂-C₈. Los grupos alquino pueden contener más de un enlace insaturado. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, alquino C₂-C₆, tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (o propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Como se usa en este documento, "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula R-O-, donde R es alquilo como se define anteriormente. Salvo que se especifique de otro modo, se pretenden grupos alcoxi en donde R es un grupo alquilo C₁-C₈. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metil-etoxi, butoxi, 1-metil-propoxi, 2-metil-propoxi, 1,1-dimetil-etoxi, pentoxi, 1-metil-butiloxi, 2-metil-butoxi, 3-metil-butoxi, 2,2-di-metil-propoxi, 1-etil-propoxi, hexoxi, 1,1-dimetil-propoxi, 1,2-dimetil-propoxi, 1-metil-pentoxi, 2-metil-pentoxi, 3-metil-pentoxi, 4-metil-pentoxi, 1,1-dimetil-butoxi, 1,2-dimetil-butoxi, 1,3-dimetil-butoxi, 2,2-dimetil-butoxi, 2,3-dimetil-butoxi, 3,3-dimetil-butoxi, 1-etil-butoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetil-propoxi, 1,2,2-trimetil-propoxi, 1-etil-1-metil-propoxi y 1-etil-2-metil-propoxi.

Como se usa en este documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula R-O-, donde R es haloalquilo como se define anteriormente. Salvo que se especifique de otro modo, se pretenden grupos haloalcoxi en donde R es un grupo alquilo C₁-C₈. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi.

Como se usa en este documento, "alquiltio" se refiere a un grupo de fórmula R-S- donde R es alquilo como se define anteriormente. Salvo que se especifique de otro modo, se pretenden grupos alquiltio en donde R es un grupo alquilo C₁-C₈. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, butiltio, 1-metil-propiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimetileltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metil-pentiltio, 4-metil-pentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropiltio y 1-etil-2-metilpropiltio.

Como se usa en este documento, "haloalquiltio" se refiere a un grupo alquiltio como se define anteriormente en donde los átomos de carbono están parcial o completamente sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Salvo que se especifique de otro modo, se pretenden grupos haloalquiltio en donde R es un grupo alquilo C₁-C₈. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio.

Como se usa en este documento, "arilo", así como términos derivados tales como "ariloxi", se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo. En algunas realizaciones, se prefiere fenilo. El término "heteroarilo", así como términos derivados tales como "heteroariloxi", se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, N, O o S; estos anillos heteroaromáticos pueden condensarse a otros sistemas aromáticos. Los sustituyentes

arilo o heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, carbamoilo C₁-C₆, hidroxycarbonilo, (alquil C₁-C₆)carbonilo, aminocarbonilo, (alquilamino C₁-C₆)carbonilo, (di(alquil C₁-C₆)amino)carbonilo, con la condición de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las normas de unión química y energía de tensión. En algunas realizaciones, sustituyentes preferidos incluyen, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁-C₂, y haloalquilo C₁-C₂.

Como se usa en este documento, "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula



en donde R es alquilo.

Como se usa en este documento, "alquilamino" o "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en este documento, "alquilcarbamoilo" se refiere a un grupo carbamoilo sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo.

Como se usa en este documento, "alquilsulfonilo" se refiere a -SO₂R, en donde R es alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀).

Como se usa en este documento, "carbamoilo" (también denominado carbamoilo o aminocarbonilo) se refiere a un grupo de fórmula



Como se usa en este documento, "haloalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino en donde los átomos de carbono de alquilo están parcial o completamente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

Como se usa en este documento, "Me" se refiere a un grupo metilo.

Como se usa en este documento, el término "halógeno", incluyendo términos derivados tales como "halo", se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo (o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro).

Como se usa en este documento, las plantas y la vegetación incluyen, aunque sin limitación, semillas germinantes, plántulas emergentes, plantas que emergen de propágulos vegetativos, vegetación inmadura y vegetación establecida.

Compuestos

En este documento se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se define en este documento (por ejemplo, en el sumario anteriormente) y N-óxidos y sales agrícolamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto es el ácido carboxílico o un éster o sal agrícolamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto es el ácido carboxílico o su éster metílico.

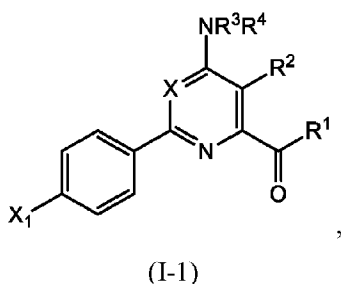
En una realización, R¹ es H. En una realización, R¹ es alquilo C₁-C₈ (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo). En una realización, R¹ es arilalquilo C₇-C₁₀ (por ejemplo, bencilo).

En algunas realizaciones, mpR¹ es H o alquilo C₁-C₈. En algunas realizaciones, R¹ es OR¹, en donde R¹ es H o arilalquilo C₇-C₁₀.

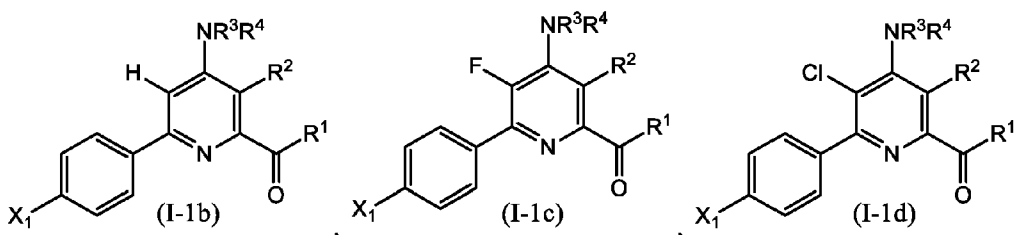
En algunas realizaciones, R¹ es H, metilo, etilo o bencilo. En algunas realizaciones, R¹ es H, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R¹ es H o metilo. En algunas realizaciones, R¹ es H o bencilo.

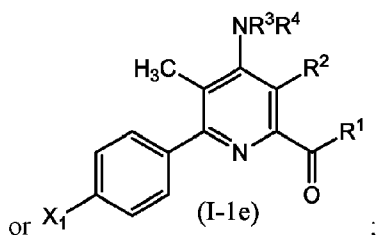
En una realización, R³ es hidrógeno. En una realización, R³ es alquilo C₁-C₆. En una realización, R³ es haloalquilo C₁-C₆. En una realización, R³ es alquenilo C₃-C₆. En una realización, R³ es haloalquenilo C₃-C₆. En una realización, R³ es alquinilo C₃-C₆. En una realización, R³ es hidroxilo. En una realización, R³ es alcoxi C₁-C₆. En una realización, R³ es haloalcoxi C₁-C₆. En una realización, R³ es formilo. En una realización, R³ es (alquil C₁-C₃)carbonilo. En una realización, R³ es (haloalquil C₁-C₃)carbonilo. En una realización, R³ es (alcoxi C₁-C₆)carbonilo. En una realización, R³ es (alquil C₁-C₆)carbamoilo. En una realización, R³ es alquilsulfonilo C₁-C₆. En una realización, R³ es tri(alquil C₁-C₆)sililo. En una realización, R³ es di(alquil C₁-C₆)fosfonilo.

- En una realización, R⁴ es hidrógeno. En una realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆. En una realización, R⁴ es haloalquilo C₁-C₆. En una realización, R⁴ es alquenilo C₃-C₆. En una realización, R⁴ es haloalquenilo C₃-C₆. En una realización, R⁴ es alquinilo C₃-C₆. En una realización, R⁴ es hidroxi. En una realización, R⁴ es alcoxi C₁-C₆. En una realización, R⁴ es haloalcoxi C₁-C₆. En una realización, R⁴ es formilo. En una realización, R⁴ es (alquil C₁-C₃)carbonilo. En una realización, R⁴ es (haloalquil C₁-C₃)carbonilo. En una realización, R⁴ es (alcoxi C₁-C₆)carbonilo. En una realización, R⁴ es (alquil C₁-C₆)carbamillo. En una realización, R⁴ es alquilsulfonilo C₁-C₆. En una realización, R⁴ es tri(alquil C₁-C₆)sililo. En una realización, R⁴ es di(alquil C₁-C₆)fosfonilo.
- En una realización, R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 miembros. En una realización, R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 6 miembros.
- En una realización, R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan =CR³R⁴.
- En una realización, R³ es hidrógeno. En una realización, R³ es alquilo C₁-C₆. En una realización, R³ es alquenilo C₃-C₆. En una realización, R³ es alquinilo C₃-C₆. En una realización, R³ es alcoxi C₁-C₆. En una realización, R³ es alquilamino C₁-C₆.
- En una realización, R⁴ es hidrógeno. En una realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆. En una realización, R⁴ es alquenilo C₃-C₆. En una realización, R⁴ es alquinilo C₃-C₆. En una realización, R⁴ es alcoxi C₁-C₆. En una realización, R⁴ es alquilamino C₁-C₆.
- En una realización, R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 5 miembros. En una realización, R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 6 miembros.
- En algunas realizaciones, R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, formilo, (alquil C₁-C₃)carbonilo, (haloalquil C₁-C₃)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquil C₁-C₆)carbamillo, tri(alquil C₁-C₆)sililo. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan =CR³R⁴, en donde R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilamino C₁-C₆.
- En algunas realizaciones, R³ es H.
- En algunas realizaciones, R⁴ es H.
- En este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-1), o un N-óxido o sal agrícolamente aceptable del mismo:



- en donde X, R¹, R², R³, R⁴ y X₁ se definen en este documento en otra parte.
- En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1), R¹ es OH y R² es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1), R¹ es -O-(alquil C₁-C₄) y R² es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1), R¹ es OCH₃ y R² es Cl.
- En una realización, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-1b), (I-1c), (I-1d) o (I-1e), o un N-óxido o sal agrícolamente aceptable del mismo:





en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X_1 se definen en este documento en otra parte.

En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1b), R^1 es OH y R^2 es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1b), R^1 es -O-(alquil C_1 - C_4) y R^2 es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1b), R^1 es OCH_3 y R^2 es Cl.

En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1c), R^1 es OH y R^2 es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1c), R^1 es -O-(alquil C_1 - C_4) y R^2 es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1c), R^1 es OCH_3 y R^2 es Cl.

En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1d), R^1 es OH y R^2 es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1d), R^1 es -O-(alquil C_1 - C_4) y R^2 es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1d), R^1 es OCH_3 y R^2 es Cl.

En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1e), R^1 es OH y R^2 es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1e), R^1 es -O-(alquil C_1 - C_4) y R^2 es Cl. En una realización, en un compuesto de fórmula (I-1e), R^1 es OCH_3 y R^2 es Cl.

En una realización, X_1 es Br. En una realización, X_1 es I. En una realización, X_1 es etinilo. En una realización, X_1 es CF_2H . En una realización, X_1 es OCF_2H . En una realización, X_1 es OCF_3 . En una realización, X_1 es CN. En una realización, X_1 es NO_2 .

En algunas realizaciones, X_1 es Br, I, etinilo, CF_2H , OCF_2H , OCF_3 , CN o NO_2 .

En algunas realizaciones, X_1 es Br o I.

Métodos de preparación de los compuestos

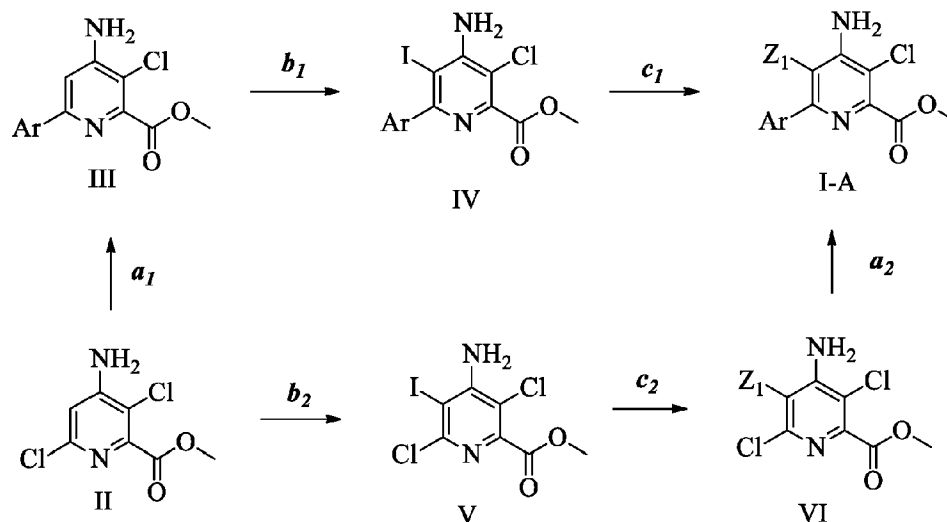
A continuación se proporcionan procedimientos ejemplares para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

Los ácidos 3,5-disustituidos-4-amino-6-(fenil sustituidos)picolínicos de fórmula (I) pueden prepararse de varias maneras. Como se representa en el esquema I, los 4-amino-6-cloropicolinatos de fórmula (II) pueden convertirse en los 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (III), en donde Ar es como se define en este documento, mediante acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en una mezcla de disolventes próticos, polares, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110 °C, por ejemplo, en un reactor microondas (reacción a_1). Los 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (III) pueden transformarse en los 5-yodo-4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (IV) mediante una reacción con reactivos yodantes, tales como ácido peryódico y yodo, en un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico (reacción b_1). El acoplamiento de Stille de los 5-yodo-4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (IV) con un estanano, tal como tetrametilestaño, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente no reactivo, tal como 1,2-dicloroetano, a una temperatura, tal como 120-130 °C, por ejemplo, en un reactor microondas, proporciona 5-(sustituidos)-4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (I-A), en donde Z_1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquenilo y alquiltio (reacción c_1).

Como alternativa, los 4-amino-6-cloropicolinatos de fórmula (II) pueden transformarse en los 5-yodo-4-amino-6-cloropicolinatos de fórmula (V) mediante una reacción con reactivos yodantes, tales como ácido peryódico y yodo, en un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico (reacción b_2). El acoplamiento de Stille de los 5-yodo-4-amino-6-cloropicolinatos de fórmula (V) con un estanano, tal como tetrametilestaño, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente no reactivo, tal como 1,2-dicloroetano, a una temperatura, tal como 120-130 °C, por ejemplo, en un reactor microondas, proporciona 5-(sustituidos)-4-amino-6-cloropicolinatos de fórmula (VI), en donde Z_1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquenilo y alquiltio (reacción c_2). Los 5-sustituidos-4-amino-6-cloropicolinatos de fórmula (VI) pueden convertirse en los 5-sustituidos-4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (I-A), en donde Ar es como se define en este documento, mediante acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio

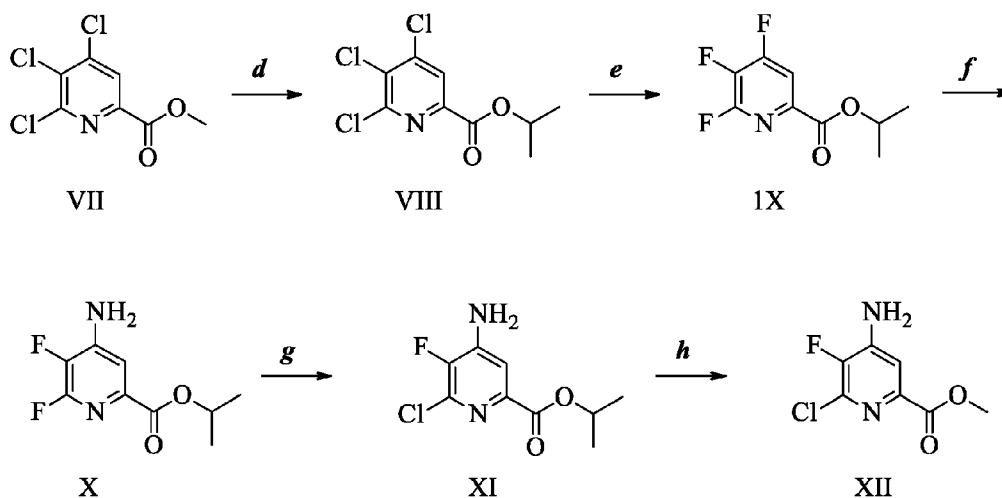
(II), en una mezcla de disolventes polares, próticos, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110 °C, por ejemplo, en un reactor microondas (reacción a_2).

Esquema I



Como se muestra en el esquema II, el 4,5,6-tricloropicolinato de fórmula (VII) puede convertirse en el éster isopropílico correspondiente de fórmula (VIII), mediante una reacción con alcohol isopropílico y ácido sulfúrico concentrado, por ejemplo, a temperatura de reflujo en condiciones de Dean-Stark (reacción d). El éster isopropílico de fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar con una fuente de iones fluoruro, tal como fluoruro de cesio, en un disolvente aprótico, polar, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), a una temperatura, tal como 80 °C, en condiciones de Dean-Stark para proporcionar el 4,5,6-trifluoropicolinato de isopropilo de fórmula (IX) (reacción e). El 4,5,6-trifluoropicolinato de isopropilo de fórmula (IX) puede aminarse con una fuente de nitrógeno, tal como amoníaco, en un disolvente aprótico, polar, tal como DMSO, para producir un 4-amino-5,6-difluoropicolinato de fórmula (X) (reacción f). El sustituyente fluoro en la posición 6 del 4-amino-5,6-difluoropicolinato de fórmula (X) puede intercambiarse con un sustituyente cloro por tratamiento con una fuente de cloruro, tal como cloruro de hidrógeno, por ejemplo, en dioxano, en un reactor Parr, a una temperatura, tal como 100 °C, para producir un 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de fórmula (XI) (reacción g). El 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de fórmula (XI) puede transesterificarse en el éster metílico correspondiente de fórmula (XII) por reacción con isopropóxido de titanio (IV) en alcohol metílico a temperatura de reflujo (reacción h).

Esquema II

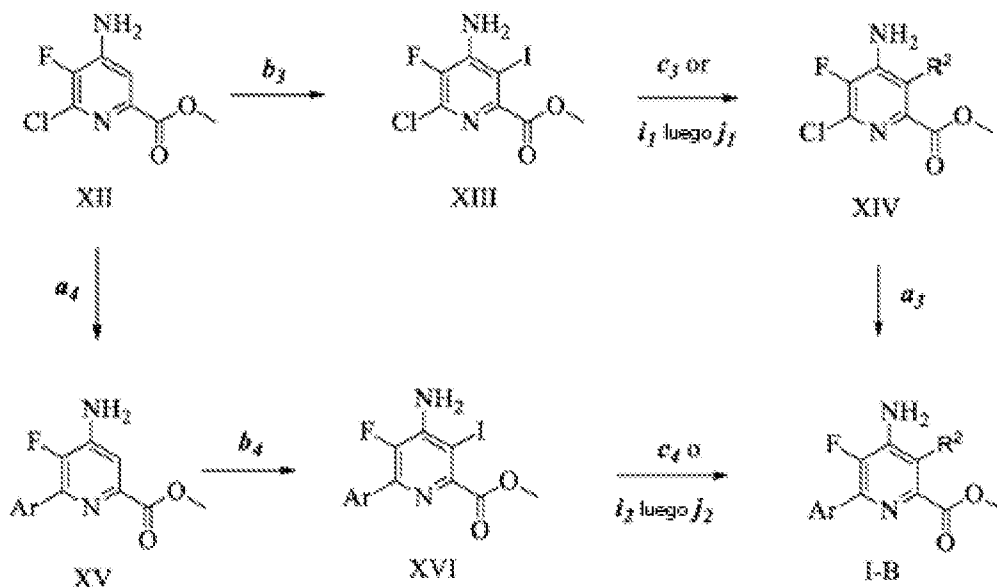


Como se representa en el esquema III, el 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de fórmula (XII) puede transformarse en el 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinato de fórmula (XIII) mediante reacción con reactivos yodantes, tales como ácido peryódico y yodo, en un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico (reacción b_3). El acoplamiento de Stille de los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de fórmula (XIII) con un estano, tal como tributil(vinil)estano, en presencia

de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente no reactivo, tal como 1,2-dicloroetano, a una temperatura, tal como 120-130 °C, por ejemplo, en un reactor microondas, proporciona 3-(sustituidos)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de fórmula (XIV), en donde R² es alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalqueniilo y alquiltio (reacción c₃). Como alternativa, los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de fórmula (XIII) pueden tratarse con carbonato de cesio y una cantidad catalítica tanto de yoduro de cobre (I) como de 1,10-fenantrolina en presencia de un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico, a una temperatura, tal como 65 °C, para proporcionar ácidos 3-(sustituidos)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolínicos de fórmula (XIV), en donde R² es alcoxi o haloalcoxi (reacción i₁), que pueden esterificarse en los ésteres metílicos, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno (gas) y alcohol metílico a 50 °C (reacción j₁). Los 3-(sustituidos)-4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de fórmula (XIV) pueden convertirse en los 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (I-B), en donde Ar es como se define en ese documento, mediante acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en una mezcla de disolventes polares, próticos, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110 °C, por ejemplo, en un reactor microondas (reacción a₃).

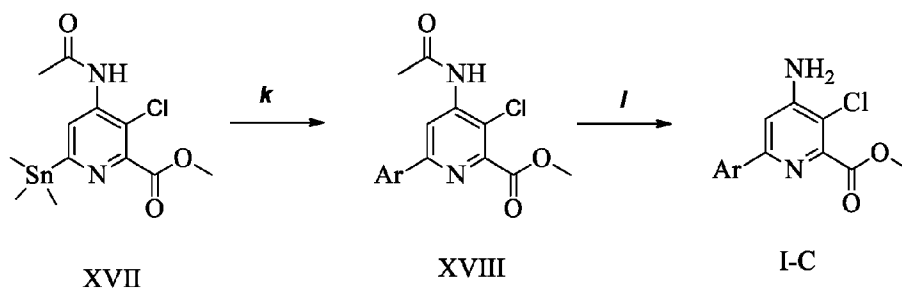
Como alternativa, los 4-amino-5-fluoro-6-cloropicolinatos de fórmula (XII) pueden convertirse en los 4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (XV), en donde Ar es como se define en este documento, mediante acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico, en presencia de una base, tal como fluoruro de potasio, y un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en una mezcla de disolventes polares, próticos, tal como acetonitrilo-agua, a una temperatura, tal como 110 °C, por ejemplo, en un reactor microondas (reacción a₄). Los 4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (XV) pueden transformarse en los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (XVI) mediante reacción con reactivos yodantes, tales como ácido peryódico y yodo, en un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico (reacción b₄). El acoplamiento de Stille de los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (XVI) con un estano, tal como tributil(vinil)estano, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente no reactivo, tal como 1,2-dicloroetano, a una temperatura, tal como 120-130 °C, por ejemplo, en un reactor microondas, proporciona 3-(sustituidos)-4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (I-B), en donde R² es alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalqueniilo y alquiltio (reacción c₄). Como alternativa, los 3-yodo-4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (XVI) pueden tratarse con carbonato de cesio y una cantidad catalítica tanto de yoduro de cobre (I) como de 1,10-fenantrolina en presencia de un disolvente prótico, polar, tal como alcohol metílico, a una temperatura, tal como 65 °C, para proporcionar ácidos 3-(sustituidos)-4-amino-5-fluoro-6-sustituidos-picolínicos de fórmula (I-B), en donde R² es alcoxi o haloalcoxi (reacción i₂), que pueden esterificarse en los ésteres metílicos, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno (gas) y alcohol metílico, a una temperatura, tal como 50 °C (reacción j₂).

Esquema III



Como se representa en el esquema IV, los 4-acetamido-6-(trimetilestanil)picolinatos de fórmula (XVII) pueden convertirse en los 4-acetamido-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (XVIII), en donde Ar es como se define en este documento, mediante acoplamiento de Stille con un bromuro de arilo o yoduro de arilo, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), en un disolvente, tal como 1,2-dicloroetano, por ejemplo, a una temperatura de reflujo (reacción k). Los 4-amino-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (I-C), en donde Ar es como se define en este documento, pueden sintetizarse a partir de 4-acetamido-6-sustituidos-picolinatos de fórmula (XVIII) mediante métodos de desprotección convencionales, tales como gas de ácido clorhídrico en metanol (reacción l).

Esquema IV



Los compuestos de fórmulas I-A, I-B y I-C obtenidos mediante cualquiera de estos procesos, pueden recuperarse por medios convencionales y purificarse mediante procedimientos convencionales, tal como por recristalización o cromatografía. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas I-A, I-B y I-C usando métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

Composiciones y métodos

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se emplean en mezclas que contienen una cantidad eficaz como herbicida del compuesto junto con al menos un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable. Adyuvantes o vehículos ejemplares incluyen los que no son fitotóxicos o significativamente fitotóxicos para cultivos valiosos, por ejemplo, a las concentraciones empleadas en la aplicación de las composiciones para control selectivo de malas hierbas en presencia de cultivos, y/o no reaccionan o reaccionan significativamente químicamente con los compuestos proporcionados en este documento u otros ingredientes de la composición. Dichas mezclas pueden diseñarse para aplicarse directamente a las malas hierbas o su emplazamiento, o pueden ser concentrados o formulaciones que se diluyen con vehículos y adyuvantes adicionales antes de la aplicación. Pueden ser sólidos tales como, por ejemplo, polvos finos, gránulos, gránulos dispersables en agua o polvos humectables, o líquidos tales como concentrados emulsionables, soluciones, emulsiones o suspensiones. También pueden proporcionarse como una premezcla o mezclarse en depósito.

Los adyuvantes y vehículos agrícolas adecuados que son útiles en la preparación de las mezclas herbicidas de la divulgación son bien conocidos por los expertos en la materia. Algunos de estos adyuvantes incluyen, aunque sin limitación, concentrado de aceite de cultivo (aceite de vaselina (85 %) + emulsionantes (15 %)); etoxilato de nonilfenol; sal de amonio cuaternario de bencilcocoalquildimetilo; mezcla de hidrocarburos del petróleo, ésteres alquílicos, ácido orgánico y tensioactivo aniónico; alquilpoliglucósido C₉-C₁₁; etoxilato de alcohol fosfatado; etoxilato de alcohol primario natural (C₁₂-C₁₆); copolímero de bloque de EO-PO de di-sec-butilfenol; cobertura de polisiloxano-metilo; etoxilato de nonilfenol + nitrato de amonio de urea; aceite de semilla metilado emulsionado; etoxilato (8 EO) de alcohol tridecílico (sintético); etoxilato (15 EO) de amina de sebo; dioleato-99 de PEG(400).

Los vehículos líquidos que pueden emplearse incluyen agua y disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos típicamente usados incluyen, aunque sin limitación, fracciones o hidrocarburos del petróleo tales como aceite de vaselina, disolventes aromáticos, aceites parafínicos y similares; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; ésteres de los aceites vegetales anteriores; ésteres de monoalcoholes o polialcoholes dihidrícos, trihidrícos u otros polialcoholes inferiores (que contiene 4-6 hidroxilo), tales como estearato de 2-etil hexilo, oleato de *n*-butilo, miristato de isopropilo, dioleato de propilenglicol, succinato de dioctilo, adipato de dibutilo, ftalato de dioctilo y similares; ésteres de ácidos mono-, di- y policarboxílicos y similares. Disolventes orgánicos específicos incluyen tolueno, xileno, nafta del petróleo, aceite de cultivo, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter monometílico de propilenglicol y éter monometílico de dietilenglicol, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetil alquilamidas, dimetilsulfóxido, fertilizantes líquidos y similares. En algunas realizaciones, el agua es el vehículo para la dilución de los productos concentrados.

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

En algunas realizaciones, se utilizan uno o más agentes tensioactivos en las composiciones de la presente divulgación. Dichos agentes tensioactivos se emplean, en algunas realizaciones, tanto en composiciones sólidas como en líquidas, por ejemplo, las diseñadas para diluirse con vehículo antes de la aplicación. Los agentes tensioactivos pueden tener carácter aniónico, catiónico o no iónico y pueden emplearse como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o con otros fines. Los tensioactivos usados convencionalmente en la técnica de formulación y que también

pueden usarse en las presentes formulaciones se describen, entre otros, en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, 1998, y en Encyclopedia of Surfactants, vol. I-III, Chemical Publishing Co., Nueva York, 1980-81. Agentes tensioactivos típicos incluyen sales de sulfatos de alquilo, tales como lauril sulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecylbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol-óxido de alquileo, tales como etoxilato de nonilfenol Cis; productos de adición de alcohol-óxido de alquileo, tales como etoxilato de alcohol C₁₆ tridecílico; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftaleno-sulfonato, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauril trimetilamonio; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; sales de ésteres de fosfato de mono- y dialquilo; aceites vegetales o de semillas tales como aceite de soja, aceite de colza/nabina, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; y ésteres de los aceites vegetales anteriores, por ejemplo, ésteres metílicos.

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

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

La concentración de los ingredientes activos en las composiciones herbicidas de esta divulgación en general es de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 98 por ciento en peso. A menudo se emplean concentraciones de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 90 por ciento en peso. En composiciones diseñadas para emplearlas como productos concentrados, el ingrediente activo en general está presente en una concentración de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 98 por ciento en peso, preferiblemente de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 90 por ciento en peso. Dichas composiciones se diluyen típicamente con un vehículo inerte, tal como agua, antes de la aplicación. Las composiciones diluidas habitualmente aplicadas a las malas hierbas o al emplazamiento de las malas hierbas en general contienen de aproximadamente un 0,0001 a aproximadamente un 1 por ciento en peso de ingrediente activo, y preferiblemente contienen de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 0,05 por ciento en peso.

Las presentes composiciones pueden aplicarse a las malas hierbas o su emplazamiento mediante el uso de espolvoreadores, pulverizadores y aplicadores de gránulos terrestres o aéreos convencionales, por adición al agua de riego o de inundación, y por otros medios convencionales conocidos por los expertos en la materia.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritas en este documento se aplican como una aplicación tras las germinación, aplicación antes de la germinación, aplicación en el agua para arrozal inundado o masas de agua (por ejemplo, estanques, lagos y ríos), o aplicación en zonas quemadas.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionadas en este documento se utilizan para controlar malas hierbas en cultivos, incluyendo, aunque sin limitación, cítricos, manzanas, caucho, oleaginosas, palma, plantas de silvicultura, arroz sembrado directamente, sembrado en agua y trasplantado, trigo, cebada, avena, centeno, sorgo, maíz, pastos, prados, pastizales, tierras en barbecho, césped, huertos de árboles y vides, cultivos acuáticos o en filas, así como entornos no de cultivo, por ejemplo, control de vegetación industrial (IVM) o servidumbres de paso. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones se usan para controlar plantas leñosas, malas hierbas de hoja ancha y cespitosa, o juncias.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionadas en este documento se utilizan para controlar la vegetación no deseable en el arroz. En determinadas realizaciones, la vegetación no deseable es *Brachiaria platyphylla* (Groseb.) Nash (pasto bandera, BRAPP), *Digitaria sanguinalis* (L.) Scop. (pata de gallina, DIGSA), *Echinochloa crus-galli* (L.) P. Beauv. (pasto de corral, ECHCG), *Echinochloa colonum* (L.) LINK (arrocillo silvestre, ECHCO), *Echinochloa oryzoides* (Ard.) Fritsch (pasto de agua temprano, ECHOR), *Echinochloa oryzicola* (Vasinger) Vasinger (pasto de agua tardío, ECHPH), *Ischaemum rugosum* Salisb. (paja rugosa, ISCRU), *Leptochloa chinensis* (L.) Nees (cola china, LEFCH), *Leptochloa fascicularis* (Lam.) Gris (cola americana, LEFFA), *Leptochloa Panicoides* (Presl.) Hitchc. (cola amazónica, LEFPA), *Panicum dichotomiflorum* (L.) Michx. (falso maíz, PANDi), *Paspalum dilatatum* Poir. (heno lenoso, PASDI), *Cyperus difformis* L. (junquillo, CYPDI), *Cyperus esculentus* L. (juncia avellanada, CYPES), *Cyperus iria* L. (juncia lisa, CYPIR), *Cyperus rotundus* L. (juncia real, CYPRO), especies *Eleocharis* (ELOSS), *Fimbristylis miliacea* (L.) Vahl (cipéracea del arroz, FIMMI), *Schoenoplectus juncooides* Roxb. (espadaña japonesa, SCPJU), *Schoenoplectus maritimus* L. (palla, SCPMA), *Schoenoplectus mucronatus* L. (espadaña de los campos de arroz, SCPMU), especies *Aeschynomene*, (veza norteña, AESSS), *Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb. (lagunilla, ALRPH), *Alisma plantago-aquatica* L. (plantago de agua común, ALSPA), especies de *Amaranthus*, (verdulagas y amarantos, AMASS), *Ammannia coccinea*

Rottb. (amania, AMMCO), *Eclipta Alba* (L.) Hassk. (falsa margarita americana, ECLAL), *Heteranthera limosa* (SW.) Willd./Vahl (cucharilla, HETLI), *Heteranthera reniformis* R. & P. (buche de gallina, HETRE), *Ipomoea hederacea* (L.) Jacq. (dondiego de día trepador, IPOHE), *Lindernia dubia* (L.) Pennell (pimpinela falsa baja, LIDDU), *Monochoria korsakowii* Regel & Maack (monochoria, MOOKA), *Monochoria vaginalis* (Burm. F.) C. Presl ex Kuhth. (monochoria, MOOVA),
 5 *Murdannia nudiflora* (L.) Brenan (pata de guanaco, MUDNU), *Polygonum pensylvanicum* L. (pata de perdiz de Pensilvania, POLPY), *Polygonum persicaria* L. (persicaria manchada, POLPE), *Polygonum hydropiperoides* Michx. (pata de perdiz suave, POLHP), *Rotala indica* (Willd.) Koehne (rotala enana, ROTIN), *Sagittaria* sp., (punta de flecha, SAGSS), *Sesbania exaltata* (Raf.) Cory/Rydb. Ex Hill (cáñamo colorado, SEBEX), o *Sphenoclea zeilleanica* Gaertn. (correhuela de los caminos, SPDZE).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento se utilizan para controlar la vegetación no deseable en cereales. En determinadas realizaciones, la vegetación no deseable es *Alopecurus myosuroides* Huds. (cola de zorra, ALOMY), *Apera spica-venti* (L.) Beauv. (pasto de invierno, APESV), *Avena fatua* L. (avena loca, AVEFA), *Bromus tectorum* L. (arabueyes BROTE), *Lolium multiflorum* Lam. (vallico italiano, LOLMU),
 15 *Phalaris minor* Retz. (alpiste pequeño, PHAMI), *Poa annua* L. (pasto azul de invierno, POAAN), *Setaria pumila* (Poir.) Roemer & J.A. Schultes (cola de zorra amarilla, SETLU), *Setaria viridis* (L.) Beauv. (almorejo verde, SETVI), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo cundidor, CIRAR), *Galium aparine* L. (amor de hortelano, GALAP), *Kochia scoparia* (L.) Schrad. (Kochia, KCHSC), *Lamium purpureum* L. (ortiga muerta, LAMPU), *Matricaria recutita* L. (manzanilla silvestre, MATCH),
 20 *Matricaria matricarioides* (Less.) Porter (manzanilla suave, MATMT), *Papaver rhoeas* L. (amapola común, PAPRH), *Polygonum convolvulus* L. (enredadera del trigo, POLCO), *Salsola tragus* L. (barrilla, SASKR), *Stellaria media* (L.) Vill. (pamplina común, STEME), *Veronica Persica* Poir. (verónica, VERPE), *Viola arvensis* Murr. (pensamiento silvestre, VIOAR), o *Viola tricolor* L. (violeta silvestre, VIOTR).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento se utilizan para controlar la vegetación no deseable en el prado y el pasto. En determinadas realizaciones, la vegetación no deseable es *Ambrosia Artemisiifolia* L. (ambrosia común, AMBEL), *Cassia obtusifolia* (casia falcada, CASOB), *Centaurea maculosa* auct. no lam. (centaurea moteada, CENMA), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo cundidor, CIRAR), *Convolvulus arvensis* L. (correhuela, CONAR), *Euphorbia esula* L. (lechetrezná frondosa, EPHES), *Lactuca serriola* L./Torn. (lechuga silvestre, LACSE),
 25 *Plantago lanceolata* L. (llantén menor, PLALA), *Rumex obtusifolius* L. (acedera, RUMOB), *Sida spinosa* L. (sida espinosa, SIDSP), *Sinapis arvensis* L. (mostaza silvestre, SINAR), *Sonchus arvensis* L. (cerraña, SONAR), *Solidago* sp. (vara de oro, SOOSS), *Taraxacum officinale* G.H. Weber ex Wiggers (diente de león, TAROF), *Trifolium repens* L. (trébol blanco, TRFRE), o *Urtica dioica* L. (ortiga común, URTDI).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento se utilizan para controlar la vegetación no deseable encontrada en cultivos en hileras. En determinadas realizaciones, la vegetación no deseable es *Alopecurus myosuroides* Huds. (cola de zorra, ALOMY), *Avena fatua* L. (avena loca, AVEFA), *Brachiaria platyphylla* (Groseb.) Nash (pasto bandera, BRAPP), *Digitaria sanguinalis* (L.) Scop. (pata de gallina, DIGSA), *Echinochloa crus-galli* (L.) P. Beauv. (pasto de corral, ECHCG), *Echinochloa colonum* (L.) Link (arrocillo silvestre, ECHCO), *Lolium multiflorum* Lam. (vallico italiano, LOLMU), *Panicum dichotomiflorum* Michx. (falso maíz, PANDI), *Panicum miliaceum* L. (mijo común, PANMI), *Setaria faberi* Henm (almorejo gigante, SETFA), *Setaria viridis* (L.) Beauv. (almorejo verde, SETVI), *Sorgo halepense* (L.) Pers. (sorgo forrajero, SORHA), *Sorghum bicolor* (L.) Moench ssp. *Arundinaceum* (mijo grande, SORVL1),
 40 *Cyperus esculentus* L. (juncia avellanda, CYPES), *Cyperus rotundus* L. (juncia real, CYPRO), *Abutilon theophrasti* Medik. (verbasco, ABUTH), *Amaranthus* sp. (verdulagas y amarantos, AMASS), *Ambrosia Artemisiifolia* L. (ambrosia común, AMBEL), *Ambrosia psilostachya* D.C. (ambrosia occidental, AMBPS), *Ambrosia trifida* L. (ambrosia gigante, AMBTR),
 45 *Asclepias syriaca* L. (algodoncillo común, ASCSY), *Chenopodium album* L. (cenizo, CHEAL), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cardo cundidor, CIRAR), *Commelina benghalensis* L. (cornelina, COMBE), *Datura stramonium* L. (estramonio, DATST), *Daucus carota* (zanahoria salvaje, DAUCA), *Euphorbia heterophylla* L. (flor de Pascua silvestre, EPHHL), *Erigeron bonariensis* L. (rama negra, ERIBO), *Erigeron canadensis* L. (erigeron canadiense, ERICA), *Helianthus annuus* L. (girasol común, HELAN), *Jacquemontia tamnifolia* (L.) Griseb. (dondiego de flores pequeñas, IAQTA), *Ipomoea hederacea* (L.) Jacq. (dondiego de día trepador, IPOHE), *Ipomoea lacunosa* L. (dondiego de día blanco, IPOLA), *Lactuca serriola* L./Torn. (lechuga silvestre, LACSE), *Portulaca oleracea* L. (verdulaga, POROL), *Sida spinosa* L. (sida espinosa, SIDSP), *Sinapis arvensis* L. (mostaza silvestre, SINAR), *Solanum ptychantum* Dunal (belladona oriental, SOLPT), o *Xanthium strumarium* L. (cadillo común, XANST).

En algunas realizaciones, se emplean tasas de aplicación de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.000 gramos/hectárea (g/ha) en operaciones después de la germinación. En algunas realizaciones, se emplean tasas de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.000 g/ha en operaciones antes de la germinación.

En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en este documento se usan junto con uno o más herbicidas diferentes para controlar una variedad más amplia de vegetación no deseable. Cuando se usan junto con otros herbicidas, los compuestos actualmente reivindicados pueden formularse con el otro herbicida o herbicidas, mezclarse en el depósito con el otro herbicida o herbicidas, o aplicarse secuencialmente con el otro herbicida o herbicidas. Algunos de los herbicidas que pueden emplearse junto con los compuestos de la presente divulgación incluyen: 4-CPA, 4-CPB, 4-CPP, 2,4-D, sal de colina de 2,4-D, ésteres de 2,4-D y aminas, 2,4-DB, 3,4-DA, 3,4-DEB, 2,4-DEP, 3,4-DP, 2,3,6-TBA, 2,4,5-T, 2,4,5-TB, acetocloro, acifluorfen, acetonitrilo, acroleína, alacloro, alidocloro, alcohol alílico, alorac, ametrídona, ametrina, amibuzina, amicarbazona, amidosulfurón, aminociclopiracloro, aminopiridil, amiprofós-

metilo, amitrol, sulfamato de amonio, anilofós, anisurón, asulam, atratón, atrazina, azafenidina, azimsulfurón, aziprotina, barban, BCPC, beflubutamid, benazolina, bencarbazona, benfluralina, benfuresato, bensulfurón-metilo, bensulida, bentiocarb, bentazona-sodio, benzadox, benzfendizona, benzipram, benzobiciclón, benzofenap, benzofluor, benzoilprop, benzotiazurón, biciclopirona, bifenox, bilanafós, bispiribaco-sodio, bórax, bromacil, bromobonil, bromobutida, bromofenoxim, bromoxinil, brompirazon, butaclor, butafenacil, butamifós, butenaclor, butidazol, butiurón, butralina, butroxidim, buturón, butilato, ácido cacodílico, cafenstrol, clorato de calcio, cianamida de calcio, cambendiclor, carbasulam, carbetamida, carboxazol, clorprocarb, carfentrazona-etilo, CDEA, CEPC, clometoxifén, clorambén, cloranocril, clorazifop, clorazina, clorbromurón, clorbufam, cloreturón, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cloridazón, clorimurón, clornitrofén, cloropón, clorotolurón, cloroxurón, cloroxinil, clorprofam, clorsulfurón, clortal, clortiamid, cinidón-etilo, cinmetilín, cinosulfurón, cisanilida, cletodim, clidinato, clodinafop-propargilo, clofop, clomazona, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopiralid, cloransulam-metilo, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credazina, cresol, cumilurón, cianatrín, cianazina, cicloato, ciclosulfamurón, cicloxidim, ciclurón, cihalofop-butilo, cipercuat, ciprazina, ciprazol, cipromid, daimurón, dalapón, dazomet, delaclor, desmedifam, desmetrina, di-alato, dicamba, diclobenil, dicloralurea, diclormato, diclorprop, diclorprop-P, diclofop, diclosulam, dietamcuat, dietatíl, difenopentén, difenoxurón, difenzocuat, diflufenicidín, diflufenoxipir, dimefurón, dimepiperato, dimetacloro, dimetametrina, dimetenamid, dimetenamid-P, dimexano, dimidazón, dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, difenamid, dipropetrina, dicuat, disul, ditiopir, diurón, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinafina, endotal, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, etalfluralín, etbenzamida, etametsulfurón, etidimurón, etiolato, etobenzamid, etobenzamid, etofumesato, etoxifén, etoxisulfurón, etinofán, etnipromid, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P-etilo, fenoxaprop-P-etilo + isoxadifén-etilo, fenoxasulfona, fenteracol, fentiafop, fentrazamida, fenurón, sulfato ferroso, flamprop, flamprop-M, flazasulfurón, florasulam, fluaizifop, fluaizifop-P-butilo, fluaizolato, flucarbazona, flucetosulfurón, flucloaril, flufenacet, flufenicán, flufenpir-etilo, flumetsulam, flumezina, flumicloraco-pentilo, flumioxazina, flumipropin, flumeturón, fluorodifén, fluoroglicofén, fluoromidina, fluoronitrofén, fluotiurón, flupoxam, flupropacil, flupropanato, flupirsulfurón, fluridona, flurocloridona, fluroxipir, flurtamona, flutiacet, fomesafén, foramsulfurón, fosamina, furiloxifén, glufosinato, glufosinato-amonio, glifosato, halosafén, halosulfurón-metilo, haloxidina, haloxifop-metilo, haloxifop-P-metilo, halauxifén-metilo, hexacloroacetona, hexaflurato hexazinona, imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquín, imazetapir, imazosulfurón, indanofán, indaziflam, yodobonil, yodometano, yodosulfurón, iofensulfurón, ioxinil, ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbamid, isocil, isometiozina, isonorurón, isopolínato, isopropalín, isoproturón, isourón, isoxabén, isoxaclortol, isoxaflutol, isoxapirifop, karbutilato, ketospiradox, lactofén, lenacil, linurón, MAA, MAMA, ésteres de MCPA y aminas, MCPA-tioetilo, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, meclonoterb, mefenacet, mefluidida, mesoprazina, mesosulfurón, mesotrina, metam, metamifop, metamitrón, metazacloro, metazosulfurón, metflurazón, metabenzotiazurón, metalpropalina, metazol, metiobencarb, metiozolina, metiurón, metometón, metoprotina, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metildimurón, metobenzurón, metobromurón, metolacloro, metosulam, metoxurón, metribuzina, metsulfurón, molinato, monalida, monisourón, ácido monocloroacético, monolinurón, monurón, morfamcuat, MSMA, naproanilida, napropamida, napropamida-M, naptalam, neburón, nicosulfurón, nipiraclofen, nitalina, nitrofén, nitrofluorén, norflurazón, norurón, OCH, orbencarb, *orto*-diclorobenceno, ortosulfamurón, orizalina, oxadiargil, oxadiazón, oxapirazón, oxasulfurón, oxaziclomefona, oxifluorfen, paraflufén-etilo, paraflurón, paracuat, pebulato, ácido pelargónico, pendimetalina, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanocloro, pentoxazona, perfluidona, petoxamid, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzurón, acetato de fenilmercurio, picloram, picolinafén, pinoadén, piperofós, arsenito de potasio, azida de potasio, cianato de potasio, pretilacloro, primisulfurón-metilo, prociazina, prodiamina, profluaol, profluralina, profoxidim, proglinafina, prohexadiona-calcio, prometón, prometrina, propacloro, propanil, propaquizafop, propazina, profam, propisocloro, propoxicarbazona, propirisulfurón, propizamida, prosulfalina, prosulfocarb, prosulfurón, proxán, prinacloro, pidanón, piraclonil, piraflufén, piraflutol, pirazofol, pirazolinato, pirazosulfurón-etilo, pirazoxifén, piribenzoxim, piributicarb, piriocloro, piridafol, piridato, pirifaltol, piriminobac, pirimisulfán, piritiobac-metilo, piroxasulfona, piroxulam, quinclocloro, quinmeraco, quincloclamina, quinonamid, quizalofop, quizalofop-P-etilo, rodetanil, rimsulfurón, saflufenacil, S-metolacloro, sebutilazina, secbumetón, setoxidim, sidurón, simazina, simetón, simetrín, SMA, arsenito de sodio, azida de sodio, clorato de sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfometurón, sulfosato, sulfosulfurón, ácido sulfúrico, sulglicapina, swep, TCA, tebutam, tebutiurón, tefuritriona, tembotriona, tepaloxidim, terbacil, terbucarb, terbucloro, terbumetón, terbutilazina, terbutrín, tetraflurón, tenilcloro, tiazafurón, tiazopir, tidiazimin, tidiazurón, tiencarbazona-metilo, thifensulfurón, tiobencarb, tiocarbazil, tioclorim, toprameazona, tralcoxidim, triafamona, tri-alato, triasulfurón, triaziflam, tribenurón, tricamba, ésteres de tricloropir y aminas, tridifano, trietazina, trifloxisulfurón, trifluralina, triflusulfurón, trifop, trifopsima, trihidroxitiazina, trimeturón, tripropindán, tritac, tritosulfurón, vernolato y xilacloro.

55 Los compuestos y composiciones de la presente divulgación en general pueden emplearse en combinación con protectores de herbicidas conocidos, tales como benoxacor, bentiocarb, brasinolida, cloquintocet (por ejemplo, mexil), ciometrinil, daimurón, diclormid, dieldrin, dimepiperato, disulfotón, fenclorazol-etilo, fenclorim, flurazol, fluxofenim, flumetazur, proteínas harpina, isoxadifén-etilo, mefenpir-dietilo, MG 191, MON 4660, anhídrido naftálico (NA), oxabetrinil, R29148 y amidas del ácido *N*-fenilsulfonilbenzoico, para potenciar su selectividad.

60 Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento pueden usarse para controlar la vegetación no deseable en cultivos tolerantes a glifosato, tolerantes a glufosinato, tolerantes a dicamba, tolerantes a fenoxi auxina, tolerantes a piridiloxi auxina, tolerantes a ariloxifenoxipropionato, tolerantes a inhibidor de acetil CoA carboxilasa (ACCase), tolerantes a imidazolinona, tolerantes a un inhibidor de acetolactato sintasa (ALS), tolerantes a inhibidor de 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa (HPPD), tolerantes a inhibidor de protoporfirinógeno oxidasa (PPO), tolerantes a triazina
65 y tolerantes a bromoxinil (tales como, aunque sin limitación, soja, algodón, canola/colza oleaginosas, arroz, cereales, maíz, césped, etc.). por ejemplo, junto con glifosato, glufosinato, dicamba, fenoxi auxinas, piridiloxi auxinas,

ariloxifenoxipropionatos, inhibidores de ACCasa, imidazolinonas, inhibidores de ALS, inhibidores de HPPD, inhibidores de PPO, triazinas y bromoxinil. Las composiciones y los métodos pueden usarse para controlar la vegetación no deseable en cultivos que poseen rasgos múltiples o acumulados que confieren tolerancia a múltiples compuestos químicos y/o inhibidores de múltiples modos de acción.

Los compuestos y composiciones proporcionadas en este documento también pueden emplearse para controlar malas hierbas resistentes o tolerantes a herbicidas. Las malas hierbas resistentes o tolerantes ilustrativas incluyen, aunque sin limitación, biotipos resistentes o tolerantes a inhibidores de acetolactato sintasa (ALS), inhibidores del fotosistema II, inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACCasa), auxinas sintéticas, inhibidores del fotosistema I, inhibidores de 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato (EPSP) sintasa, inhibidores del ensamblaje de microtúbulos, inhibidores de la síntesis de lípidos, inhibidores de protoporfirinógeno oxidasa (PPO), inhibidores de la biosíntesis de carotenoides, inhibidores de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), inhibidores de fitoeno desaturasa (PDS), inhibidores de glutamina sintetasa, inhibidores de 4-hidroxifenil-piruvato-dioxigenasa (HPPD), inhibidores de la mitosis, inhibidores de la biosíntesis de la celulosa, herbicidas con múltiples modos de acción tales como quinclorac y herbicidas no clasificados tales como los ácidos arilaminopropiónicos, difenzoquat, endotal y organoarsénicos. Las malas hierbas resistentes o tolerantes ilustrativas incluyen, aunque sin limitación, biotipos con resistencia o tolerancia a múltiples herbicidas, múltiples clases de compuestos químicos y múltiples modos de acción de herbicidas.

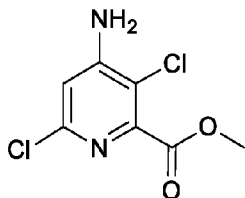
Las realizaciones descritas y los siguientes ejemplos son con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones. Serán evidentes otras modificaciones, usos o combinaciones con respecto a las composiciones descritas en este documento para los expertos en la materia sin alejarse del espíritu y alcance de la materia en cuestión reivindicada.

Ejemplos

Síntesis de precursores

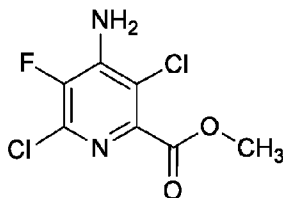
Consideraciones generales: Los espectros de flúor se adquirieron a 376 MHz en un espectrómetro Bruker DRX400. Los espectros son con referencia a triclorofluorometano (CFCl₃) como patrón externo y típicamente se realizaron con desacoplamiento de protones.

Ejemplo 1: Preparación de 4-amino-3,6-dicloropicolinato de metilo (principal A)



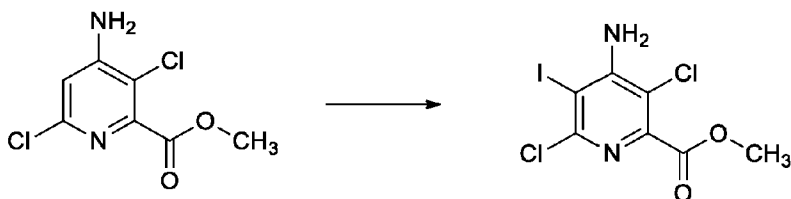
Preparado como se describe en Fields *et al.*, documento WO 2001051468 A1.

Ejemplo 2: Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-fluoropicolinato de metilo (principal B)



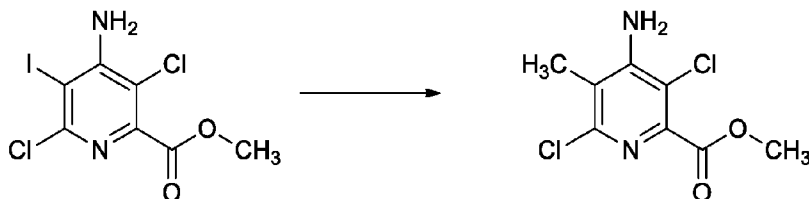
Preparado como se describe en Fields *et al.*, Tetrahedron Letters 2010, 51, 79-81.

Ejemplo 7: Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-yodopicolinato de metilo



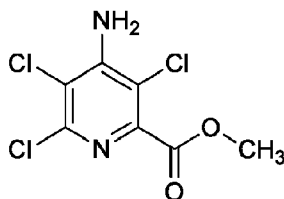
Se disolvieron 4-amino-3,6-dicloropicolinato de metilo (10,0 g, 45,2 mmol), ácido peryódico (3,93 g, 17,2 milimoles (mmol)), y yodo (11,44 g, 45,1 mmol) en metanol (30 ml) y se agitaron a reflujo a 60 °C durante 27 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con éter dietílico y se lavó dos veces con bisulfito de sodio acuoso saturado. Las capas acuosas se extrajeron una vez con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (12,44 g, 79 %): p.f. 130,0-131,5 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,56 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 163,80, 153,00, 152,75, 145,63, 112,12, 83,91, 53,21; EIMS *m/z* 346.

Ejemplo 8: Preparación de 4-amino-3,6-dicloro-5-metilpicolinato de metilo (principal D)



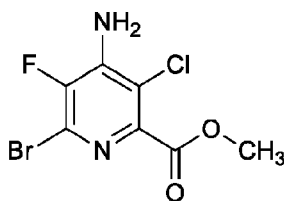
Una mezcla de 4-amino-3,6-dicloro-5-yodopicolinato de metilo (8,1 g, 23,4 mmol), tetrametilestanano (8,35 g, 46,7 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,5 g, 3,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se irradió en un microondas Biotage Initiator™ a 120 °C durante 30 min, con control de la temperatura con sensor infrarrojos (IR) externo desde el lateral. La mezcla de reacción se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (4,53 g, 83 %): p.f. 133-136 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,92 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164,34, 150,24, 148,69, 143,94, 117,01, 114,60, 53,02, 14,40; ESIMS *m/z* 236 ([M+H]⁺), 234 ([M-H]⁻).

Ejemplo 12: Preparación de 4-amino-3,5,6-tricloropicolinato de metilo (principal H)



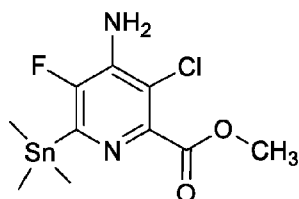
Preparado como se describe en Finkelstein *et al.*, documento WO 2006062979 A1.

Ejemplo 13: Preparación de 4-amino-6-bromo-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (principal I)



Preparado como se describe en Arndt *et al.*, documento US 20120190857 A1.

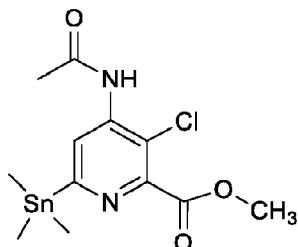
Ejemplo 14: Preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(trimetilestanil)picolinato de metilo (principal J)



Se combinaron 4-amino-6-bromo-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (500 miligramos (mg), 1,8 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestanano (580 mg, 1,8 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (120 mg, 0,18 mmol) en dioxano seco (6 ml), se rociaron con una corriente de nitrógeno durante 10 min y después se calentaron hasta 80 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se agitó con acetato de etilo (25 ml) y NaCl saturado (25 ml) durante 15 min. La fase orgánica se separó,

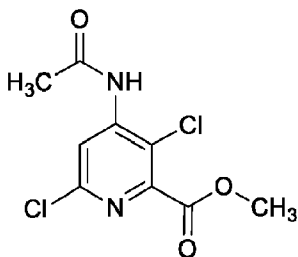
se filtró a través de tierra diatomácea, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo (4 ml), se agitó y se trató en porciones con hexanos (15 ml). La solución blanca lechosa se decantó de cualquier sólido producido, se filtró a través de lana de vidrio y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (660 mg, 100 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,63 (d, $J = 29,1$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 0,39 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -130,28; EIMS m/z 366.

Ejemplo 15: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-(trimetilestanil)-picolinato de metilo (principal K)



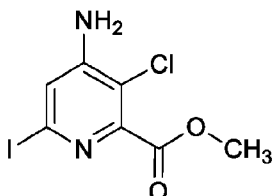
Preparado como se describe en Balko *et al.*, documento WO 2003011853 A1.

Ejemplo 16: Preparación de 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo (principal I)



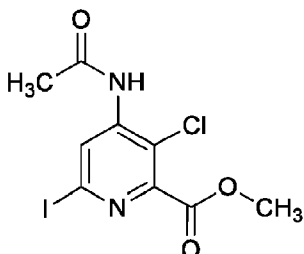
Preparado como se describe en Fields *et al.*, documento WO 2001051468 A1.

Ejemplo 17: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-yodopicolinato de metilo (principal M)



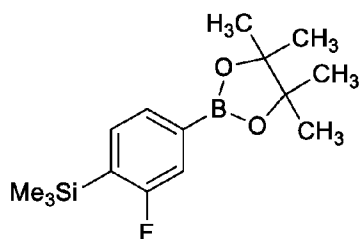
Preparado como se describe en Balko *et al.*, documento WO 2007082098 A2.

Ejemplo 18: Preparación de 4-acetamido-3-cloro-6-yodopicolinato de metilo (principal N)



Preparado como se describe en Balko *et al.*, documento WO 2007082098 A2.

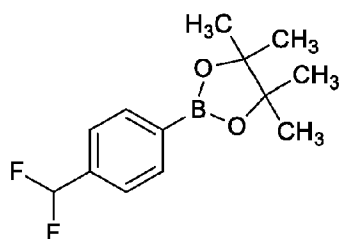
Ejemplo 23: Preparación de (2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano (ejemplo de referencia que no forma parte de la invención)



Una solución 2,5 M de n-BuLi (8,5 ml, 21 mmol, 1,1 equiv.) se añadió a una solución agitada de (4-bromo-2-fluorofenil)trimetilsilano (4,8 g, 19 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (80 ml) a -78 °C. La solución naranja resultante se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,4 ml, 21 mmol, 1,1 equiv.) y la solución naranja turbia se dejó calentar lentamente hasta 23 °C, al permitir que el baño de hielo seco/acetona se funda, y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se ajustó hasta aproximadamente pH 4 usando ácido clorhídrico (HCl) 1 M, y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad, y se concentraron por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título como un semisólido amarillo pálido (6,0 g, 99 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (dt, *J* = 7,5, 1 Hz, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 1,34 (s, 12H), 0,29 (d, *J* = 1 Hz, 9H).

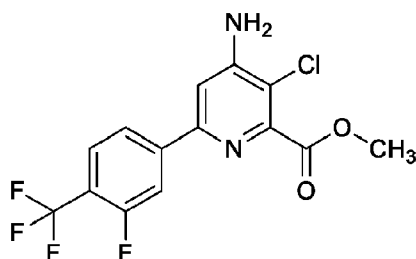
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos divulgados en el ejemplo 23:

2-(4-(Difluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (a d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,50 (a d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,65 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 1,35 (s, 12H).

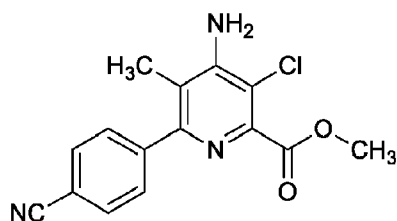
Ejemplo 40. Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)picolinato de metilo (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)



4-Amino-3,6-dicloropicolinato de metilo (630 mg, 2,85 mmol), 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,06 g, 3,65 mmol, 1,3 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (209 mg, 0,30 mmol, 0,1 equiv.) y fluoruro de potasio (510 mg, 8,8 mmol, 3 equiv.) en acetonitrilo/agua (8 ml, 3:1) se taparon en un vial de 25 ml en un reactor microondas Biotage Initiator™ durante 20 min a 115 °C, con control de temperatura por sensor IR externo desde el lateral del recipiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto en bruto se cargó en un cartucho de Celite® y se secó en un horno de vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa ultrarrápida (0-60, 60, 60-100 % de acetonitrilo/agua) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0,57 g, 57 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos divulgados en el ejemplo 40:

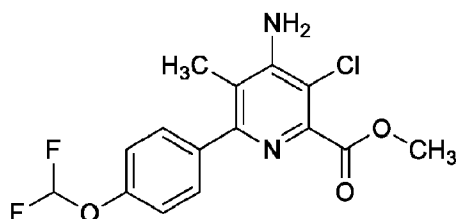
4-Amino-3-cloro-6-(4-cianofenil)-5-metilpicolinato de metilo (compuesto 83)



El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 40 con principal D y se aisló como un sólido naranja (180 mg, 55 %).

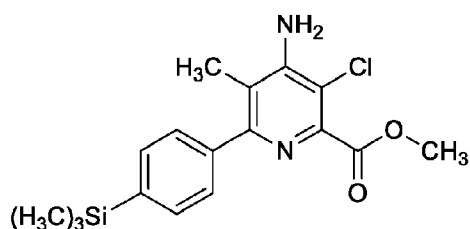
5

4-Amino-3-cloro-6-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metilpicolinato de metilo (compuesto 111)



El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 40 y se aisló como un sólido amarillo ceroso (120 mg, 32 %).

4-Amino-3-cloro-5-metil-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato de metilo

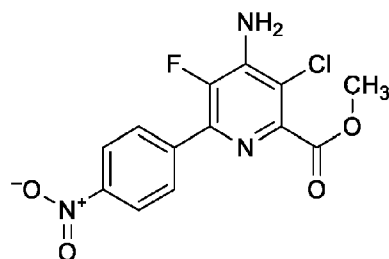


15

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 40 con principal D y se aisló como un sólido amarillo (1,11 g, 45 %): p.f. 160-163 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 0,28 (s, 9H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 167,01, 157,65, 150,16, 146,19, 141,69, 141,24, 134,39, 129,61, 117,96, 114,49, 53,95, 15,86, 1,16; ESIMS *m/z* 348 ([M]⁺).

20

Ejemplo 41: Preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-nitrofenil)picolinato de metilo (compuesto 95)



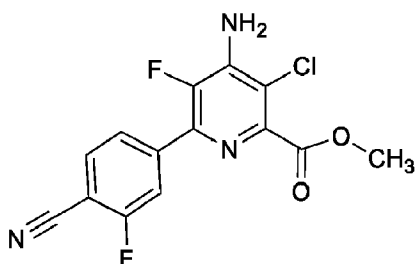
25

A una suspensión de principal B (250 mg, 1,05 mmol), ácido (4-nitrofenil)borónico (192 mg, 1,15 mmol), fluoruro de cesio (CsF; 315 mg, 2,09 mmol) y sal sódica de hidrato de tris(3-sulfonatofenil)fosfina (TPPTS, 60 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de agua/acetonitrilo (2,8/0,7 ml) se le añadió acetato de paladio (12 mg, 0,05 mmol). En un microondas de sobremesa Biotage[™] la mezcla se calentó hasta 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite[®], se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Los orgánicos entonces se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron al vacío, y después se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir un sólido amarillo (150 mg, 44 %).

30

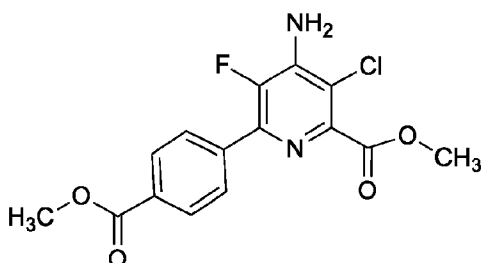
Ejemplo 42: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-fluoropicolinato de metilo (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)

35



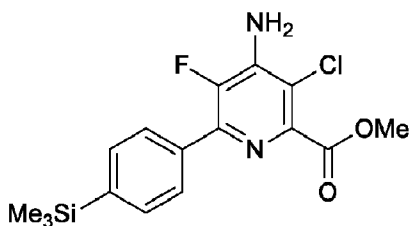
Se combinaron principal B (0,300 g, 1,255 mmol), ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (0,248 g, 1,506 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,088 g, 0,126 mmol), y fluoruro de cesio (0,381 g, 2,51 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (2 ml) y se calentaron en un reactor microondas a 110 °C durante 20 min. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; eluyendo con 5-60 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,189 g, 46,5 %).

Ejemplo comparativo 43: Preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)picolinato de metilo (compuesto 190)



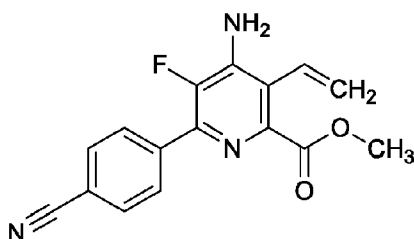
Se combinaron principal B (0,4 g, 1,673 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,392 g, 2,175 mmol), fluoruro de potasio (0,253 g, 4,35 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,059 g, 0,084 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción entonces se irradió en un microondas a 110 °C en un vial cerrado herméticamente durante 20 min. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se concentró sobre gel de sílice. Esta mezcla se aplicó en la parte superior de una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con un sistema disolvente de gradiente de 5-60 % de acetato de etilo en hexanos. Este proceso produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0,230 g, 40,6 %).

Ejemplo 47: Preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato de metilo (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)



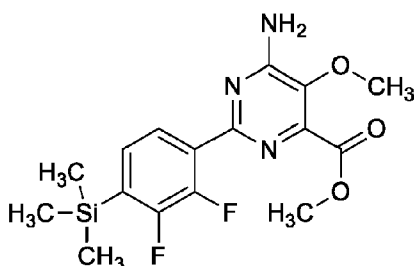
Se combinaron principal B (600 mg, 2,5 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (4-(trimetilsilil)fenil)borónico (540 mg, 2,8 mmol, 1,1 equiv.) en un vial de 20 ml seguido de fluoruro de cesio (420 mg, 2,8 mmol, 1,1 equiv.), acetato de paladio (28 mg, 0,13 mmol, 0,05 equiv.) y 3,3',3''-fosfinatriiltribencenosulfonato de sodio (140 mg, 0,25 mmol, 0,10 equiv.). Se añadió una mezcla 3:1 de agua:acetonitrilo (7,2 ml) y la mezcla parda resultante se tapó y se puso en un reactor microondas Biotage Initiator™ durante 5 min a 150 °C, con control de la temperatura por sensor IR externo desde el lateral del recipiente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (5 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (33 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (700 mg, 79 %): p.f. 148-150 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 4,88 (s a, 2H), 3,98 (s, 3H), 0,29 (s, 9H); ESIMS *m/z* 353 ([M+H]⁺).

Ejemplo 57: Preparación de 4-amino-6-(4-cianofenil)-5-fluoro-3-vinilpicolinato de metilo (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)



A un vial seguro de microondas de 5 ml se le añadieron fluoruro de potasio (0,227 g, 3,90 mmol), 4-amino-6-cloro-5-fluoro-3-vinilpicolinato de metilo (0,3 g, 1,301 mmol), cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (0,091 g, 0,130 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0,313 g, 1,366 mmol). Se añadió una mezcla de agua (1 ml) y acetonitrilo (2 ml), y la reacción se tapó y se puso en un reactor microondas Biotage Initiator™ durante 20 min a 115 °C, con control de la temperatura por sensor IR externo desde el lateral del recipiente. Después enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml) y agua (25 ml), y la capa orgánica se filtró a través de un tapón de algodón. Se combinó una extracción adicional usando EtOAc (25 ml) con el CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄ (50 g). Después de la filtración de los orgánicos combinados a través de a tampón de algodón y concentración en un evaporador rotatorio, el residuo se purificó usando un sistema de purificación Teledyne ISCO con un sistema eluyente de gradiente de CH₂Cl₂ y EtOAc para producir el compuesto del título como un sólido castaño (297 mg, 76 %).

Ejemplo 61: Preparación de 6-amino-2-(2,3-difluoro-4-(trimetilsilil)fenil)-5-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo (no parte de la invención)



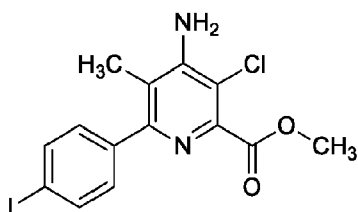
Se combinaron (2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)trimetilsilano (1,3 g, 4,2 mmol) (por ejemplo, documento WO 2013003740 A1), principal C (750 mg, 3,5 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (240 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo-agua 1:1 v/v (10 ml) y se calentaron hasta 115 °C durante 30 min mediante microondas. La mezcla enfriada se repartió entre NaCl saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (330 mg, 26 %): p.f. 157-159 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (ddd, J = 7,5, 6,0, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 7,7, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 0,34 (d, J = 0,7 Hz, 9H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -127,10 to -127,25 (m), -142,40 (dd, J = 22,6, 3,6 Hz); ESIMS m/z 368 ([M+H]⁺).

Ejemplo 62: Procedimiento general para acoplamiento de Suzuki (método A)

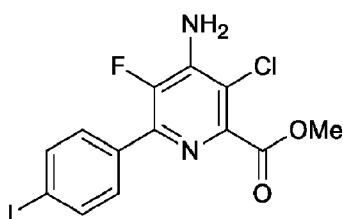
Se burbujeó argón a través de una solución de principal A, principal B o principal C (1,0 equiv.), un ácido borónico (1,0 equiv.), Na₂CO₃ (2,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) en tolueno:etanol 1:1 (20 vol) durante 15 min en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción entonces se calentó en el tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. (Nota: La capa acuosa contenía productos de ácido carboxílico que se aislaron como se describe a continuación). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se lavaron con solución saturada de salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa para obtener los ésteres puros. La capa acuosa se acidificó hasta pH 2 usando HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa para obtener los derivados de ácido carboxílico puros.

Ejemplo 63: Procedimiento general para acoplamiento de Suzuki (método B)

Se burbujeó argón a través de una solución de principal A, principal B o principal C (0,8 equiv.), un ácido borónico (1,0 equiv.), NaHCO₃ (solución 2 M, 1,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) en dioxano seco (20 vol) durante 15 min en un tubo cerrado herméticamente. El tubo cerrado herméticamente se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se lavó con solución saturada de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; eluyendo con 5-40 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto puro.

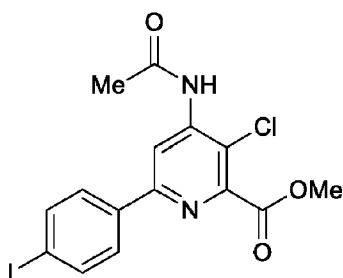
Ejemplo 65: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-yodofenil)-5-metilpicolinato de metilo (compuesto 136)

A 4-amino-3-cloro-5-metil-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato de metilo (0,95 g, 2,72 mmol) en diclorometano (9 ml) se le añadió monoclورو de yodo (920 mg, 5,67 mmol) en diclorometano (4,5 ml) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de acetato de etilo/hexanos) produjo el compuesto del título como un sólido rojo anaranjado (618 mg, 56 %).

Ejemplo 66: Preparación de 4-amino-6-(4-yodofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (compuesto 118)

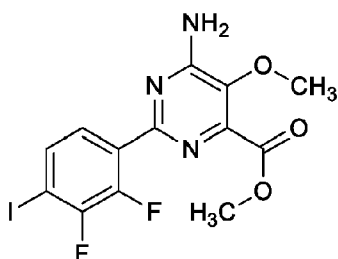
Se añadió monoclورو de yodo (280 mg, 1,7 mmol, 2,0 equiv.) a una solución agitada de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato de metilo (300 mg, 0,85 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (5,7 ml) a 23 °C. La solución parda resultante se agitó a 23 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (100 ml) y se extrajo con diclorometano (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (33 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto del título como un polvo púrpura pálido (250 mg, 71 %).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos divulgados en el ejemplo 66:

4-Acetamido-3-cloro-6-(4-yodofenil)picolinato de metilo

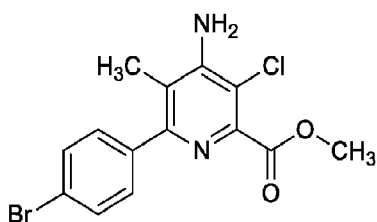
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); ESIMS *m/z* 431 ([M+H]⁺).

Ejemplo 68: Preparación de 6-amino-2-(2,3-difluoro-4-yodofenil)-5-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)



Se agitó 6-amino-2-(2,3-difluoro-4-(trimetilsilil)fenil)-5-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo (330 mg, 0,90 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml), se trató con monocloruro de yodo (1,0 g, 6,9 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 21 h. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfito de sodio al 15 %, se lavó con NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material se purificó por RP-HPLC usando acetonitrilo al 70 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg, 66 %).

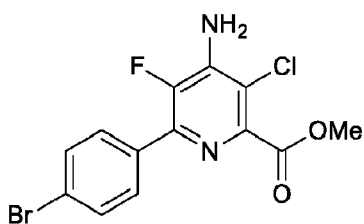
Ejemplo 70: Preparación de 4-amino-6-(4-bromofenil)-3-cloro-5-metilpicolinato de metilo (compuesto 81)



A 4-amino-3-cloro-5-metil-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato de metilo (150 mg, 0,43 mmol) y carbonato de potasio (215 mg, 1,56 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE, 2,9 ml) se le añadió bromo (0,03 ml, 0,58 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El DCE se concentró al vacío y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y carbonato de potasio acuoso. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x), se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-40 % de acetato de etilo/hexanos) produjo el compuesto del título como un polvo naranja pálido (68 mg, 45 %).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos divulgados en el ejemplo 70:

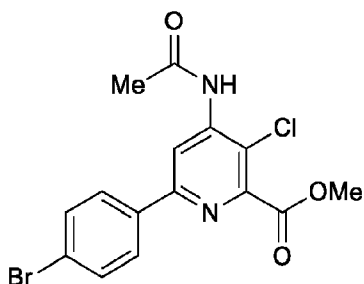
Ejemplo 72: Preparación de 4-amino-6-(4-bromofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (compuesto 138)



Se añadió bromo (47 µl, 0,92 mmol, 1,2 equiv.) a una solución agitada de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)fenil)picolinato de metilo (270 mg, 0,77 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (5,1 ml) a 23 °C. La solución naranja oscura resultante se agitó a 23 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml) y después se ajustó a pH 10 usando hidróxido de sodio 2 M. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (gradiente de 5 % de acetonitrilo a 100 % de acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un polvo castaño (160 mg, 57 %).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos divulgados en el ejemplo 72.

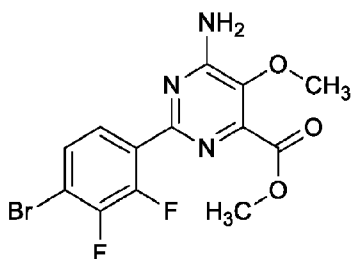
4-Acetamido-6-(4-bromofenil)-3-cloropicolinato de metilo



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); ESIMS *m/z* 385 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 74: Preparación de 6-amino-2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-5-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)



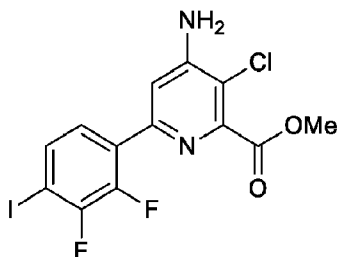
10

Se agitó 6-amino-2-(2,3-difluoro-4-(trimetilsilil)fenil)-5-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo (350 mg, 0,95 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml), se trató con bromo (1,0 g, 6,3 mmol) y se calentó hasta 60 °C durante 6 h. Después de enfriarse, la mezcla se agitó con solución al 15 % de bisulfito de sodio hasta que fue negativa en papel de almidón-yodo. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 23 %).

15

Ejemplo 76: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(2,3-difluoro-4-yodofenil)picolinato de metilo (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)

20

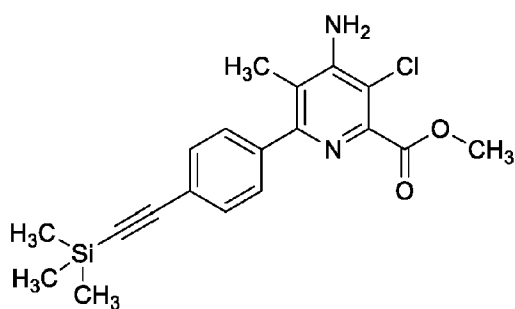


Se añadió cloruro de acetilo (1,3 ml, 18 mmol, 10 equiv.) lentamente a metanol (12 ml) y se agitó a 23 °C durante 30 min. Se añadió 4-acetamido-3-cloro-6-(2,3-difluoro-4-yodofenil)picolinato de metilo (830 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla blanca heterogénea se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró por gravedad y se concentró por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título como un polvo blanco (720 mg, 95 %).

25

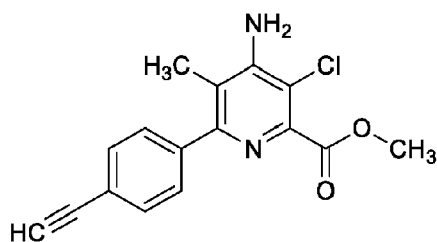
Ejemplo 82. Preparación de 4-amino-3-cloro-5-metil-6-(4-((trimetilsilil)etil)fenil)picolinato de metilo

30



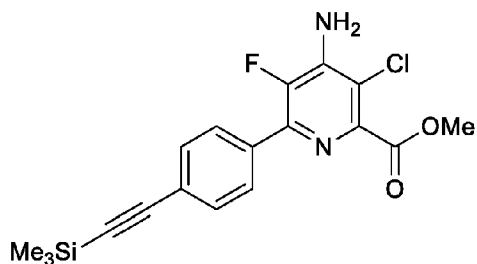
Una mezcla de 4-amino-3-cloro-6-(4-yodofenil)-5-metilpicolinato de metilo (264 mg, 0,66 mmol), trimetil((tributilestanil)etnil)silano (280 mg, 0,72 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (75 mg, 0,065 mmol) en DMF anhidra (1,3 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, agua diluida y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se adsorbieron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/hexanos) produjo el compuesto del título como un sólido pardo (52 mg, 21 %): p.f. 158-164 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 0,26 (s, 9H); IR (película nítida) 3325, 3227, 2955, 2157, 1729, 1629, 1246 cm⁻¹; ESIMS *m/z* 372 ([M]⁺).

Ejemplo 83: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-etinilfenil)-5-metilpicolinato de metilo (compuesto 40)



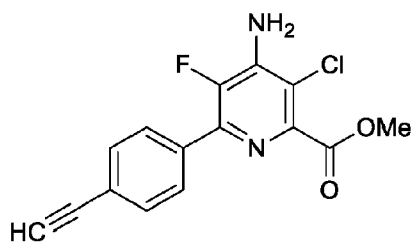
A 4-amino-3-cloro-5-metil-6-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)-picolinato de metilo (50 mg, 0,13 mmol) en metanol (0,7 ml) se le añadió carbonato de potasio (24 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (4x). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite pardo (34 mg, 84 %).

Ejemplo 84: Preparación de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)picolinato de metilo



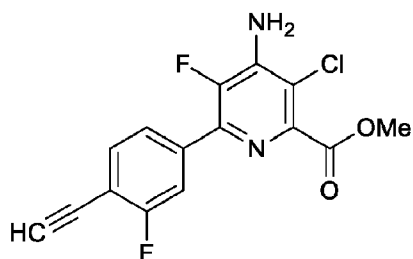
Se añadió trimetil((tributilestanil)etnil)silano (510 mg, 1,3 mmol, 1,1 equiv.) a una mezcla agitada de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-yodofenil)picolinato de metilo (490 mg, 1,2 mmol, 1,0 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (140 mg, 0,12 mmol, 0,10 equiv.) en DMF (2,4 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C, produciendo una solución amarilla homogénea, y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). Se añadieron hexanos (100 ml) a las capas orgánicas combinadas y la solución turbia se lavó con agua (200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró por gravedad y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto del título como un polvo castaño (330 mg, 73 %): p.f. 83-86 °C; IR (película delgada) 3487 (m), 3375 (s), 2958 (s), 2159 (m), 1739 (s), 1618 (s) cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 4,89 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H), 0,26 (s, 9H); ESIMS *m/z* 377 ([M+H]⁺).

Ejemplo 85: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-etinilfenil)-5-fluoropicolinato de metilo (compuesto 7)



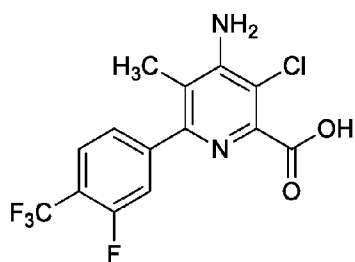
Se añadió carbonato de potasio (100 mg, 0,74 mmol, 1,0 equiv.) a una mezcla agitada de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-((trimetilsilil)etil)fenil)picolinato de metilo (280 mg, 0,74 mmol, 0,10 equiv.) en metanol (3,7 ml) a 23 °C. La mezcla amarilla pálida heterogénea se agitó a 23 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (5 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título como un polvo castaño (220 mg, 96 %).

Ejemplo 86: Preparación de 4-amino-3-cloro-6-(4-etinil-3-fluorofenil)-5-fluoropicolinato de metilo (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)



Se añadió 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (290 mg, 1,5 mmol, 1,2 equiv.) a una mezcla agitada de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(3-fluoro-4-formilfenil)picolinato de metilo (410 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de potasio sólido (350 mg, 2,5 mmol, 2,0 equiv.) en metanol (12 ml) a 23 °C. La mezcla amarilla pálida turbia resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (4 x 60 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron por gravedad y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (33 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto del título como un polvo blanco (150 mg, 38 %).

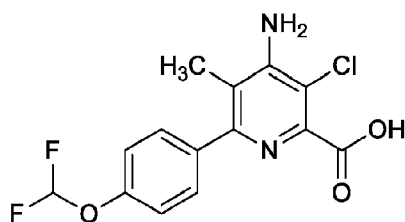
Ejemplo 94. Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpicolínico (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)



A 4-amino-3-cloro-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpicolinato de metilo (0,35 g, 0,96 mmol) en metanol (6,4 ml) se le añadió NaOH 2 N (1,93 ml, 3,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La solución se acidificó con HCl 2 N y el precipitado se filtró al vacío para producir el compuesto del título como un polvo blanco (199 mg, 59 %).

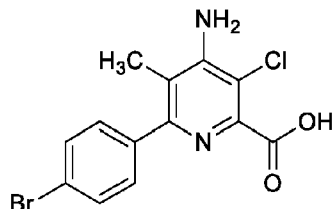
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos divulgados en el ejemplo 94:

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metilpicolínico (compuesto 94)



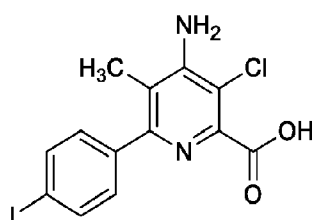
El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 94 y se aisló como un sólido amarillo (36 mg, 68 %).

Ácido 4-amino-6-(4-bromofenil)-3-cloro-5-metilpicolínico (compuesto 78)



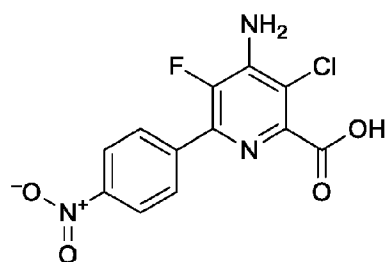
El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 94 y se aisló como un sólido blanco (24 mg, 71 %).

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-yodofenil)-5-metilpicolínico (compuesto 116)



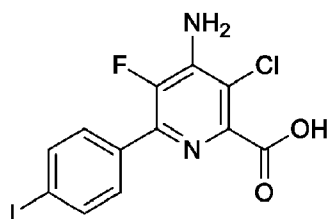
El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 94 y se aisló como un polvo naranja (86 mg, 83 %).

Ejemplo 95: Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-nitrofenil)picolínico (compuesto 31)



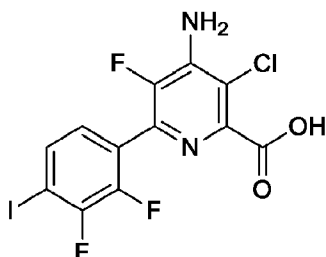
A una solución de 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-nitrofenil)picolinato de metilo (88 mg, 0,27 mmol) en metanol (MeOH; 3 ml) se le añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 normal (N) (NaOH; 3 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La solución entonces se concentró y se acidificó con solución acuosa de HCl 2 N. El producto deseado precipitó de la solución, se recogió en un embudo Büchner, y se dejó secar durante una noche para producir un sólido castaño (84 mg, 100 %).

Ejemplo 97: Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-yodofenil)picolínico (compuesto 45)



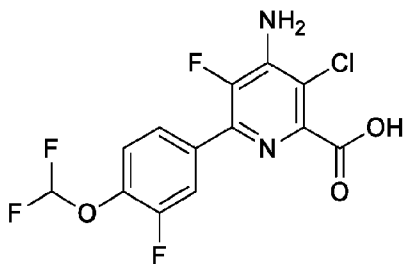
Una solución 2 M de hidróxido de sodio (740 µl, 1,5 mmol, 4,0 equiv.) se añadió a una solución agitada de 4-amino-6-(4-yodofenil)-3-cloro-5-fluoropicolinato de metilo (150 mg, 0,37 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (3,7 ml) a 23 °C. La solución rosa resultante se agitó a 23 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 3, usando HCl concentrado, y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se suspendió en agua y se filtró al vacío para producir el compuesto del título como un polvo rosa pálido (110 mg, 79 %).

Ejemplo 98: Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,3-difluoro-4-yodofenil)-5-fluoropicolínico (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)



Una solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (270 μ l, 0,54 mmol, 2,0 equiv.) se añadió a una suspensión agitada de 4-amino-3-cloro-6-(2,3-difluoro-4-yodofenil)-5-fluoropicolinato de metilo (120 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (2,7 ml) a 23 °C. La mezcla blanca heterogénea se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta aproximadamente pH 4 mediante adición gota a gota de HCl concentrado y se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en diclorometano (250 ml), se pasó a través de un separador de fases de membrana hidrófoba, se secó (MgSO₄), se filtró por gravedad y se concentró por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título como un polvo blanco (110 mg, 92 %).

Ejemplo 101: Preparación de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-5-fluoropicolínico (ejemplo de referencia que no forma parte de la presente invención)

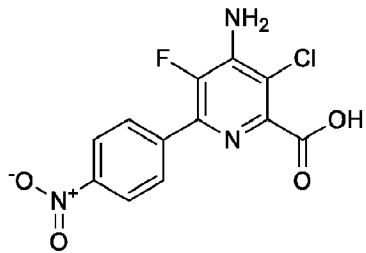
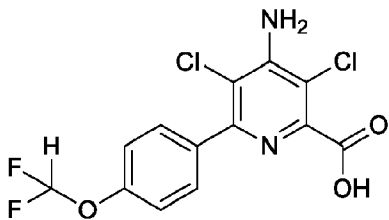
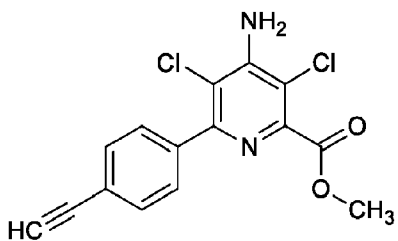
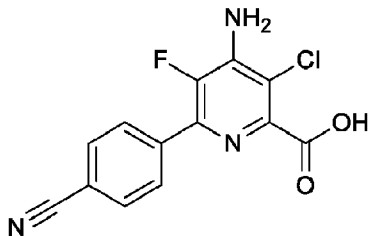
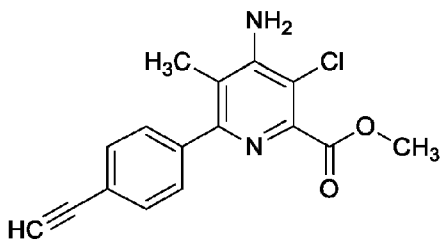
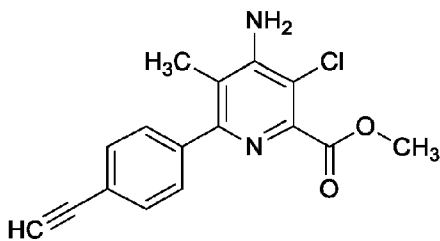


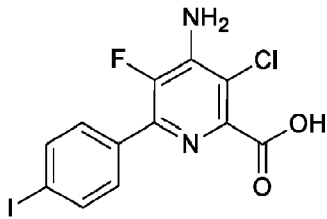
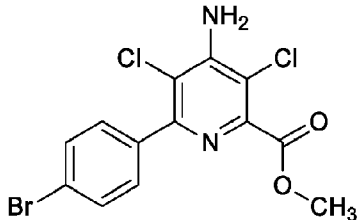
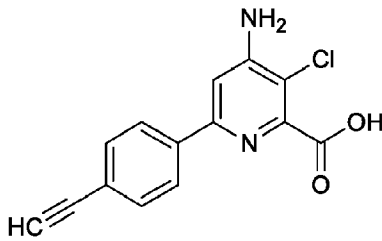
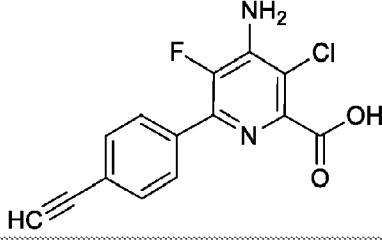
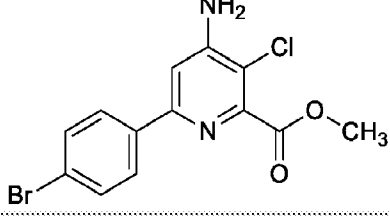
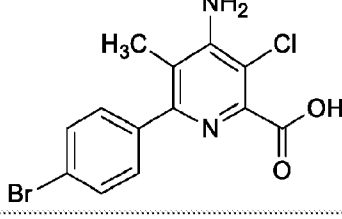
A un matraz cargado con MeOH (2 ml) se le añadió 4-amino-3-cloro-6-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-5-fluoropicolinato de metilo (190 mg, 0,52 mmol) y solución de hidróxido de sodio 2 M (1 ml, 1 mmol). Después de 12 h de agitación mecánica, la mezcla de reacción se concentró usando un evaporador rotatorio con una temperatura de baño de agua de 40 °C. Se añadió agua al aceite resultante y la solución se acidificó lentamente mediante la adición de HCl concentrado hasta que se formó un precipitado castaño. La filtración usando papel de filtro y un embudo Büchner produjo el compuesto del título como un sólido castaño (108 mg, 59 %).

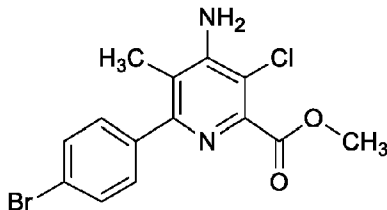
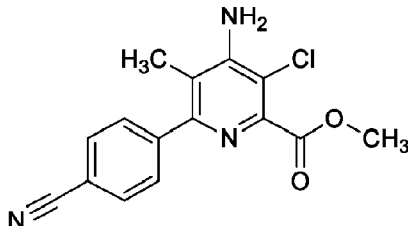
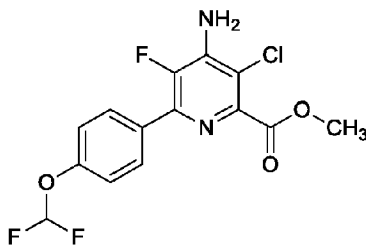
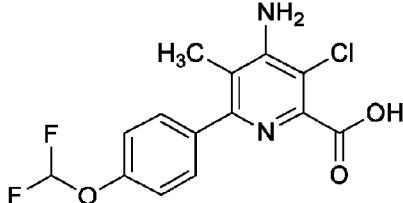
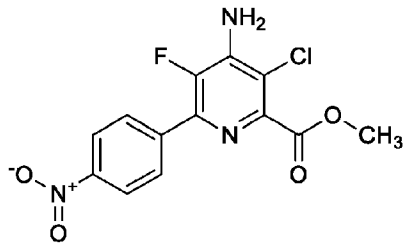
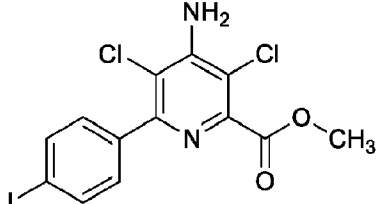
Tabla 1. Número de compuesto, estructura, preparación y aspecto

N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
1		Sólido blanco	42
4		Sólido pardo	97
7		Polvo castaño	85

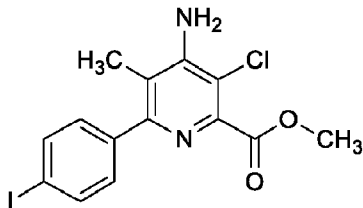
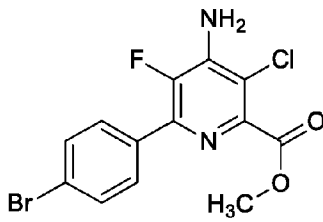
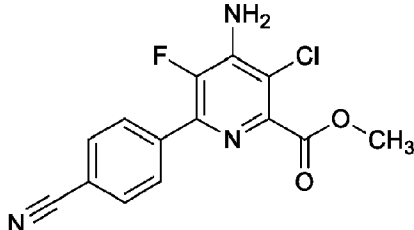
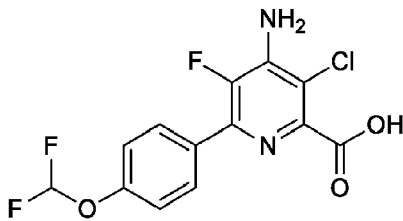
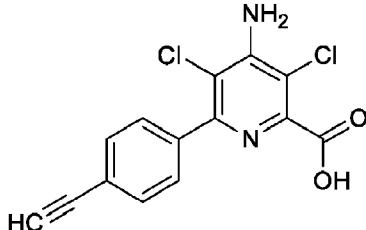
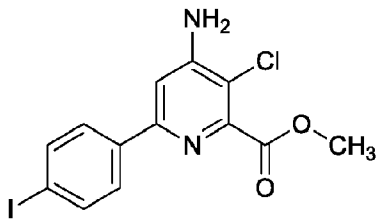
N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
10		Sólido blanco	98
14		Sólido blanco	98
15		Sólido amarillo	42
20		Sólido blanco con matices naranjas	97
23		Sólido amarillo	42
31		Sólido castaño	95

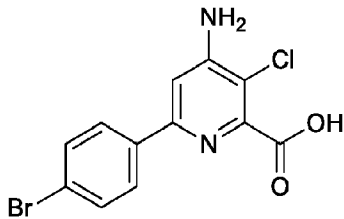
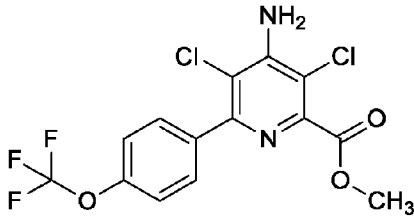
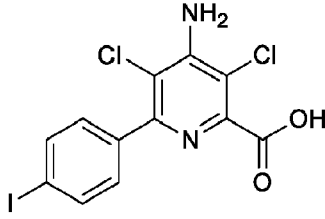
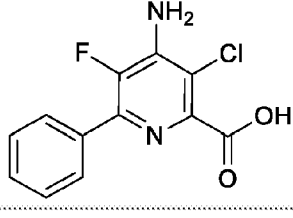
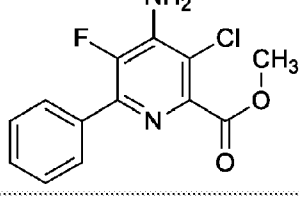
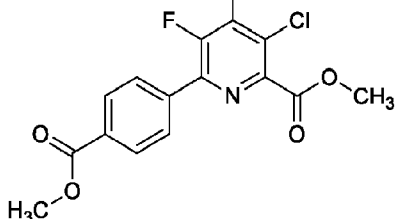
N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
			
33		Sólido blanco	98
34		Sólido amarillo	86
39		Sólido blanco	98
40		Aceite pardo	83
45		Polvo rosa pálido	97

N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
			
47		Sólido blanco	74
48		Sólido blanco	98
62		Polvo castaño	97
67		Aceite viscoso pardo oscuro	76
78		Sólido blanco	94
81		Polvo naranja pálido	70

N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
			
83		Sólido naranja	40
85		Sólido blanco	42
94		Sólido amarillo	94
95		Sólido amarillo	41
96		Sólido gris	68
105		Sólido blanco	98

N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
111		Sólido amarillo ceroso	40
116		Polvo naranja	94
118		Polvo púrpura	66
125		Sólido blanco	98
126		Sólido amarillo	86
136		Sólido rojo anaranjado	65

N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
			
138		Polvo castaño	72
142		Sólido	42
143		Sólido blanco	98
153		Sólido amarillo	98
158		Semisólido pardo oscuro	76
168		Sólido pardo	97

N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
			
170		Sólido blanco	42
173		Sólido amarillo	98
180 (EC)		Sólido blanco	101
181 (EC)		Sólido blanquecino	57
190 (EC)		Sólido blanco	43
192 (EC)		Sólido blanco	43

N.º de compuesto	Estructura	Aspecto	Preparado como en el ejemplo:
204 (EC)		Sólido blanco	41
209		Polvo Blanco	47

EC: ejemplo comparativo

Tabla 2. Datos analíticos para compuestos de la tabla 1.

Comp. n.º	p.f. (°C)	IR (cm ⁻¹)	Masa ^a	RMN de ¹ H ^b	RMN de ¹³ C o ¹⁹ F
1	133,4-134,8		EM-IEN <i>m/z</i> 322 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)	
4			EM-IEN <i>m/z</i> 375 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,85 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,73 (s a, 2H)	
7	127-130	IR (película delgada) 3478 (s), 3374 (s), 3239 (s), 2955 (a), 1731 (m), 1624 (m) cm ⁻¹	EM-IEN <i>m/z</i> 305 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 4,90 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,16 (s, 1H)	
10	170,4-172,1		EM-IEN <i>m/z</i> 315 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,97(d, 2H), 7,30(m, 5H), 6,72(s, 2H)	
14	178,0-179,7		EM-IEN <i>m/z</i> 308 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,95 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,09 (s, 2H)	
15	102,4-103,6		EM-IEN <i>m/z</i> 363 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)	
20	149-152		EM-IEN <i>m/z</i> 347 ([M+H] ⁺)	RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 6,94 (s, 2H)	

ES 2 959 334 T3

Comp. n.º	p.f. (°C)	IR (cm ⁻¹)	Masa ^a	RMN de ¹ H ^b	RMN de ¹³ C o ¹⁹ F
23	166,4-169,0		EM-IEN <i>m/z</i> 329 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,85 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	
31	180-181			¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,71 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 2H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H), 7,07 (s, 2H)	
33	146,3-147,6		EM-IEN <i>m/z</i> 349 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,7 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,96 (s, 2H)	
34	164,2-166,8		EM-IEN <i>m/z</i> 321 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,30 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)	
39			EM-IEN <i>m/z</i> 292 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 - 7,92 (m, 4H), 7,03 (s, 2H)	
40			EM-IEN <i>m/z</i> 301 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 2,16 (s, 3H)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) δ 165,71, 155,51, 149,15, 145,10, 140,11, 132,02, 129,34, 122,02, 116,77, 113,59, 83,42, 77,90, 52,87, 14,65
45	148-150		EM-IEN <i>m/z</i> 393 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 6,91 (s a, 2H)	
47	159,6-161,1		EM-IEN <i>m/z</i> 377 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 3,99 (s, 3H)	
48	204,2-205,9		EM-IEN <i>m/z</i> 273 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,5 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,69 (s, 2H)	
62	142-147 (desc.)	IR (película delgada) 3317 (s), 3199 (s), 2955 (a), 2924 (a), 2870 (a), 2256 (a), 1721 (m), 1634 (m) cm ⁻¹	EM-IEN <i>m/z</i> 291 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,86 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 6,93 (s a, 2H), 4,33 (s, 1H)	
67			EM-IEN <i>m/z</i> 341 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 4,84 (s a, 2H), 4,00 (s, 3H)	
78	185,5-187,0		EM-IEN <i>m/z</i> 342 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,47 (s, 2H), 2,07 (s, 3H)	¹³ C RMN (101 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 166,57, 153,45, 150,28, 138,92, 131,35, 130,86, 121,35, 115,84, 109,91, 99,49, 14,91
81	128-130		EM-IEN <i>m/z</i> 354 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) δ 165,68, 155,19, 149,18, 145,09, 138,57, 131,42, 131,00, 122,60, 116,69, 113,59, 52,88, 14,65
83	145-148, 220		EM-IEN <i>m/z</i> 302 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) δ 165,50, 154,25, 149,37, 145,36, 144,19, 132,09, 130,18, 118,67, 116,71, 114,01, 112,06, 52,95, 14,58

Comp. n.º	p.f. (°C)	IR (cm ⁻¹)	Masa ^a	RMN de ¹ H ^b	RMN de ¹³ C o ¹⁹ F
85	126-125		EM-IEN <i>m/z</i> 347 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,3, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 73,8, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 7,01 (s a, 2H), 3,88 (s, 1H)	
94	158,5-159,5		EM-IEN <i>m/z</i> 329 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,51 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,33 - 7,14 (m, 3H), 6,61 (s, 2H), 2,09 (s, 3H)	¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -82,20
95			EM-IEN <i>m/z</i> 326 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 9,0, 1,4, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)	
96	187,2-189,9		EM-IEN <i>m/z</i> 423 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)	
105	141,9-143,1		EM-IEN <i>m/z</i> 367 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,7 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,0 1 (s, 2H)	
111			EM-IEN <i>m/z</i> 341 ([M-H] ⁻)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,53 (t, <i>J</i> = 73,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)	¹⁹ F RMN (376 MHz, CDCl ₃) δ -80,81
116	179,5-181,0		EM-IEN <i>m/z</i> 389 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,46 (s, 2H), 2,07 (s, 3H)	¹³ C RMN (101 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 166,56, 153,62, 150,28, 139,23, 136,72, 131,38, 115,78, 109,86, 94,48, 48,57, 14,90
118	133-135		EM-IEN <i>m/z</i> 407 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 4,91 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H)	
125	164,9-166,1		EM-IEN <i>m/z</i> 363 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,69 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,99 (s, 2H)	
126	158,9-161,2		EM-IEN <i>m/z</i> 287 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,05 (s, 3H)	
136	115-118		EM-IEN <i>m/z</i> 403 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) δ 165,69, 155,29, 149,17, 145,12, 139,19, 137,39, 131,16, 116,65, 113,57, 94,30, 52,86, 14,64
138			EM-IEN <i>m/z</i> 361 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 2H), 4,91 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H)	
142	164-167		EM-IEN <i>m/z</i> 306 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,06 - 7,94 (m, 4H), 7,12 (s a, 2H), 3,89 (s, 3H)	
143	137-139		EM-IEN <i>m/z</i> 333 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,3, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 73,8, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 6,90 (s, 2H)	

Comp. n.º	p.f. (°C)	IR (cm ⁻¹)	Masa ^a	RMN de ¹ H ^b	RMN de ¹³ C o ¹⁹ F
153	160,9-162,6		EM-IEN <i>m/z</i> 307 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,72 (s, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,04 (s, 2H)	
158			EM-IEN <i>m/z</i> 387 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,87 (s a, 2H), 4,00 (s, 3H)	
168			EM-IEN <i>m/z</i> 329 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,84 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,72 (s a, 2H)	
170	178,9-180,2		EM-IEN <i>m/z</i> 381 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)	
173	188,7-190,3		EM-IEN <i>m/z</i> 409 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,79 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,01 (s, 2H)	
180 (EC)			EM-IEN <i>m/z</i> 267 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,82 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 6,88 (s, 2H)	
181 (EC)	105-108		EM-IEN <i>m/z</i> 281 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,82 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)	
190 (EC)	163-165		EM-IEN <i>m/z</i> 339 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,13-8,04 (m, 2H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 3,89 (s, 6H)	
192 (EC)	192-195		EM-IEN <i>m/z</i> 324 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (s a, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,47 (s a, 1H), 7,03 (s a, 2H), 3,89 (s, 3H)	
204 (EC)	131			¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H)	
209	113-115	IR (película delgada) 3496 (s), 3377 (s), 2954 (a), 1726 (s), 1611 (s) cm ⁻¹	EM-IEN <i>m/z</i> 331 ([M+H] ⁺)	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (a d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,61 (a d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 6,70 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 4,93 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H)	
^a Los datos de espectrometría de masas son espectrometría de masas con ionización por electronebulización (EM-IEN) salvo que se indique de otro modo.					
^b Todos los datos de RMN de ¹ H se midieron en CDCl ₃ a 400 MHz salvo que se indique de otro modo.					
EC: ejemplo comparativo					

Ejemplos de actividades herbicidas

- 5 Se hicieron evaluaciones herbicidas visualmente sobre una escala de 0 a 100 donde 0 representa ausencia de actividad y 100 representa muerte de la planta completa. Los datos de presentan como se indica en la tabla A.

Tabla A: Tabla de conversión de clasificación a porcentaje de control

Clasificación	% de control
A	95-100

Clasificación	% de control
B	85-94
C	75-84
D	60-74
E	45-59
F	30-44
G	0-29

Ejemplo A. Evaluación de actividad herbicida después de la germinación

5 Ensayo I después de la germinación: Se obtuvieron semillas de especies de ensayo de proveedores comerciales y se plantaron en una maceta redonda de 13 centímetros (cm) de diámetro que contenía mezcla de medio sin suelo (Metro-Mix 360®, Sun Gro Horticulture). Los tratamientos después de la germinación se plantaron 8-12 días (d) antes de la aplicación y se cultivaron en un invernadero equipado con fuentes de luz complementarias para proporcionar un fotoperíodo de 16 horas (h) a 24-29 °C. Todas las macetas se regaron en superficie.

10 Una cantidad pesada, determinada por la tasa más alta a ensayar, de cada compuesto, se disolvió en 1,3 ml de acetona-dimetilsulfóxido (DMSO; 97:3, volumen por volumen (v/v)) y se diluyó con 4,1 ml de agua-isopropanol-concentrado de aceite de cultivo (78:20:2, v/v/v) que contenía Triton X-155 al 0,02 % para obtener soluciones madre concentradas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales mediante dilución seriada de la solución de tasa elevada en una solución que contenía el volumen apropiado de mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v y el volumen apropiado de una mezcla acuosa de agua, alcohol isopropílico, concentrado de aceite de cultivo (78:20:2, v/v/v) que contenía Triton X-155 al 0,02 %.

15 Los compuestos formulados se aplicaron usando un pulverizador de aire comprimido DeVilbiss® a 13,78-27,57 kPa (2-4 libras por pulgada cuadrada (psi)). Después del tratamiento, las macetas se devolvieron al invernadero mientras duró el experimento. Todas las macetas se regaron de forma subterránea según lo necesario para proporcionar condiciones de crecimiento óptimas. Todas las macetas se fertilizaron una vez a la semana por riego subterráneo con fertilizante Peters Peat-Lite Special® (20-10-20).

20 Las clasificaciones de fitotoxicidad se obtuvieron 10 días después de aplicaciones del tratamiento después de la germinación. Todas las evaluaciones se hicieron visualmente en una escala de 0 a 100 donde 0 representa ausencia de actividad y 100 representa muerte de la planta completa y se presentan como se indica en la tabla A.

25 Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en la tabla 3.

30 Tabla 3. Ensayo I después de la germinación de actividad herbicida sobre malas hierbas clave de hoja ancha y césped, así como especies de cultivo

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (kg/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		AMARE	AVEFA	ECHCG	HELAN	IPOHE	SETFA
138	4	A	C	A	A	A	A
20	4	n/t	C	A	A	B	A
85	3,76	A	F	A	A	F	B
142	3,84	A	E	A	A	A	D
118	2,32	A	A	A	A	A	A
45	3,96	A	A	A	A	B	A
143	4	A	n/t	A	A	E	A
39	2	A	C	B	A	D	n/t
209	4	A	B	A	A	B	A
181 (EC)	1,76	A	G	G	A	C	G
AMARE: quelite de agua (<i>Amaranthus retroflexus</i>)							
AVEFA: avena silvestre (<i>Avena fatua</i>)							
ECHCG: pasto de corral (<i>Echinochloa crus-galli</i>)							

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (kg ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		AMARE	AVEFA	ECHCG	HELAN	IPOHE	SETFA
HELAN: girasol (<i>Helianthus annuus</i>)							
IPOHE: dondiego de día trepador (<i>Ipomoea hederecea</i>)							
SETFA: cola de zorra gigante (<i>Setaria faberi</i>)							
kg ia/ha: kilogramos de ingrediente activo por hectárea							
n/t: no ensayado							
EC: ejemplo comparativo							

Ejemplo B. Evaluación de actividad herbicida antes de la germinación

- 5 Ensayo I antes de la germinación: Se plantaron semillas de las especies de ensayo en macetas redondas de plástico (12,7 cm (5 pulgadas) de diámetro) que contenían suelo limoso arenoso. Después de plantarlas, todas las macetas se regaron de forma subterránea 16 h antes de la aplicación del compuesto.
- 10 Los compuestos se disolvieron en una mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v y se diluyeron hasta la concentración apropiada en una solución de aplicación final que contenía agua, acetona, isopropanol, DMSO y Agri-Dex (concentrado de aceite de cultivo) en una relación 59:23:15:1,0:1,5 v/v y un 0,02 % p/v (peso/volumen) de Triton X-155 para obtener la solución de pulverización que contenía la tasa de aplicación más alta. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales por dilución seriada de la solución de tasa elevada con la solución de aplicación anterior.
- 15 El compuesto formulado (2,7 ml) se pipeteó uniformemente sobre la superficie de suelo seguido de incorporación con agua (15 ml). Después del tratamiento, las macetas se devolvieron al invernadero mientras duró el experimento. El invernadero se programó para un fotoperiodo aproximado de 15 h que se mantuvo a aproximadamente 23-29 °C durante el día y 22-28 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua de forma regular a través de riego superficial y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas suspendidas de haluro metálico de 1000 vatios según lo necesario.
- 20 Se obtuvieron clasificaciones del efecto herbicida 14 días después del tratamiento. Todas las evaluaciones se hicieron con respecto a controles apropiados en una escala de 0 a 100 donde 0 representa ausencia de efecto herbicida y 100 representa muerte de la planta o ausencia de germinación desde el suelo y se presentan como se indica en la tabla A. Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en la tabla 4.
- 25

Tabla 4. Ensayo I antes de la germinación de actividad herbicida sobre malas hierbas clave de hoja ancha y césped, así como especies de cultivo

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (kg ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		AMARE	AVEFA	ECHCG	HELAN	IPOHE	SETFA
138	4	A	A	A	A	A	A
20	4	n/t	A	A	A	A	A
85	3,76	A	C	A	A	F	n/t
142	3,84	A	A	F	A	A	n/t
118	2,32	A	A	A	A	A	n/t
45	3,96	A	A	A	A	A	A
143	4	B	D	B	A	B	A
39	2	A	B	A	A	A	n/t
209	4	A	A	A	A	A	A
181 (EC)	1,76	A	G	n/t	B	B	C
AMARE: quelite de agua (<i>Amaranthus retroflexus</i>)							
AVEFA: avena silvestre (<i>Avena fatua</i>)							
ECHCG: pasto de corral (<i>Echinochloa crus-galli</i>)							

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (kg ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación					
		AMARE	AVEFA	ECHCG	HELAN	IPOHE	SETFA
HELAN: girasol (<i>Helianthus annuus</i>)							
IPOHE: dondiego de día trepador (<i>Ipomoea hederecea</i>)							
SETFA: cola de zorra gigante (<i>Setaria faberi</i>)							
kg ia/ha: kilogramos de ingrediente activo por hectárea							
n/t: no ensayado							
EC: ejemplo comparativo							

Ejemplo C. Evaluación de actividad herbicida después de la germinación

- 5 Ensayo II después de la germinación: Se plantaron semillas o huesos de drupa de las especies de plantas de ensayo deseadas en mezcla de siembra Sun Gro Metro-Mix® 360, que típicamente tiene un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente un 30 por ciento, en macetas de plástico con un área superficial de 64 centímetros cuadrados. Cuando se requirió para asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 7-21 d en un invernadero, con un fotoperíodo
- 10 aproximado de 15 h que se mantuvo a aproximadamente 23-29 °C durante el día y 22-28 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua de forma regular y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas suspendidas de haluro metálico de 1000 vatios según lo necesario. Las plantas se emplearon para el ensayo cuando alcanzaron la primera o segunda etapa de hoja verdadera.
- 15 Se colocó una cantidad pesada, determinada por la tasa más alta a ensayar, de cada compuesto de ensayo en un vial de vidrio de 25 ml, y se disolvió en 4 ml de una mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v para obtener soluciones madre concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones madre concentradas obtenidas se diluyeron con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton® X-155 en una relación de
- 20 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obtener soluciones de pulverización que contenían las tasas de aplicación más altas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales mediante dilución seriada de 12 ml de la disolución de tasa elevada en una solución que contenía 2 ml de una mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v y 10 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Atplus 411F y tensioactivo Triton X-155 en una relación de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v, para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa elevada. Los requisitos
- 25 de los compuestos se basan en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 litros por hectárea (l/ha). Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador suspendido de carril Mandel equipado con boquillas 8002E calibradas para administrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 43 cm (18 pulgadas) por encima de la altura promedio del dosel de la planta. Las plantas de control se pulverizaron de la misma manera con el blanco de disolvente.
- 30 Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero como se describe anteriormente y se regaron por riego subterráneo para evitar la eliminación por lavado de los compuestos de ensayo. Después de 14 d, la condición de las plantas de ensayo en comparación con la de las plantas sin tratar se determinó visualmente y se puntuó en una escala de un 0 a un 100 por ciento donde 0 corresponde a ausencia de lesiones y 100 corresponde a destrucción completa
- 35 y se presentan como se indica en la tabla A. Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en la tabla 5.

Tabla 5. Ensayo II después de la germinación de actividad herbicida sobre malas hierbas clave de hoja ancha y especies de cultivo

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (kg ia/ha)	de (g)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
			ABUTH	AMARE	BRSNN	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR
20	70	A	A	A	A	A	A	A	A
	140	A	A	A	A	A	A	A	A
95	70	D	A	G	A	A	A	A	G
	140	C	A	F	A	A	A	A	G
31	70	G	A	F	D	G	A	A	G

ES 2 959 334 T3

N.º compuesto	de	Tasa aplicación ia/ha)	de (g	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
				ABUTH	AMARE	BRSNN	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR
		140		G	A	E	B	G	A	G
85		70		A	A	E	B	A	B	G
		140		A	A	D	A	A	A	G
142		70		A	A	G	A	A	A	C
		140		A	A	G	A	A	A	B
118		70		A	A	A	A	A	A	B
		140		A	A	A	A	A	A	A
45		70		A	A	A	A	A	A	B
		140		A	A	A	A	A	A	A
143		70		B	D	D	B	A	D	F
		140		B	B	B	B	A	B	F
190 (EC)		70		G	G	G	D	G	G	G
		140		G	F	G	F	G	G	G
39		70		F	G	G	B	B	A	F
		140		D	G	F	A	A	A	F
204 (EC)		70		A	A	B	A	A	A	C
		140		A	A	A	A	A	A	A
209		70		A	A	B	A	A	A	G
		140		A	A	B	A	A	A	G
180 (EC)		70		B	E	B	A	D	B	G
		140		A	C	A	A	C	B	G
181 (EC)		70		A	B	B	A	B	A	G
		140		A	A	A	A	A	A	G
7		70		A	A	B	A	B	B	G
		140		A	A	B	A	A	A	G
62		70		C	A	A	B	A	B	G
		140		C	n/t	A	B	A	A	G
67		70		A	A	G	A	A	B	G
		140		A	A	D	A	A	A	G
158		70		A	A	D	A	A	C	G
		140		A	A	C	A	A	C	G
168		70		A	A	A	A	A	A	G
		140		A	A	A	A	A	A	F
4		70		A	B	A	A	A	C	G
		140		A	B	A	A	A	B	G
47		70		A	A	A	A	B	A	G
		140		A	A	A	A	A	A	G
125		70		A	A	A	A	F	A	G
		140		A	A	A	A	E	A	G
126		70		A	A	C	A	A	B	G
		140		A	A	B	A	A	A	F
48		140		A	A	B	B	A	A	G
23		70		A	A	G	B	A	G	G

ES 2 959 334 T3

N.º compuesto	de	Tasa aplicación ia/ha)	de (g	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
				ABUTH	AMARE	BRSNN	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR
		140		A	A	G	A	A	B	G
10		140		A	A	D	C	A	B	G
34		70		A	A	B	A	C	A	G
		140		A	A	A	A	B	A	G
153		140		A	A	A	A	G	A	G
15		140		B	G	G	F	G	A	G
33		140		D	G	F	G	G	A	G
170		140		G	G	G	D	G	B	G
105		140		G	G	G	G	G	A	G
1		140		D	D	G	B	G	A	G
14		140		G	G	G	A	G	A	G
96		70		A	B	C	A	C	A	G
		140		A	A	B	A	E	A	G
173		70		D	B	B	B	G	A	G
		140		B	A	B	B	E	A	G
81		140		A	A	D	A	C	A	G
136		70		A	B	B	A	G	A	G
		140		A	B	B	A	G	A	G
78		70		A	B	B	B	G	A	G
		140		A	A	A	B	G	A	G
116		70		A	C	B	B	G	A	G
		140		A	B	A	B	G	A	G
40		66		C	G	E	E	G	B	G
		132		A	E	E	D	G	A	G
83		70		G	G	G	G	G	B	G
		140		F	G	G	G	G	B	G
111		70		F	G	G	F	G	C	G
		140		D	G	G	D	G	B	G
94		70		G	G	G	B	G	B	G
		140		G	E	G	B	G	B	G
192 (EC)		70		G	G	G	G	G	G	G
		140		G	G	G	G	G	G	G

ABUTH: yute chino (*Abutilon theophrasti*)

AMARE: bleo (*Amaranthus retroflexus*)

BRSNN: colza oleaginosa, canola (*Brassica napus*)

CHEAL: cenizo (*Chenopodium album*)

EPHHL: poinsettia salvaje (*Euphorbia heterophylla*)

HELAN: girasol (*Helianthus annuus*)

VIOTR: pensamiento silvestre (*Viola tricolor*)

g ia/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea

N.º compuesto	de	Tasa aplicación ia/ha)	de (g	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
				ABUTH	AMARE	BRSNN	CHEAL	EPHHL	HELAN	VIOTR

n/t: no ensayado

EC: ejemplo comparativo

Tabla 6. Ensayo II después de la germinación de actividad herbicida sobre malas hierbas clave de césped y juncia, así como cultivos de césped

N.º compuesto	de	Tasa aplicación la/ha)	de (g	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación							
				CYPES	DIGSA	ECHCG	SETFA	SORVLT	ORYSA	TRZSS	ZEAMX
20		70		A	A	A	A	A	D	C	A
		140		A	A	A	A	A	D	C	A
95		70		E	G	B	G	D	G	G	G
		140		C	G	A	G	D	G	G	G
31		70		G	D	C	G	G	G	G	G
		140		G	D	B	G	G	G	G	G
85		70		B	F	A	E	C	G	F	C
		140		B	F	A	C	B	G	F	C
142		70		C	D	C	G	E	G	G	E
		140		B	D	B	G	E	G	F	D
118		70		A	C	A	E	A	F	C	D
		140		A	B	A	D	A	E	C	B
45		70		B	B	A	B	D	E	D	B
		140		A	B	A	B	A	D	C	A
143		70		B	C	A	C	B	G	E	B
		140		B	C	A	C	B	F	D	B
190 (EC)		70		G	G	G	G	G	G	G	G
		140		G	G	G	G	G	G	G	G
39		70		D	F	B	G	F	G	F	D
		140		C	E	B	F	D	G	E	D
204 (EC)		70		B	D	A	G	C	G	E	C
		140		B	D	A	E	B	G	D	C
209		70		B	E	A	E	A	G	G	C
		140		B	D	A	C	A	G	G	B
180 (EC)		70		F	G	G	G	G	G	G	G
		140		E	G	G	G	F	G	G	G
181 (EC)		70		A	G	G	G	G	G	G	G
		140		A	G	G	G	F	G	G	F
7		70		C	C	C	D	B	G	F	A
		140		B	B	A	A	B	G	E	A
62		70		A	B	A	A	C	G	E	C
		140		A	B	A	A	C	G	E	B
67		70		A	D	B	G	B	G	G	G
		140		A	C	A	G	B	G	G	E
158		70		E	D	D	G	B	G	G	G
		140		E	D	C	G	B	G	E	G
168		70		A	C	A	A	A	G	D	A

ES 2 959 334 T3

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (g/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación							
		CYPES	DIGSA	ECHCG	SETFA	SORVLT	ORYSA	TRZSS	ZEAMX
	140	A	C	A	A	A	G	D	A
4	70	E	D	C	D	C	G	C	G
	140	A	C	B	D	C	G	C	G
47	70	B	C	B	B	B	G	E	B
	140	A	C	B	A	B	G	E	B
125	70	A	D	n/t	B	D	G	D	D
	140	A	D	n/t	A	B	G	D	D
126	70	D	C	A	G	C	G	G	G
	140	F	B	A	C	B	G	G	D
48	140	G	D	C	G	G	G	F	G
23	70	E	C	B	G	B	G	G	G
	140	C	C	A	E	A	G	G	G
10	140	G	C	B	A	C	G	D	D
34	70	D	G	G	C	F	G	D	D
	140	D	E	G	B	E	G	D	D
153	140	E	E	G	C	G	G	D	D
15	140	G	G	G	G	G	G	G	G
33	140	G	G	G	G	G	G	G	G
170	140	G	G	G	G	G	G	G	G
105	140	G	G	G	G	G	G	G	G
1	140	F	G	G	G	G	G	G	G
14	140	G	G	G	G	G	G	G	G
96	70	A	D	G	D	B	G	D	C
	140	A	C	D	C	B	G	C	C
173	70	A	D	C	C	C	G	D	D
	140	A	C	C	B	B	G	D	C
81	140	G	E	G	D	C	G	E	C
136	70	A	D	G	F	D	G	E	D
	140	A	D	G	E	D	G	E	C
78	70	G	G	G	E	G	G	E	G
	140	A	G	G	D	G	G	E	F
116	70	G	E	E	E	F	G	E	E
	140	G	D	D	D	E	G	E	D
40	66	G	G	G	G	G	G	G	G
	132	G	G	G	G	G	G	G	G
83	70	G	G	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G	G	G
111	70	G	G	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G	G	G
94	70	G	G	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G	G	G
192 (EC)	70	G	G	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G	G	G

N.º de compuesto	de Tasa de aplicación (g/ha)	de Reducción del crecimiento visual (%) 14 días después de la aplicación						
		CYPES	DIGSA	ECHCG	SETFA	SORVLT	ORYSA	TRZSS
ECHCG: pasto de corral (<i>Echinochloa crus-galli</i>)								
CYPES: juncia avellanada (<i>Cyperus esculentus</i>)								
DIGSA: pata de gallina (<i>Digitaria sanguinalis</i>)								
ORYSA: arroz (<i>Oryza sativa</i>)								
SETFA: cola de zorra gigante (<i>Setaria faberi</i>)								
SORVU: sorgo forrajero (<i>Sorghum vulgare</i>)								
TRZAS: trigo, primavera (<i>Triticum aestivum</i>)								
ZEAMX: maíz, maíz (<i>Zea mays</i>)								
g ia/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea								
n/t: no ensayado								

Ejemplo D. Evaluación de la actividad herbicida después de la germinación en trigo y cebada

- 5 Ensayo III después de la germinación. Se plantaron semillas de las especies de plantas de ensayo deseadas en mezcla de siembra Sun Gro MetroMix® 306, que típicamente tiene un pH de 6,0 a 6,8 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente un 30 por ciento, en macetas de plástico con un área superficial de 103,2 centímetros cuadrados (cm²). Cuando se requirió para asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 7-36 d en un invernadero, con un fotoperiodo aproximado de 14 h que se mantuvo a aproximadamente 18 °C durante el día y 17 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua de forma regular y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas suspendidas de haluro metálico de 1000 vatios según lo necesario. Las plantas se emplearon para el ensayo cuando alcanzaron la segunda o tercera etapa de hoja verdadera.
- 10
- 15 Se colocó una cantidad pesada, determinada por la tasa más alta a ensayar, de cada compuesto de ensayo en un vial de vidrio de 25 ml, y se disolvió en 4 ml de una mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v para obtener soluciones madre concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones madre concentradas obtenidas se diluyeron con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Agri-Dex y tensioactivo X-77 en una relación de 48:39:10:1,5:1,5:0,02 v/v para obtener soluciones de pulverización que contenían las tasas de aplicación más altas. Se obtuvieron tasas de aplicación adicionales mediante dilución seriada de 12 ml de la disolución de tasa elevada en una solución que contenía 2 ml de una mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v y 10 ml de una mezcla acuosa que contenía acetona, agua, alcohol isopropílico, DMSO, concentrado de aceite de cultivo Agri-Dex y tensioactivo X-77 en una relación de 48:39:10:1,5:1,5:0,02 v/v, para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa elevada. Los requisitos de los compuestos se basan en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 litros por hectárea (l/ha). Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador suspendido de carril Mandel equipado con boquillas 8002E calibradas para administrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados a una altura de pulverización de 43 cm (18 pulgadas) por encima de la altura promedio del dosel de la planta. Las plantas de control se pulverizaron de la misma manera con el blanco de disolvente.
- 20
- 25
- 30 Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero como se describe anteriormente y se regaron por riego subterráneo para evitar la eliminación por lavado de los compuestos de ensayo. Después de 21 d, la condición de las plantas de ensayo en comparación con la de las plantas sin tratar se determinó visualmente y se puntuó en una escala de un 0 a un 100 por ciento donde 0 corresponde a ausencia de lesiones y 100 corresponde a destrucción completa y se presentan como se indica en la tabla A.
- 35
- 40 Aplicando el análisis de próbitos bien aceptado como se describe por J. Berkson en Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) y por D. Finney en "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), puede usarse la lesión herbicida de un compuesto específico a diversas tasas para calcular los valores de GR₂₀, GR₅₀, GR₈₀ y GR₉₀, que se definen como factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida requerida para proporcionar reducción del crecimiento de la planta (GR) de un 20 por ciento, 50 por ciento, 80 por ciento y 90 por ciento, respectivamente. El análisis de próbitos se aplicó a los datos recogidos de múltiples tasas de dosis de compuestos

individuales utilizando los procedimientos explicados en los siguientes ejemplos. Los datos para algunas de las tasas de dosis y el análisis de todas las tasas de dosis están registrados en las siguientes tablas.

5 Algunos de los compuestos sometidos a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en las tablas 7 y 9.

Tabla 7: Actividad de los compuestos herbicidas en el trigo y la cebada

Com p. n.º	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación													
		ALOM Y	APES V	BROT E	KCHS C	LAMS S	LOLS S	MATS S	PAPR H	PHA MI	SET VI	STEM E	VERP E	HORS S	TRZS S
138	35	C	B	C	A	A	D	D	A	E	B	F	D	B	B
	70	B	B	B	A	A	C	B	A	C	B	F	B	B	B
	140	A	A	B	A	A	B	B	A	B	A	E	B	A	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	GR ₅₀	11	2	12	1	1	20	16	1	31	8	125	15	--	--
	GR ₈₀	30	12	42	4	1	66	51	1	78	32	> 140	49	--	--
20	35	C	B	C	A	A	E	A	A	B	A	C	D	B	B
	70	C	B	B	A	A	D	A	A	B	A	A	D	A	B
	140	C	B	B	A	A	D	A	A	B	A	A	C	A	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	GR ₅₀	21	2	3	2	1	25	1	1	5	4	8	33	-	-
	GR ₈₀	72	12	87	5	1	> 140	1	1	25	10	25	> 140	--	--
85	35	G	G	G	G	B	G	G	B	G	G	G	F	G	D
	70	G	G	G	G	B	G	G	A	G	G	G	E	F	D
	140	G	G	G	G	B	G	G	A	G	G	G	D	D	D
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	33	1
	GR ₅₀	>140	>140	>140	>140	0,014	>140	88	1	>140	>140	57	90	--	--
	GR ₈₀	>140	>140	>140	>140	6	>140	>140	3	>140	>140	123	>140	--	--
142	35	G	G	G	E	B	G	G	B	G	G	G	C	G	G
	70	G	G	G	D	B	G	G	A	G	G	G	B	G	G
	140	G	G	G	D	B	G	F	A	G	G	G	B	G	E
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	57	> 140
	GR ₅₀	>140	>140	>140	17	0,15	>140	>140	1	>140	>140	>140	5	--	--
	GR ₈₀	>140	>140	>140	>140	5	>140	>140	4	>140	>140	>140	40	--	--
118	35	D	D	D	B	A	F	D	A	G	G	F	B	B	C
	70	C	C	B	B	A	D	C	A	D	F	F	B	B	B
	140	B	B	B	A	A	C	B	A	C	D	F	A	B	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	0,29
	GR ₅₀	25	22	31	3	1	49	14	1	68	91	1	5	--	--
	GR ₈₀	60	60	64	17	1	121	60	1	126	184	1	17	--	--
45	35	C	B	B	B	B	D	B	A	C	D	F	C	B	B
	70	B	B	B	A	A	C	A	A	B	B	F	B	B	B
	140	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	F	B	A	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	1
	GR ₅₀	9	8	13	2	1	20	2	1	15	18	75	7	--	--
	GR ₈₀	27	25	36	9	6	69	29	1	32	52	> 140	30	--	--
143	35	G	D	G	F	B	G	G	B	G	E	G	F	D	D
	70	D	D	E	F	B	F	D	B	F	E	G	E	C	C

Com p. n.º	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación													
		ALOM Y	APES V	BROT E	KCHS C	LAMS S	LOLS S	MATS S	PAPR H	PHA MI	SET VI	STEM E	VERP E	HORS S	TRZS S
	140	D	C	E	E	B	E	D	B	D	D	G	E	B	C
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2	0,09
	GR ₅₀	71	31	95	>140	1	116	67	1	112	52	>140	97	--	--
	GR ₈₀	>140	129	>140	>140	1	>140	>140	8	>140	>140	>140	>140	--	--
39	35	G	F	G	C	A	F	A	A	G	F	G	B	F	C
	70	E	E	G	B	A	E	A	A	F	E	F	B	E	C
	140	E	D	G	B	A	D	A	A	E	D	E	A	D	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	18	1
	GR ₅₀	111	70	>140	3	1	82	1	1	118	68	111	1	--	--
	GR ₈₀	>140	>140	>140	40	1	>140	1	1	>140	>140	>140	12	--	--
204 CE	35	G	G	G	B	B	G	G	B	G	G	C	D	F	D
	70	E	F	G	A	A	G	G	B	E	F	C	D	D	C
	140	E	D	F	A	A	G	G	A	D	F	B	D	D	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	16	7
	GR ₅₀	105	106	>140	2	1	>140	>140	3	100	>140	7	20	--	--
	GR ₈₀	>140	>140	>140	9	8	>140	>140	19	>140	>140	61	>140	--	--
209	35	G	G	G	D	B	G	G	A	G	F	G	D	E	F
	70	G	G	F	B	B	F	G	A	G	E	F	C	D	D
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	16	25
	GR ₅₀	>140	>140	88	12	7	93	>140	2	>140	65	>140	20	--	--
	GR ₈₀	>140	>140	>140	42	29	>140	>140	5	>140	>140	>140	86	--	--

Tabla 9: Actividad de los compuestos herbicidas en el trigo y la cebada

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación					
		APESV	KCHSC	LOLSS	SETVI	HORSS	TRZSS
168	35	C	A	G	E	B	B
	70	B	A	E	D	A	A
	GR ₂₀	--	--	--	--	1	1
	GR ₅₀	21	5	108	28	--	--
	GR ₈₀	57	15	> 140	70	--	--
47	35	A	B	G	G	A	B
	70	A	C	E	C	A	A
	140	A	A	D	B	A	A
	GR ₂₀	--	--	--	--	1	1
	GR ₅₀	10	20	80	51	--	--
	GR ₈₀	14	45	> 140	104	--	--
125	35	C	D	G	B	B	C
	70	B	B	G	B	A	C
	140	A	A	E	B	A	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	1	1
	GR ₅₀	10	8	> 140	2	--	--
	GR ₈₀	41	34	> 140	16	--	--
96	35	F	G	E	G	B	B

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (g/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación					
		APESV	KCHSC	LOLSS	SETVI	HORSS	TRZSS
	70	F	D	D	D	A	B
	140	E	D	D	C	A	A
	GR ₂₀	--	--	--	--	1	1
	GR ₅₀	125	79	48	72	--	--
	GR ₈₀	> 140	> 140	> 140	128	--	--
173	35	D	F	F	F	B	C
	70	C	E	E	E	A	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	1	1
	GR ₅₀	27	60	119	54	--	--
	GR ₈₀	59	131	> 140	104	--	--

ALOMY: cola de zorra (*Alopecurus myosuroides*)

APESV: césped inclinado (*Apera spica-venti*)

BROTE: arabueyes (*Bromus tectorum*)

HORSS: cebada, incluyendo primavera e invierno (*Hordeum vulgare*)

TRZSS: trigo, incluyendo primavera e invierno (*Triticum aestivum*)

LOLSS: ballico, incluyendo ballico italiano (*Lolium multiflorum*), ballico rígido (*Lolium rigidum*), ballico de invierno (*Lolium multiflorum subesp. Gaudini*)

PHAMI: alpiste menor (*Phalaris minor*)

SETVI: cola de zorra verde (*Setaria viridis*)

KCHSC: kochia (*Kochia scoparia*)

LAMSS: incluyendo ortiga muerta (*Lamium purpureum*) y henbit (*Lamium amplexicaule*)

VERPE: verónica (*Veronica persica*)

PAPRH: amapola común (*Papaver rhoeas*)

MATSS: manzanilla aromática (*Matricaria chamomilla*), manzanilla suave (*Matricaria matricarioides*)

STEME: pamplina común (*Stellaria media*).

g/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea

nt: No ensayado

GR₂₀: Reducción del crecimiento de un 20 % del crecimiento de la planta

GR₅₀: Reducción del crecimiento de un 50 % del crecimiento de la planta

GR₈₀: Reducción del crecimiento de un 80 % del crecimiento de la planta

GR₉₀: Reducción del crecimiento de un 90 % del crecimiento de la planta

EC: ejemplo comparativo

Ejemplo E. Evaluación de actividad herbicida antes de la germinación

Ensayo III antes de la germinación. Se plantaron semillas de las especies de ensayo en macetas cuadradas de plástico (10 cm de anchura) que contenían suelo limoso arenoso. Después de plantarlas, todas las macetas se regaron de forma subterránea 16 h antes de la aplicación del compuesto.

- 5 Se colocó una cantidad pesada, determinada por la tasa más alta a ensayar, del compuesto de ensayo en un vial de vidrio de 25 ml, y se disolvió en 4 ml de una mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v para obtener soluciones madre concentradas. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. La solución madre concentrada obtenida se diluyó con 20 ml de una mezcla acuosa que contenía agua y un 0,02 % p/v (peso/volumen) de Triton X-155 para obtener soluciones de pulverización que contenían la tasa de aplicación más alta. Se obtuvieron
- 10 tasas de aplicación adicionales por dilución seriada de 12 ml de la solución de tasa elevada en una solución que contenía 2 ml de mezcla de acetona y DMSO 97:3 v/v y 10 ml de una mezcla acuosa que contenía agua y un 0,02 % p/v (peso/volumen) de Triton X-155 para obtener tasas 1/2X, 1/4X, 1/8X y 1/16X de la tasa elevada. Los requisitos de los compuestos se basan en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 litros por hectárea (l/ha). Los compuestos formulados se aplicaron a la superficie de suelo con un pulverizador suspendido de carril Mandel equipado con boquillas
- 15 8002E calibradas para administrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados. Las macetas de control se pulverizaron de la misma manera con el blanco de disolvente.

- Las macetas tratadas y las macetas de control se colocaron en un invernadero como se describe anteriormente y se regaron a través de riego superficial. Después de 21 d, la condición de las macetas de ensayo en comparación con la de las macetas sin tratar se determinó visualmente y se puntuó en una escala de un 0 a un 100 por ciento donde 0 corresponde a ausencia de efecto herbicida y 100 corresponde a muerte de la planta o ausencia de germinación desde el suelo y se presentan como se indica en la tabla A.

- Aplicando el análisis de próbitos bien aceptado como se describe por J. Berkson en Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) y por D. Finney en "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), puede usarse la lesión herbicida de un compuesto específico a diversas tasas para calcular los valores de GR₂₀, GR₅₀, GR₈₀ y GR₉₀, que se definen como factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida requerida para proporcionar reducción del crecimiento de la planta (GR) de un 20 por ciento, 50 por ciento, 80 por ciento y 90 por ciento, respectivamente. El análisis de próbitos se aplicó a los datos recogidos de múltiples tasas de dosis de compuestos
- 30 individuales utilizando los procedimientos explicados en los siguientes ejemplos. Los datos para algunas de las tasas de dosis y el análisis de todas las tasas de dosis están registrados en las siguientes tablas.

- El compuesto sometido a ensayo, las tasas de aplicación empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en la tabla 12.

35 Tabla 12: Actividad antes de la germinación de compuestos herbicidas en trigo y cebada

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (g ia/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación					
		APESV	LAMSS	LOLSS	SETVI	HORSS	TRZSS
20	35	A	A	G	F	F	E
	70	A	A	E	B	E	E
	GR ₂₀	--	--	--	--	17	10
	GR ₅₀	6	6	> 70	32	--	--
	GR ₈₀	16	9	> 70	71	--	--
APESV: césped inclinado (<i>Apera spica-venti</i>)							
LAMPV: ortiga muerta (<i>Lamium purpureum</i>)							
LOLSS: ballico, incluyendo ballico italiano (<i>Lolium multiflorum</i>), ballico rígido (<i>Lolium rigidum</i>), ballico de invierno (<i>Lolium multiflorum subesp. Gaudini</i>)							
SETVI: cola de zorra verde (<i>Setaria viridis</i>)							
HORSS: cebada, incluyendo primavera e invierno (<i>Hordeum vulgare</i>)							
TRZSS: trigo, incluyendo primavera e invierno (<i>Triticum aestivum</i>)							
g ia/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea							
nt: No ensayado							
GR ₂₀ : Reducción del crecimiento de un 20 % del crecimiento de la planta							

N.º de compuesto	Tasa de aplicación (g/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación					
		APESV	LAMSS	LOLSS	SETVI	HORSS	TRZSS
GR ₅₀ : Reducción del crecimiento de un 50 % del crecimiento de la planta							
GR ₈₀ : Reducción del crecimiento de un 80 % del crecimiento de la planta							
GR ₉₀ : Reducción del crecimiento de un 90 % del crecimiento de la planta							

Ejemplo F. Evaluación de la actividad herbicida después de la germinación en arroz sembrado directamente

- 5 Se plantaron semillas o huesos de drupa de las especies de plantas de ensayo deseadas en una matriz de suelo preparada mezclando un suelo limoso (43 por ciento de sedimentos, 19 por ciento de arcilla y 38 por ciento de arena, con un pH de aproximadamente 8,1 y un contenido de materia orgánica de aproximadamente un 1,5 por ciento) y arena de río en una relación de 80 a 20. La matriz de suelo estaba contenida en macetas de plástico con un área superficial de 139,7 cm². Cuando se requirió para asegurar una buena germinación y plantas sanas, se aplicó un tratamiento fungicida y/u otro tratamiento químico o físico. Las plantas se cultivaron durante 10-17 d en un invernadero, con un fotoperíodo aproximado de 14 h que se mantuvo a aproximadamente 29 °C durante el día y 26 °C durante la noche. Se añadieron nutrientes y agua de forma regular y se proporcionó iluminación complementaria con lámparas suspendidas de haluro metálico de 1000 vatios según lo necesario. Las plantas se emplearon para el ensayo cuando alcanzaron la segunda o tercera etapa de hoja verdadera.
- 10
- 15 Se colocó una cantidad pesada, determinada por la tasa más alta a ensayar, de cada compuesto de ensayo en viales de vidrio de 25 ml y se disolvió en un volumen de acetona-DMSO 97:3 v/v para obtener soluciones madre 12X. Si el compuesto de ensayo no se disolvía fácilmente, la mezcla se calentaba y/o se sometía a sonicación. Las soluciones madre concentradas se añadieron a las soluciones de pulverización de modo que las concentraciones finales de acetona y DMSO fueran de un 16,2 % y un 0,5 %, respectivamente. Las soluciones de pulverización se diluyeron hasta las concentraciones finales apropiadas con la adición de 10 ml de una mezcla acuosa de un 1,5 % (v/v) de concentrado de aceite de cultivo Agri-Dex. Las soluciones de pulverización finales contenían un 1,25 % (v/v) de concentrado de aceite de cultivo Agri-Dex. Los requisitos de los compuestos se basan en un volumen de aplicación de 12 ml a una tasa de 187 l/ha. Los compuestos formulados se aplicaron al material vegetal con un pulverizador suspendido de carril Mandel equipado con boquillas 8002E calibradas para administrar 187 l/ha sobre un área de aplicación de 0,503 metros cuadrados (m²) a una altura de pulverización de 43 cm (18 pulgadas) por encima de la altura promedio del dosel de la planta. Las plantas de control se pulverizaron de la misma manera con el blanco de disolvente.
- 20
- 25
- 30 Las plantas tratadas y las plantas de control se colocaron en un invernadero como se describe anteriormente y se regaron por riego subterráneo para evitar la eliminación por lavado de los compuestos de ensayo. Después de 20-22 d, la condición de las plantas de ensayo en comparación con la de las plantas sin tratar se determinó visualmente y se puntuó en una escala de un 0 a un 100 por ciento donde 0 corresponde a ausencia de lesiones y 100 corresponde a destrucción completa y se presentan como se indica en la tabla A.
- 35
- 40 Aplicando el análisis de próbitos bien aceptado como se describe por J. Berkson en Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) y por D. Finney en "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), puede usarse la lesión herbicida de un compuesto específico a diversas tasas para calcular los valores de GR₂₀, GR₅₀, GR₈₀ y GR₉₀, que se definen como factores de reducción del crecimiento que corresponden a la dosis eficaz de herbicida requerida para proporcionar reducción del crecimiento de la planta (GR) de un 20 por ciento, 50 por ciento, 80 por ciento y 90 por ciento, respectivamente. El análisis de próbitos se aplicó a los datos recogidos de múltiples tasas de dosis de compuestos individuales utilizando los procedimientos explicados en los siguientes ejemplos. Los datos para algunas de las tasas de dosis y el análisis de todas las tasas de dosis están registrados en las siguientes tablas.
- 45
- Algunas de las tasas de aplicación y relaciones empleadas, las especies de plantas sometidas a ensayo y los resultados se proporcionan en la tabla 13.

Tabla 13: Actividad de compuestos herbicidas en arroz sembrado directamente

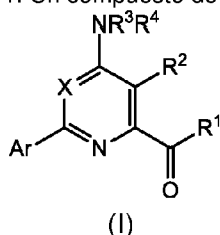
N.º de compuesto	Tasa de aplicación (g/ha)	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación							
		BRAPP	CYPSS	ECHSS	LEFSS	SCPJU	SEBEX	ORYSS	
47	35	F	A	F	C	A	A	G	
	70	F	A	G	G	A	A	G	
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	> 70	
	GR ₅₀	> 70	1	> 70	> 70	1	1	--	

ES 2 959 334 T3

N.º compuesto	de	Tasa aplicación ia/ha)	de (g	Reducción del crecimiento visual (%) 21 días después de la aplicación						
				BRAPP	CYPSS	ECHSS	LEFSS	SCPJU	SEBEX	ORYSS
		GR ₈₀		> 70	3	> 70	> 70	1	1	--
125		35		E	A	E	E	A	A	G
		70		D	A	D	D	A	A	G
		GR ₂₀		--	--	--	--	--	--	0
		GR ₅₀		46	4	40	43	1	1	--
		GR ₈₀		> 70	10	> 70	> 70	1	1	--
96		35		D	A	E	B	A	A	G
		70		B	A	B	C	A	A	G
		GR ₂₀		--	--	--	--	--	--	130
		GR ₅₀		19	3	29	27	1	1	--
		GR ₈₀		58	6	84	58	1	1	--
173		35		C	A	C	E	A	A	E
		70		A	A	A	A	A	A	D
		GR ₂₀		--	--	--	--	--	--	16
		GR ₅₀		8	2	12	24	1	1	--
		GR ₈₀		26	4	33	47	1	1	--
BRAPP: pasto bandera (<i>Brachiaria platyphylla</i>)										
CYPSS: juncia, incluyendo junquillo (<i>Cyperus difformis</i>), juncia avellanada (<i>Cyperus esculentus</i>), juncia lisa (<i>Cyperus iria</i>)										
ECHSS: incluyendo pasto de corral, (<i>Echinochloa crus-galli</i>), arrozillo silvestre, (<i>Echinochloa colonum</i>)										
LEFSS: cola, incluyendo cola china (<i>Leptochloa chinensis</i>), cola verde (<i>Leptochloa dubia</i>)										
SCPJU: espadaña japonesa, <i>Schoenoplectus juncoides</i>										
SEBEX: cáñamo colorado (<i>Sesbania exaltata</i>)										
ORYSS: <i>Oryza sativa</i>										
nt: No ensayado										
g ia/ha: gramos de ingrediente activo por hectárea										

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

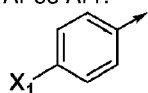
X es CH, CF, CCl o CCH₃;

R¹ es OR¹', en donde R¹' es H, alquilo C₁-C₈ o arilalquilo C₇-C₁₀;

R² es Cl;

R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, haloalqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, formilo, (alquilo C₁-C₃)carbonilo, (haloalquilo C₁-C₃)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquilo C₁-C₆)carbamil, alquilsulfonilo C₁-C₆, tri(alquilo C₁-C₆)silo, di(alquilo C₁-C₆)fosfonilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan =CR³R⁴, en donde R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilamino C₁-C₆, o R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros;

Ar es Ar1:



Ar1

en donde

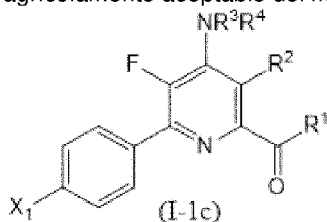
X1 es Br, I, etinilo, CF₂H, OCF₂H, OCF₃, CN o NO₂;

con la condición de que X1 no sea OCF₃ o CN, cuando X es CH.
o un N-óxido o sal agrícolamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es H o alquilo C₁-C₃.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R¹ es H o metilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-1c), o un N-óxido o sal agrícolamente aceptable del mismo:



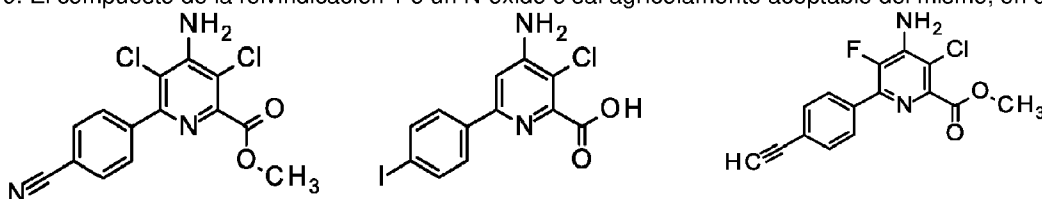
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R¹ es OH u -O-(alquilo C₁-C₄).

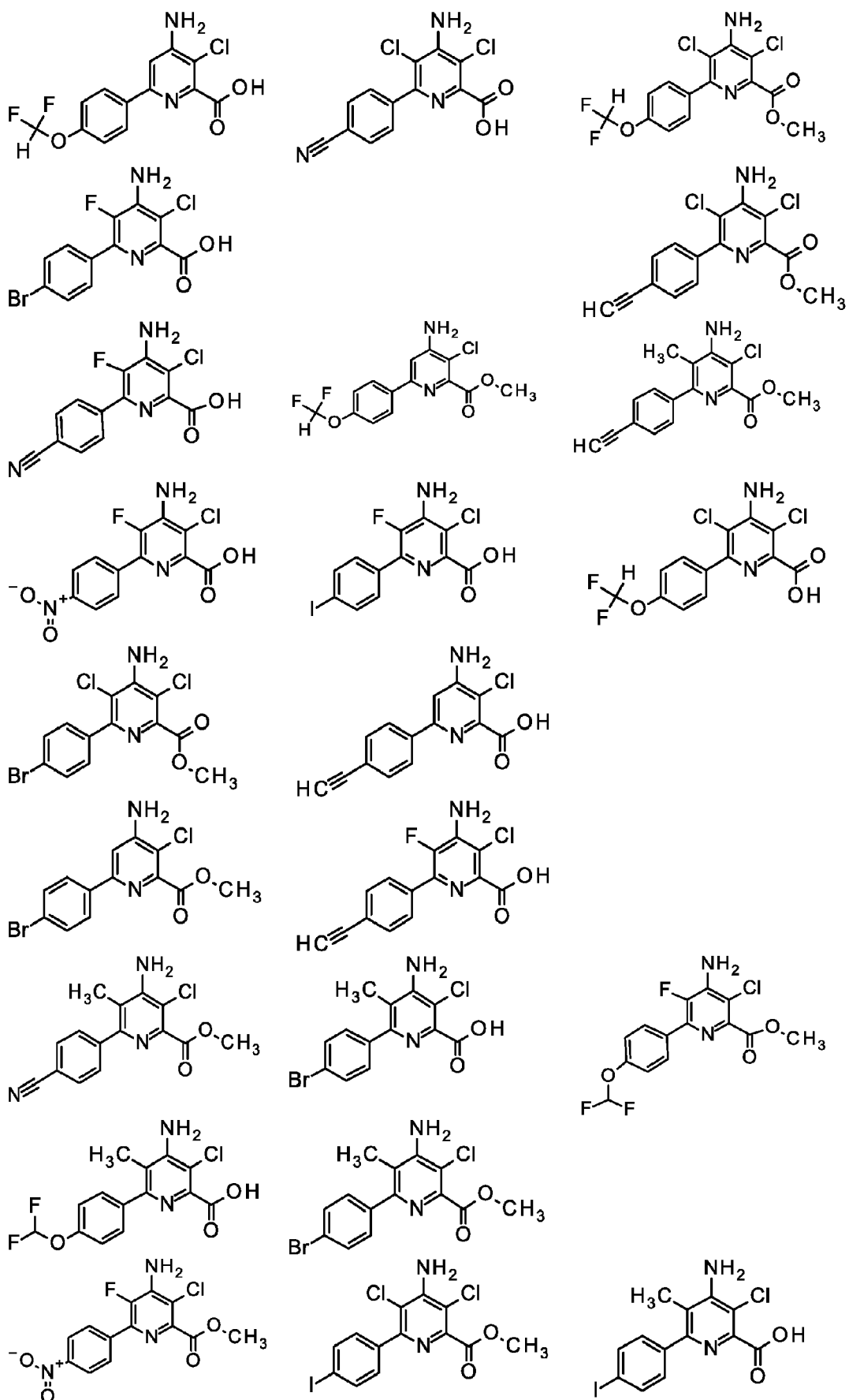
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R¹ es OCH₃.

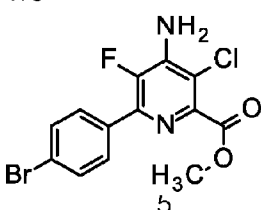
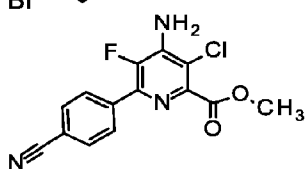
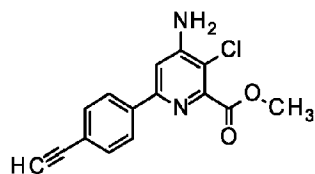
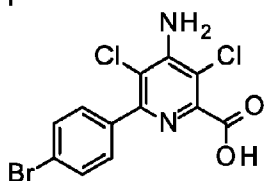
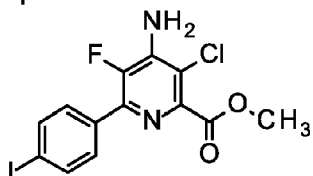
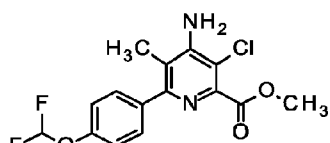
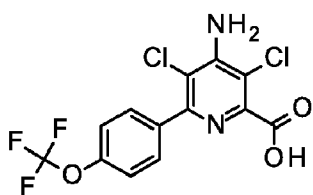
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R³ y R⁴ son hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X1 es I, etinilo o CN.

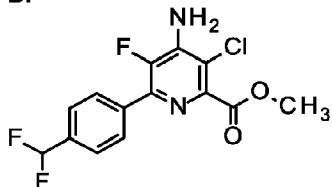
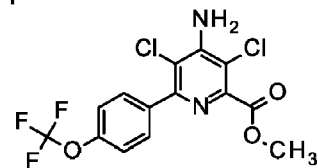
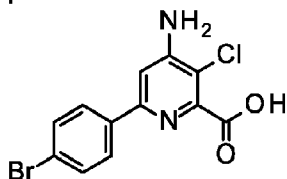
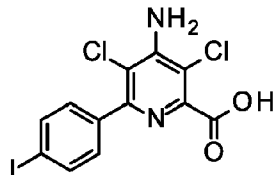
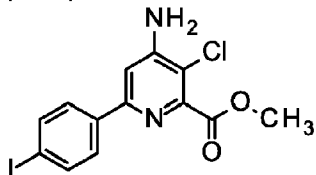
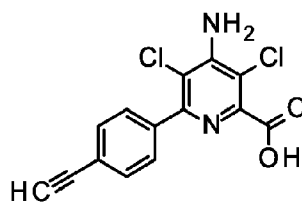
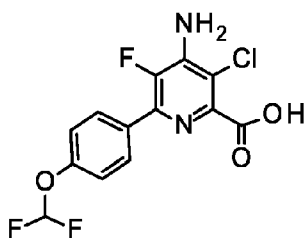
9. El compuesto de la reivindicación 1 o un N-óxido o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es:







5



10. Una composición herbicida que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o un N-óxido o sal agrícolamente aceptable del mismo, y un adyuvante o vehículo agrícolamente aceptable.
11. La composición de la reivindicación 10, que comprende además al menos un compuesto herbicida adicional.
12. La composición de la reivindicación 10 u 11, que comprende además un protector.
13. Un método para controlar vegetación no deseable, que comprende aplicar el compuesto de la reivindicación 1 o la composición de la reivindicación 10.