



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 513**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02746150 .8**

96 Fecha de presentación : **31.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1422227**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Procedimiento para la producción de compuestos de piridina.**

30 Prioridad: **02.08.2001 JP 2001-234650**
27.03.2002 JP 2002-88577

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.01.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.01.2010

73 Titular/es: **Sumitomo Chemical Company, Limited**
27-1, Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es: **Tohyama, Yoshitomo;**
Komori, Takashi y
Sanemitsu, Yuzuru

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 331 513 T3

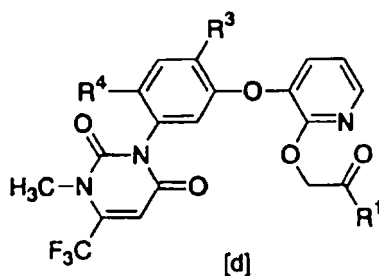
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para la producción de compuestos de piridina.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir compuestos de piridina que presentan una excelente actividad herbicida y a los compuestos de partida para el procedimiento.

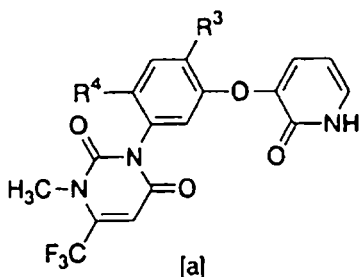
Los compuestos de piridina [d]:



[en la que R¹ representa un grupo alcoxi C1-C6, R³ representa un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno] tienen excelente actividad herbicida. Los compuestos [d] de piridina contienen dos anillos heterocíclicos que son el anillo de uracilo y el anillo de piridina, y se desea un procedimiento útil para producirlos. El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento útil para producir los compuestos [d] de piridina que tienen un modelo específico de sustituyentes y compuestos de partida para el procedimiento.

El documento EP 1 122 244 A1 se refiere a una clase de compuestos de uracilo y a su utilización como herbicidas.

En el contexto de la presente invención se estudió cómo encontrar un procedimiento útil para producir los compuestos [d] de piridina. Como resultado, se ha descubierto que el compuesto [d] de piridina puede producirse preparando un compuesto [a] de piridona:



[en la que R³ y R⁴ representan los mismos significados definidos anteriormente]

reacciona con un compuesto [f] α-diazoéster:



[en la que R¹ representa el mismo significado definido anteriormente]

en presencia de un ácido para continuar la O-alkilación regioselectiva y completar la presente invención. Adoptando el presente procedimiento, puede producirse ventajosamente el compuesto [d] de piridina que presenta el modelo específico de los sustituyentes.

Concretamente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir el compuesto [d] de piridina haciendo reaccionar el compuesto [a] de piridona con el compuesto α-diazoéster [f] en presencia de un ácido (en adelante denominado procedimiento de la presente invención) y el compuesto [a] de piridona que es un importante compuesto de partida para el procedimiento.

ES 2 331 513 T3

En la presente invención los ejemplos de grupo alcoxi C1-C6 dado para R¹ incluyen el grupo metoxi, el grupo etoxi, el grupo propoxi y otros, y los ejemplos del átomo de halógeno proporcionados para R³ y R⁴ incluyen el átomo de flúor, el átomo de cloro y el átomo de bromo.

5 El procedimiento de la presente invención se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto [a] de piridona con el compuesto [f] α -diazooéster en presencia de un ácido, y la reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y otros; hidrocarburos hidrogenados tales como 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno y otros; y mezclas de los mismos.

10 En el presente procedimiento, ácido significa un ácido definido por G. N. Lewis, concretamente una sustancia que puede aceptar electrones, e incluye ácido aprótico y ácido prótico (ácido de Brønsted). Los ejemplos de ácido aprótico incluyen las sales de rodio (II), el trifluoruro de boro y el tetracloruro de estaño, y ejemplos de ácido prótico incluyen ácidos sulfónicos tales como el ácido trifluorometansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y otros; ácido trifluoroacético; y ácido sulfúrico. Las sales de rodio (II) significa una sal metálica del catión rodio divalente y un anión apropiado, opcionalmente además un ligando apropiado, y ejemplos típicos son el dímero del trifluoroacetato de rodio (II) ([CF₃CO₂)₂Rh]₂), el dímero de acetato de rodio (II) [(CH₃CO₂)₂Rh]₂) y otros. Como trifluoruro de boro, puede utilizarse el propio BF₃ o su complejo, y ejemplos del complejo incluyen el complejo del éter dietílico, el complejo del sulfuro de dimetilo, el complejo del tetrahidrofurano y otros. En vista de la velocidad de reacción, resulta preferido utilizar como ácido el dímero del trifluoroacetato de rodio (II), el complejo trifluoruro de boro/éter dietílico, el tetracloruro de estaño o el ácido trifluorometansulfónico.

En la presente reacción, se necesita teóricamente un mol del compuesto [f] del α -diazooéster basándose en un mol del compuesto [a] de piridona, y prácticamente se utilizan 1 a 2 moles del compuesto [f] del α -diazooéster. En la presente reacción, el ácido tiene actividad catalítica y la cantidad está comprendida en el intervalo entre 0,001 y 5 moles, preferentemente se utilizan 0,01 moles o más en vista de la velocidad de reacción, basándose en un mol del compuesto [a] de piridona. La temperatura de reacción de la presente reacción normalmente está comprendida entre -50 y 120°C, preferentemente -20°C o más en vista de la velocidad de reacción. El tiempo de reacción está comprendido habitualmente en el intervalo de un momento a 72 horas.

30 Los reactivos utilizados para la presente reacción se añaden en un recipiente de reacción, por ejemplo, en el siguiente orden.

- 1) Procedimiento de mezclado previo del compuesto [a] de piridona, un ácido y un disolvente, y adición gota a gota del compuesto [f] de α -diazooéster a éste.
- 35 2) Procedimiento de mezclado previo del compuesto de piridona [a], del compuesto de α -diazooéster [f] y un disolvente, y adición gota a gota de un ácido a éste.
- 40 3) Procedimiento de mezclado del compuesto [a] de piridona, y un disolvente de antemano, y adición gota a gota de un ácido y el compuesto [f] de α -diazooéster a éste respectivamente.

El punto final de la presente reacción puede detectarse tomando muestras de una parte de la mezcla de reacción, analizando la muestra por cromatografía líquida, cromatografía en capa fina y otros, y midiendo la cantidad que queda de compuesto de piridona [a] o del compuesto [f] de α -diazooéster.

Después de la reacción, puede obtenerse el compuesto [d] de piridina, por ejemplo, sometiendo la mezcla de reacción a los procedimientos de preparación siguientes:

- 50 1) filtrar la mezcla de reacción y concentrar el filtrado.
- 2) someter la mezcla de reacción a cromatografía en gel de sílice, y a continuación concentrar.
- 55 3) verter la mezcla de reacción a una solución acuosa de bicarbonato sódico, extraer con un disolvente orgánico y secar y concentrar la capa orgánica.

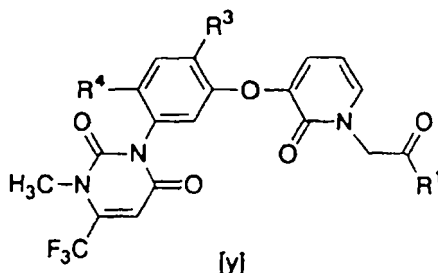
El compuesto [d] de piridina obtenido puede purificarse por un procedimiento tal como cromatografía, recristalización y otros.

En caso de preparar el compuesto [a] reacciona con un compuesto [x] de éster:



[en la que R¹ representa el mismo significado que se definió anteriormente y X¹ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metansulfonilo o un grupo p-poluensulfonilo]

en presencia de una base, un compuesto [y] de piridona



[en la que R^3 , R^4 y R^1 representan cada uno los mismos significados definidos anteriormente] era un producto principal.

El compuesto [f] de α -diazooéster utilizado para la presente invención se comercializa, o puede prepararse por un método conocido de preparación de un compuesto [h]:



[en la que R^1 representa el mismo significado definido anteriormente]

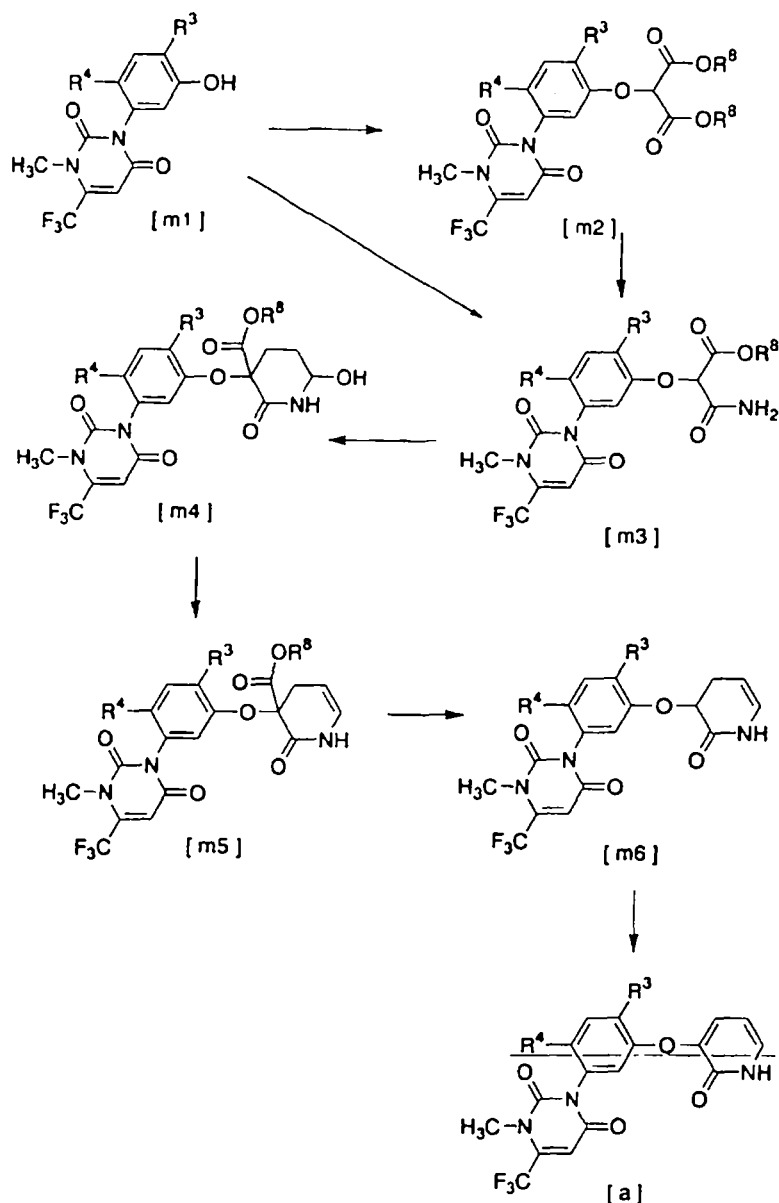
o su sal de ácido mineral (es decir, sal hidrocloreuro) reacciona con el nitrato sódico en condiciones ácidas. (Véase Organic Syntheses Collective, Volumen IV págs. 424-426).

El compuesto [f] de α -diazooéster obtenido haciendo reaccionar el compuesto [h] o su sal de ácido mineral con nitrito sódico en condiciones ácidas puede utilizarse como material de partida para el procedimiento de la presente invención sin aislamiento. Concretamente, una solución del compuesto [f] de α -diazooéster, que se obtiene haciendo reaccionar el compuesto α -diazooéster [b] con nitrito sódico en condiciones ácidas, extrayendo con un disolvente orgánico, puede proporcionarse al procedimiento de la presente invención después de un tratamiento apropiado tal como secado con sulfato magnésico anhidro. El ejemplo de disolvente orgánico utilizado anteriormente incluye hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y otros; e hidrocarburos hidrogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y otros.

El compuesto [a] de piridona utilizado para el procedimiento de la presente invención puede prepararse por los procedimientos siguientes a partir de un compuesto conocido.

(Esquema pasa a página siguiente)

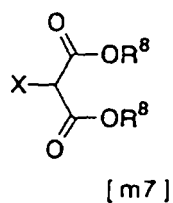
Procedimiento 1 de preparación



[en las que R^3 y R^4 representan los mismos significados que los definidos anteriormente, y R^8 representa un grupo alquilo inferior tal como el grupo metilo, el grupo etilo y otros].

• Compuesto [m1] → Compuesto [m2]

El compuesto [m2] se prepara haciendo reaccionar el compuesto [m1] con el compuesto [m7]:



[en la que R^8 representa el mismo significado definido anteriormente y X representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y otros] en presencia de una base.

ES 2 331 513 T3

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre la temperatura ambiente y 80°C y el tiempo de reacción está habitualmente comprendido en el intervalo entre un momento y 12 horas.

En la reacción, se necesitan teóricamente un mol del compuesto [m7] y un mol de la base, referidos a un mol del compuesto [m1], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

Los ejemplos de la base utilizada para la reacción incluyen el carbonato potásico y los ejemplos del disolvente incluyen nitrilos tal como acetonitrilo y otros; y amidas ácidas tales como N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona y otras.

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua o agua ácida y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

• Compuesto [m2] → Compuesto [m3]

El compuesto [m3] se prepara haciendo reaccionar el compuesto [m2] con amoníaco.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre -20 y 50°C y el tiempo de reacción está habitualmente comprendido en el intervalo entre un momento y 12 horas.

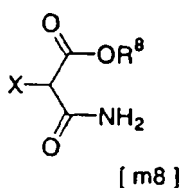
En la reacción, se necesita teóricamente un mol de amoníaco referido a un mol del compuesto [m2], pero la cantidad puede variarse libremente según las condiciones.

Los ejemplos de disolvente utilizado para la reacción incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y otros.

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

• Compuesto [m1] → Compuesto [m3]

El compuesto [m3] se prepara haciendo reaccionar el compuesto [m1] con el compuesto [m8]:



[en la que R⁸ y X representan los mismos significados definidos anteriormente] en presencia de una base.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre la temperatura ambiente y 80°C y el tiempo de reacción está habitualmente comprendido en el intervalo entre un momento y 12 horas.

En la reacción, se necesitan teóricamente un mol del compuesto [m8] y un mol de la base, referidos a un mol del compuesto [m1], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

Los ejemplos de la base utilizada para la reacción incluyen el carbonato potásico y los ejemplos del disolvente incluyen nitrilos tal como acetonitrilo y otros; y amidas ácidas tales como N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona y otras.

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua o agua ácida y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

ES 2 331 513 T3

• Compuesto [m3] → Compuesto [m4]

El compuesto [m4] se prepara haciendo reaccionar el compuesto [m3] con amoníaco.

5 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre -30 y 50°C, preferentemente entre -10 y 20°C. El tiempo de reacción está habitualmente comprendido en el intervalo entre un momento y 12 horas.

10 En la reacción, se necesitan teóricamente un mol de acroleína y 0,01 a 2 moles de la base referidos a un mol del compuesto [m3], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

Los ejemplos de la base utilizada para la reacción incluyen alcóxidos metálicos tales como el t-butóxido potásico y otros; y bases orgánicas tales como carbonato potásico y otras.

15 Los ejemplos de disolvente utilizado para la reacción incluyen éteres tal como tetrahidrofurano y otros; y ésteres tal como acetato de etilo y otros.

20 Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para proporcionar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

25 • Compuesto [m4] → Compuesto [m5]

El compuesto [m5] se prepara haciendo reaccionar el compuesto [m4] en presencia de un ácido.

30 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre la temperatura ambiente y 150°C y el tiempo de reacción está habitualmente comprendido en el intervalo entre un momento y 24 horas.

35 En la reacción, se utilizan 0,001 a 0,2 moles de ácido referidos a un mol del compuesto [m4], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

Los ejemplos del ácido utilizado para la reacción incluyen los ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido p-toluensulfónico y otros; y ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico y otros. Los ejemplos de disolvente incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y otros; y ésteres tales como acetato de etilo y otros.

40 Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

45

• Compuesto [m5] → Compuesto [m6]

50 El compuesto [m6] se prepara haciendo reaccionar el compuesto [m5] en presencia de agua y un haluro de metal alcalino, normalmente en un disolvente.

La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre 80 y 140°C y el tiempo de reacción está habitualmente comprendido en el intervalo entre un momento y 48 horas.

55 En la reacción, se utilizan 0,5 a 2 moles de agua y 1 a 5 moles del metal alcalino referidos a un mol del compuesto [m5], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

60 Los ejemplos del haluro del metal alcalino utilizado para la reacción incluyen cloruro de litio, cloruro de sodio, yoduro de litio y yoduro de sodio y ejemplos de disolvente incluyen sulfóxido de dimetilo y piridina.

65 Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

ES 2 331 513 T3

- Compuesto [m6] → Compuesto [a] de piridona

El compuesto [a] de piridona se prepara haciendo reaccionar el compuesto [m6] con un agente de deshidrogenación.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre 60 y 190°C y el tiempo de reacción está habitualmente comprendido en el intervalo entre un momento y 48 horas.

Los agentes de deshidrogenación utilizados para la presente invención son los agentes oxidantes de la quinina tales como el cloranilo y otros; y catalizador metálico heterogéneo tal como el paladio/carbón y otros.

En la reacción, se utilizan 1 a 3 moles de agente oxidante de la quinina o 10 al 30% en peso de catalizador metálico heterogéneo, referidos a un mol del compuesto [m6], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

Los ejemplos de disolvente incluyen los hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y otros; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzonitrilo y otros; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, diglima, éter difenílico y otros; y mezclas de los mismos.

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se diluye la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, a continuación se vierte en solución acuosa de bicarbonato sódico, se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

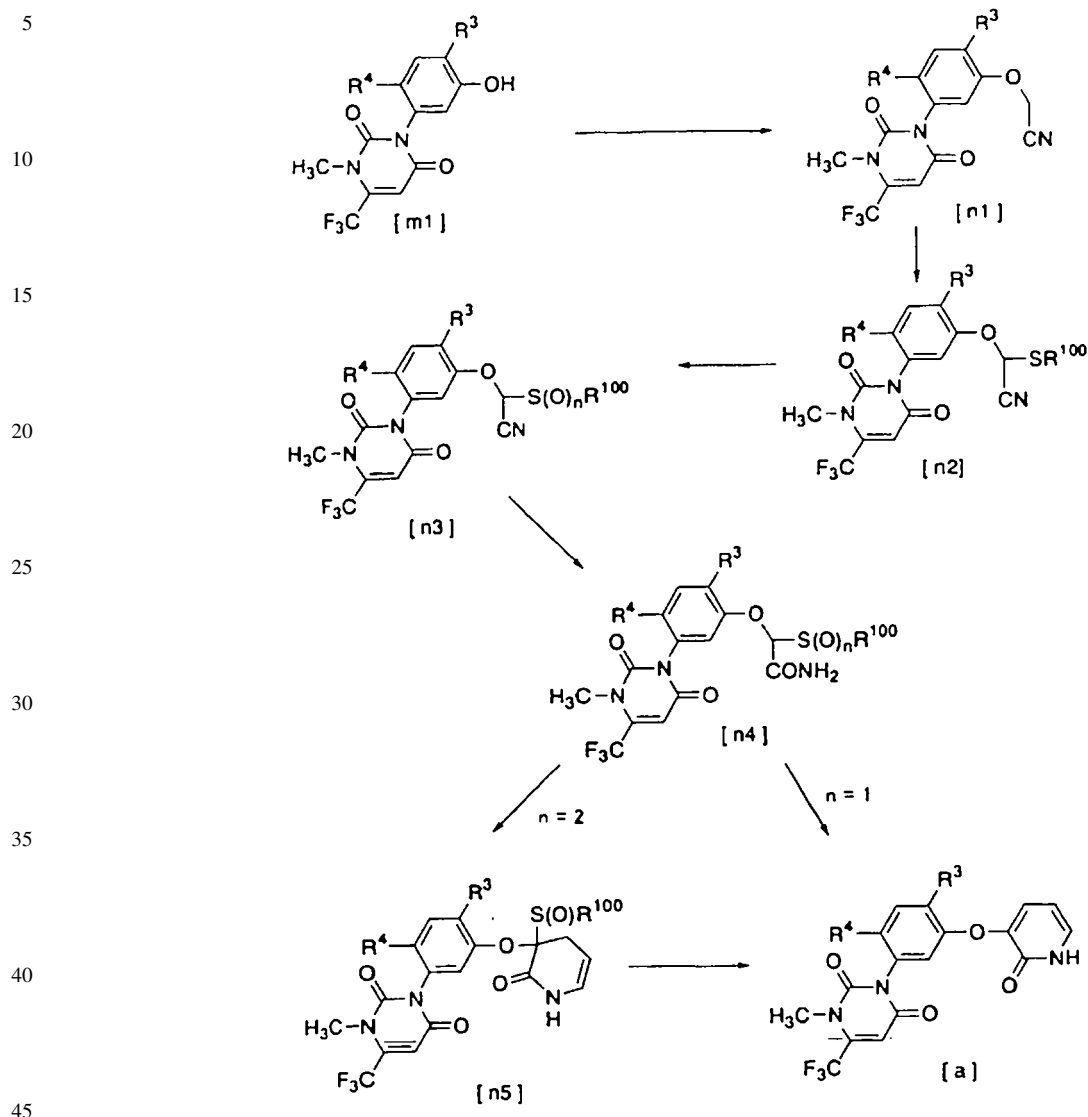
El compuesto [m1] es conocido en la USP-4.859.229, y puede prepararse por el procedimiento conocido o similares.

El compuesto [m7] se comercializa o puede prepararse por el procedimiento conocido o similares.

El compuesto [m8] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [m7] con amoníaco en las condiciones de reacción de "Compuesto [m2] → Compuesto [m3]" anteriores.

(Esquema pasa a página siguiente)

Procedimiento 2 de preparación



[en las que R^3 y R^4 representan los mismos significados definidos anteriormente; R^{100} representa un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo, un grupo etilo y otros, o el grupo fenilo; y n representa 1 ó 2]

• Compuesto [m1] → Compuesto [n1]

El compuesto [n1] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [m1] con cloroacetonitrilo o bromoacetonitrilo en presencia de una base.

La reacción se realiza en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre -20 y 80°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 24 horas.

En la reacción, se necesitan teóricamente un mol de cloroacetonitrilo o bromo-acetonitrilo y un mol de la base, referidos a un mol del compuesto [m1] pero las cantidades pueden modificarse libremente según las condiciones.

Los ejemplos de la base utilizada para la reacción incluyen hidruro sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico, y ejemplos del disolvente incluyen nitrilos tal como acetonitrilo y otros; aminas ácidas tales como N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona y otros; éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico con etilenglicol, éter 2-metoxietílico y otros; hidrocarburos tales como tolueno y otros; y ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y otros.

ES 2 331 513 T3

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

• Compuesto [n1] → Compuesto [n2]

El compuesto [n2] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n1] con un compuesto disulfuro [n6]:



[en el que R^{100} representa el mismo significado definido anteriormente] en presencia de una base.

La reacción se realiza en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre -50 y 10°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 12 horas.

En la reacción, se necesitan teóricamente un mol de compuesto disulfuro [n6] referido a un mol del compuesto [n1] pero la cantidad puede variarse libremente según las condiciones.

Los ejemplos del disolvente incluyen amidas ácidas tales como DMF, N-metilpirrolidin-2-ona y otros.

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

• Compuesto [n2] → Compuesto [n3]

El compuesto [n3] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n2] con un agente oxidante.

La reacción se realiza en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre -20 y 50°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 24 horas.

Los agentes oxidantes son perácidos tal como el ácido perbenzoico y otros; y peróxido de hidrógeno. Los ejemplos del disolvente utilizado para la reacción incluyen compuestos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y otros.

En la reacción, se necesitan teóricamente uno y dos moles de agente oxidante referidos a un mol del compuesto [n2] cuando $n=1$ y $n=2$ respectivamente, pero la cantidad puede variarse libremente según las condiciones.

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

• Compuesto [n3] → Compuesto [n4]

El compuesto [n4] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n3] en presencia de agua y dióxido de manganeso.

La reacción se realiza en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre 50 y 120°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 24 horas.

En la reacción, se utiliza dióxido de manganeso en una cantidad catalítica en exceso.

Los ejemplos del disolvente utilizado para la reacción incluyen agua y mezclas de agua con disolvente orgánico (alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y otros; cetonas tales como acetona, metiletil cetona, metilisobutil cetona, y otros; y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y otros).

ES 2 331 513 T3

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

Además, el compuesto [n4] se prepara también haciendo reaccionar el compuesto [n3] en presencia de agua y tetraborato sódico.

• Compuesto [n4] → Compuesto [a] de piridona

El compuesto [a] de piridona puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n4], en el que n es 1, con acroleína en presencia de una base y a continuación reaccionar en presencia de un ácido.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción de la primera etapa está comprendida en el intervalo entre -20 y 50°C y la temperatura de reacción de la segunda etapa está comprendida en el intervalo de temperatura de reacción a 80°C. El tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 48 horas.

Los ejemplos de la base utilizada para la reacción incluyen hidruro sódico, t-butoxido potásico, hidróxido sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, y otros, y ejemplos de ácidos incluyen el ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, trifluoruro de boro y el complejo del mismo (por ejemplo el complejo trifluoruro de boro - metanol). Los ejemplos de disolventes incluyen éteres tales como éter dietílico, éter metil t-butílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y otros; compuestos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y otros; e hidrocarburos tales como tolueno y otros.

En la reacción, las cantidades de ácido y base son una cantidad catalítica de un equivalente y una cantidad catalítica en exceso, respectivamente, y se necesita teóricamente un mol de acroleína referido a un mol del compuesto [n4], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

• Compuesto [n4] → Compuesto [n5]

El compuesto [n5] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n4], en el que n es 2, con acroleína en presencia de una base y a continuación reaccionar en presencia de un ácido.

La reacción se realiza en un disolvente. La temperatura de reacción de la primera etapa está comprendida en el intervalo entre -20 y 50°C y la temperatura de reacción de la segunda etapa está comprendida en el intervalo entre la temperatura ambiente y 50°C. El tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 48 horas.

Los ejemplos de la base utilizada para la reacción incluyen hidruro sódico, t-butoxido potásico, hidróxido sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, y otros, y ejemplos de ácidos incluyen el ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, trifluoruro de boro y el complejo del mismo (por ejemplo el complejo trifluoruro de boro - metanol). Los ejemplos de disolventes incluyen éteres tales como éter dietílico, éter metil t-butílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y otros; compuestos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y otros; e hidrocarburos tales como tolueno y otros.

En la reacción, las cantidades de base y ácido son una cantidad catalítica de un equivalente y una cantidad catalítica en exceso, respectivamente, y teóricamente se necesita un mol de acroleína referido a un mol del compuesto [n4], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

• Compuesto [n5] → Compuesto [a] de piridona

El compuesto [a] de piridona puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n5] en presencia de un ácido.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida en el intervalo entre 50 y 130°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 48 horas.

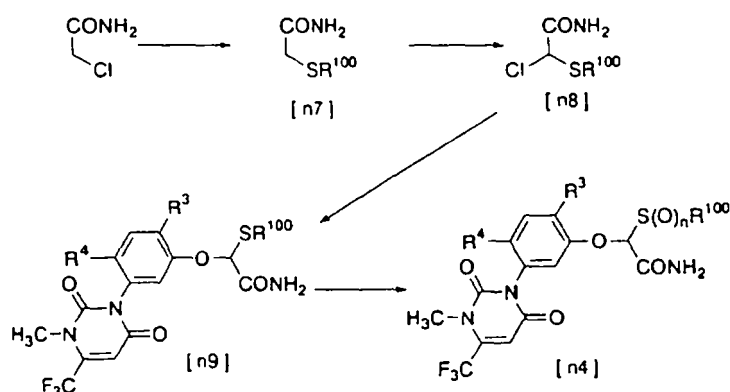
ES 2 331 513 T3

Los ejemplos de ácidos incluyen el ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, trifluoruro de boro y el complejo del mismo (por ejemplo el complejo trifluoruro de boro - metanol). Los ejemplos de disolventes incluyen compuestos de azufre tales como sulfóxido de dimetilo y otros; compuestos de éteres tales como dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y otros; e hidrocarburos tales como tolueno y otros.

En la reacción, el ácido se utiliza en una cantidad catalítica en exceso.

Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

Además, el compuesto [4] se prepara también por el procedimiento siguiente:



[en las que R^3 , R^4 y R^{100} representan los mismos significados que los definidos anteriormente]

• 2-cloroacetamida \rightarrow Compuesto [n7]

El compuesto [n7] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n10]:



[en la que R^{100} representa el mismo significado que el definido anteriormente] con 2-cloroacetamida.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción de la primera etapa está comprendida en el intervalo entre la temperatura ambiente y 50°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 48 horas.

Los ejemplos de disolventes incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y otros agua; y mezclas de los mismos.

En la reacción, se necesita teóricamente un mol de compuesto [n10] referido a un mol de 2-cloroacetamida, pero la cantidad puede variarse libremente según las condiciones.

Después de la reacción, se concentra la mezcla de reacción tal como está; o después la reacción de un mol de la 2-cloroacetamida, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

• Compuesto [n7] \rightarrow Compuesto [n8]

El compuesto [n8] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n7] con un agente de cloración.

La reacción se realiza normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción de la primera etapa está comprendida en el intervalo entre -10 y 30°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 48 horas.

ES 2 331 513 T3

Los ejemplos de disolventes incluyen compuestos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, y ejemplos del agente de cloración incluyen el cloruro de sulfurilo.

5 En la reacción, se necesita teóricamente un mol del agente de cloración referido a un mol del compuesto [n7], pero la cantidad puede variarse libremente según las condiciones.

10 Después de la reacción, se concentra la mezcla de reacción tal como está; o después la reacción de un mol del agente de cloración, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

15 • Compuesto [n8] → Compuesto [n9]

El compuesto [n9] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n8] con el compuesto [m1] en presencia de una base y opcionalmente además sal yoduro.

20 La reacción se realiza normalmente en un disolvente. La temperatura de reacción de la primera etapa está comprendida en el intervalo entre -10 y 80°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 48 horas.

25 Los ejemplos del disolvente incluyen cetonas tales como acetona, metiletil cetona, metilisobutil cetona, y otros; compuestos de azufre tales como sulfóxido de dimetilo y otros; éteres tales como éter dietílico, éter metil t-butilico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y otros; e hidrocarburos tal como tolueno. Los ejemplos de la base incluyen hidruro sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico y t-butoxido potásico, y ejemplos de sal yoduro incluyen yoduro sódico y yoduro potásico.

30 En la reacción, se necesita teóricamente un mol de compuesto [m1] referido a un mol del compuesto [n8] y teóricamente se necesita un mol de la base referido a un mol del compuesto [m1], pero las cantidades pueden variarse libremente según las condiciones.

35 Después de la reacción, se concentra la mezcla de reacción tal como está; o después la reacción de un mol del compuesto [n8], se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

40

• Compuesto [n9] → Compuesto [n4]

45 El compuesto [n4] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [n9] con un agente oxidante.

La reacción se realiza en un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida normalmente en el intervalo entre -30 y 50°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente en el intervalo entre un momento y 24 horas.

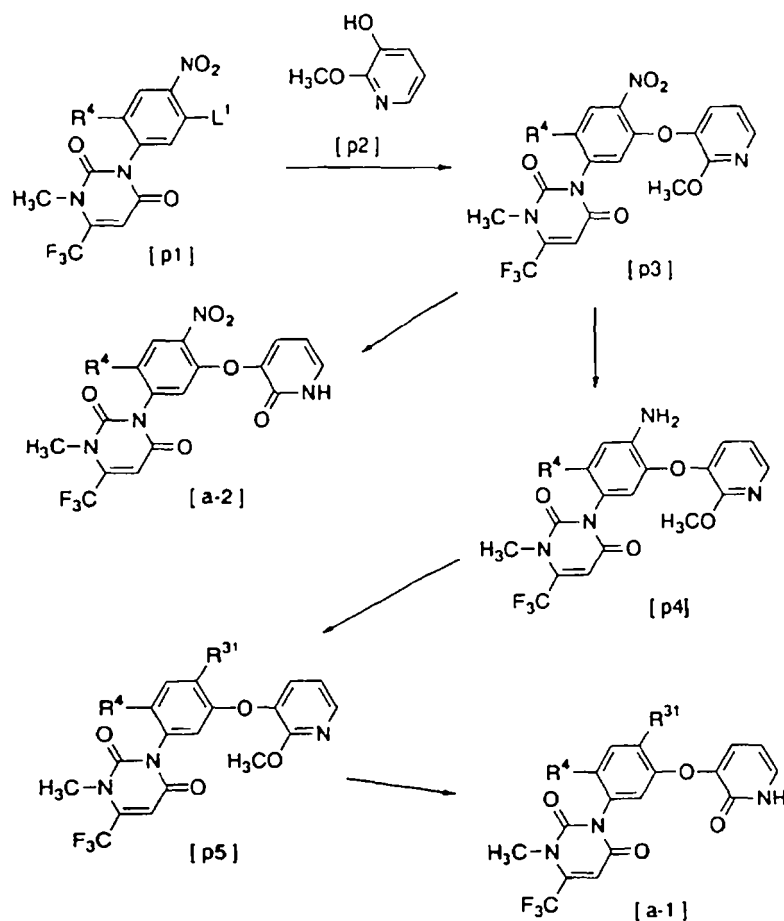
50 Los agentes oxidantes son perácidos tal como el ácido m-cloroperbenzoico y otros; y peróxido de hidrógeno. Los ejemplos del disolvente utilizado para la reacción incluyen compuestos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y otros.

55 En la reacción, se necesitan teóricamente uno y dos moles de agente oxidante referidos a un mol del compuesto [n9] cuando n=1 y n=2 respectivamente, pero la cantidad puede variarse libremente según las condiciones.

60 Después de la reacción, se filtra la mezcla de reacción si es necesario, y se concentra el filtrado; se vierte la mezcla de reacción en agua y se recogen los cristales precipitados por filtración; o la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, se seca la capa orgánica y se somete a procedimientos de preparación habituales tales como concentración y otros para dar el compuesto objetivo. Además, es posible purificar el compuesto obtenido por procedimientos tales como cromatografía, recristalización y otros.

65

Procedimiento 3 de preparación



[en las que R^4 representa el mismo significado definido anteriormente; R^{31} representa un átomo de halógeno o un grupo ciano y L^1 representa un átomo de flúor o un átomo de cloro]

• Compuesto [p1] → Compuesto [p3]

El compuesto [p3] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [p1] y el compuesto [p2] con una base tal como el carbonato potásico normalmente en un disolvente.

• Compuesto [p3] → Compuesto [p4]

El compuesto [p4] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [p3] bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono y otros normalmente en un disolvente, o haciendo reaccionar con polvo de hierro en un disolvente mixto de ácido acético con agua.

• Compuesto [p4] → Compuesto [p5]

El compuesto [p5] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [p4] con un agente de diazotación tal como el nitrato sódico y otros y a continuación haciendo reaccionar con cloruro de cobre, bromuro de cobre o cianuro de cobre en un disolvente.

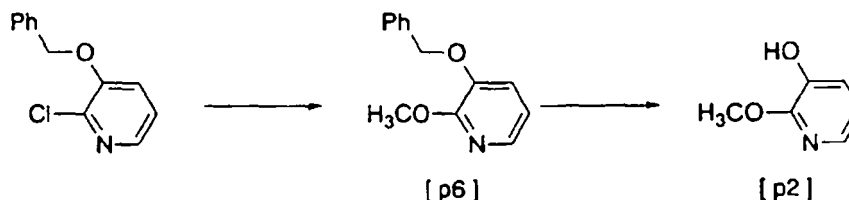
• Compuesto [p5] → Compuesto [a-1]

El compuesto de piridona [a] en el que R^3 representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, concretamente el compuesto de tipo piridona [a-1] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [p5] con tribromuro de boro normalmente en un disolvente.

- Compuesto [p3] → Compuesto [a-2]

El compuesto de piridona [a] en el que R³ representa un grupo nitro, concretamente el compuesto de piridona [a-2], puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [p3] con tribromuro de boro normalmente en un disolvente.

El compuesto [p2] puede prepararse por el siguiente procedimiento.



- 2-cloro-3-benciloxipiridina → Compuesto [p6]

El compuesto [p6] puede prepararse haciendo reaccionar la 2-cloro-3-benciloxipiridina con metanol en presencia de una base normalmente en un disolvente.

- Compuesto [p2] → Compuesto [p6]

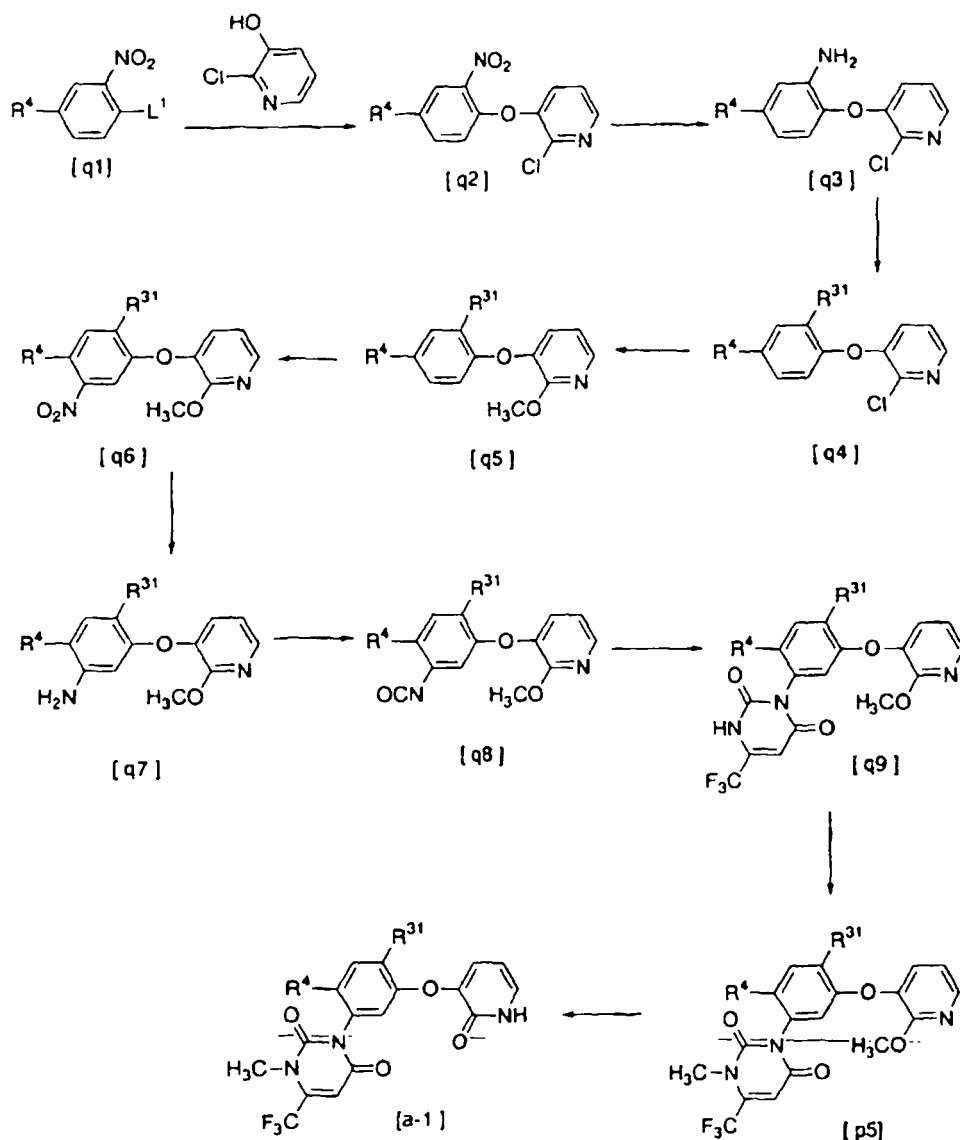
El compuesto [p6] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [p2] bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono y otros normalmente en un disolvente.

Además, el compuesto [p2] puede prepararse también por el procedimiento descrito en el documento USP-3.701.779 o su modificación.

La 2-cloro-3-benciloxipiridina puede prepararse por el procedimiento descrito en *Heterocycles* 1994, 38(6), 1355-1360.

(Esquema pasa a página siguiente)

Procedimiento 4 de preparación



[en las que R^4 , R^{31} y L^1 representa los mismos significados definidos anteriormente]

• Compuesto [q1] → Compuesto [q2]

El compuesto [q2] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q1] con 2-cloro-3-hidroxipiridina en presencia de una base tal como carbonato potásico y otros normalmente en un disolvente.

• Compuesto [q2] → Compuesto [q3]

El compuesto [q3] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q2] bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono y otros, normalmente en un disolvente, o haciendo reaccionar con polvo de hierro en un disolvente mixto de ácido acético con agua.

• Compuesto [q3] → Compuesto [q4]

El compuesto [q4] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q3] con un agente de diazotación tal como el nitrito sódico y otros y a continuación cloruro de cobre, bromuro de cobre o cianuro de cobre en un disolvente.

ES 2 331 513 T3

- Compuesto [q4] → Compuesto [q5]

El compuesto [q5] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q4] con metanol en presencia de una base normalmente en un disolvente.

- Compuesto [q5] → Compuesto [q6]

El compuesto [q6] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q5] con ácido nítrico en ácido sulfúrico.

- Compuesto [q6] → Compuesto [q7]

El compuesto [q7] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q6] en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono y otros normalmente en un disolvente, o haciendo reaccionar con polvo de hierro en un disolvente mixto de ácido acético con agua.

- Compuesto [q7] → Compuesto [q8]

El compuesto [q8] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q7] con fosgeno normalmente en un disolvente.

- Compuesto [q8] → Compuesto [q9]

El compuesto [q9] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q8] con 4,4,4-trifluoro-3-aminocrotonato de etilo en presencia de una base tal como hidruro sódico y otros normalmente en un disolvente.

- Compuesto [q9] → Compuesto [q5]

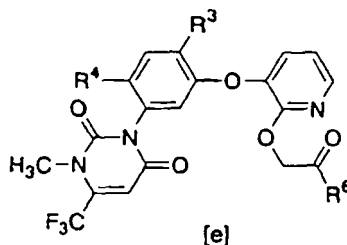
El compuesto [q5] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [q9] con un agente de metilación tal como el sulfato de dimetilo, el yoduro de metilo y otros en presencia de una base tal como el hidruro sódico y otros normalmente en un disolvente.

- Compuesto [p5] → Compuesto [a-1]

El compuesto de piridona [a-1], que es un compuesto de piridona [a] en el que R^3 es un átomo de halógeno o un grupo ciano, puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [p5] con tribromuro de boro en presencia de un disolvente.

El compuesto de piridona [a] es también un compuesto con actividad herbicida y es útil como ingrediente activo de herbicida.

El compuesto de piridina [e]:



[en la que R^3 y R^4 representan los mismos significados definidos anteriormente; R^6 representa un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo alquenciloxi C3-C6, un grupo aloalquenciloxi C3-C6, un grupo alquenciloxi C3-C6, un grupo haloalquenciloxi C3-C6, un grupo cicloalcoxi C3-C8, un grupo halocicloalcoxi C3-C8, un grupo cicloalquenciloxi C3-C8, un grupo halocicloalquenciloxi C3-C8, un grupo alcocarbonil C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquilidenaminooxi C1-C6, un grupo alquilaminooxi C1-C6, un grupo (alquil C1-C6) (alquil C1-C3) aminooxi, un grupo fenoxi opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C4 fenilo opcionalmente sustituido, un grupo amino, un grupo alcoxiamino C1-C6, un grupo (alcoxi C1-C6) (alquilo C1-3), un grupo alquilamino C1-C6, un grupo (alquil C1-C6) alquil C1-C6 amino, un grupo fenilamino opcionalmente sustituido o un grupo alquil C1-C4 aminofenilo opcionalmente sustituido] que deriva fácilmente del compuesto [d] de piridina, es un compuesto que tiene

ES 2 331 513 T3

excelente actividad herbicida así como el compuesto [d] de piridina. El compuesto [e] de piridina puede prepararse por 1) una reacción del compuesto [d] de piridina con el compuesto [z]:



[en la que R^6 representa el mismo significado definido anteriormente]

o 2 (hidrolizando el compuesto [d] de piridina, que deriva de su compuesto de haluro ácido con un agente de halogenación y a continuación haciendo reaccionar el producto con el compuesto [z].

Desde el punto de vista de la actividad herbicida, en el compuesto [d] de piridina y el compuesto [e] de piridina, resulta preferido un átomo de halógeno para el grupo dado por R^3 , especialmente el átomo de cloro entre ellos, y resulta preferido un átomo de halógeno para el grupo dado por R^4 , especialmente el átomo de flúor entre ellos.

El compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona presentan excelente actividad herbicida, y alguno de ellos presenta gran selectividad entre cultivos y malas hierbas. El compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona presentan actividad herbicida contra varias malas hierbas problemáticas mencionadas a continuación tanto en el tratamiento foliar como en el tratamiento del suelo en tierras altas.

Malas hierbas onagráceas (prímulas nocturnas): *Oenothera erythrosepala* y *Oenothera laciniata*;

malas hierbas ranunculáceas (ranúnculos): *Ranunculus muricatus* y *Ranunculus sardous*;

malas hierbas poligonáceas (trigos rubiones): *Polygonum convolvulus* (alforfón silvestre), *Polygonum lapathifolium* (polígono pata de perdiz); *Polygonum pensylvanicum* (polígono de Pensilvania), *Polygonum persicaria* (pimentilla), *Rumex crispus* (lengua de vaca), *Rumex obtusifolius* y *Polygonum cuspidatum* (centinodia japonesa);

malas hierbas portulacáceas (pursianas): *Portulaca oleracea* (verdulaga); malas hierbas cariofiláceas (clavelinas); *Stellaria media* (álsine) y *Cerastium glomeratum* (moruja);

malas hierbas quenopodiáceas (quenopodios): *Chenopodium album* (cenizo blanco común) y *Kochia scoparia* (pinillo);

malas hierbas amarantáceas (amarantos): *Amaranthus retroflexus* (bledo de raíz roja) y *Amaranthus hybridus* (espigastro);

malas hierbas crucíferas (crucíferas): *Raphanus raphanistrum* (rábano silvestre), *Sinapis arvensis* (mostaza silvestre), *Capsella bursa-pastoris* (zurrón de pastor) y *Lepidium virginicum* (perejil de la tierra);

malas hierbas leguminosas (legumbres): *Sesbania exaltata* (cáñamo del Colorado), *Cassia obtusifolia* (sen), *Desmodium tortuosum* (cadillo), *Trifolium repens* (trébol blanco), *Vicia sativa* (algarrobo común) y *Medicago lupulina* (mielga negra);

malas hierbas malváceas (malvas): *Abutilon theophrasti* (malva) y *Sida spinosa* (afata hembra);

malas hierbas violáceas (violetas): *Viola arvensis* (pensamiento campestre) y *Viola tricolor* (pensamiento silvestre);

malas hierbas rubiáceas (rubiáceas): *Galium aparine* (amor de hortelano);

malas hierbas convolvuláceas (ipomeas): *Ipomoea hederacea* (dondiego de día de hoja de hiedra), *Ipomoea purpurea* (volúbilis), *Ipomoea hederacea* var. *Integriscula* (dondiego de día de hoja entera), *Ipomoea lacunose* y *Convolvulus arvensis* (correhuela anual campestre);

malas hierbas labiadas (mentas): *Lamium purpureum* (ortiga muerta purpúrea) y *Lamium amplexicaule* (conejos);

malas hierbas solanáceas (sombras de noche): *Datura stramonium* (hierba talpera) y *Solanum nigrum* (hierba mora);

malas hierbas escrofulariáceas ("figworts"): *Veronica persica* (verónica), *Veronica arvensis* y *Veronica hederifolia* (hierba gallinera);

malas hierbas compuestas (compuestas): *Xanthium pensylvanicum* (cadillo común), *Helianthus annuus* (girasol silvestre), *Matricaria chamomilla*, *Matricaria perforata* o *inodora* (camomila inodora), *Chrysanthemum segetum* (crisantemo de los trigos), *Matricaria matricarioides* (margaza menor), *Ambrosia artemisiifolia* (ambrosía común), *Ambrosia trifida* (ambrosía gigante), *Erigeron canadensis*, *Artemisia princeps* (artemisia del Japón), *Solidago altissima* y *Taraxacum officinale*;

malas hierbas boragináceas (borrajas): *Myosotis arvensis* (nomeolvides);

ES 2 331 513 T3

malas hierbas asclepiadáceas (alismatáceas): *Asclepias syriaca* (algodoncillo);

malas hierbas euforbiáceas (lechetreznas): *Euphorbia helioscopia* (lechetrezna) y *Euphorbia maculata* (euforbia);

malas hierbas geraniáceas (geranios): *Geranium carolinianum* (geranio de Carolina);

malas hierbas oxalidáceas (acederas): *Oxalis corymbosa* (vinagrillo rosado);

malas hierbas cucurbitáceas (calabazas): *Sicyos angulatus*;

malas hierbas gramíneas (hierbas): *Echinochloa crus-galli* (carreig), *Setaria viridis* (almorejo verde), *Setaria faberi* (almorejo grande), *Digitatis sanguinalis* (garranchuelo sureño), *Eleusine indica* (galio), *Poa annua* (espiguilla anual), *Alopecurus myosuroides* (cola de zorra), *Avena fatua* (avena loca), *Sorghum halepense* (cañota), *Agropyron repens* (grama del norte), *Bromus tectorum* (bromo velloso), *Cynodone dactylon* (grama común), *Panicum dichotomiflorum* (pasto colchón), *Panicum texanum* (pasto tejano), *Sorghum vulgare* (sorgo) y *Alopecurus geniculatus* (cola de zorra acuática);

malas hierbas commelináceas (tradescantias): *Commelina communis* (flor de día asiática); malas hierbas equisetáceas (colas de caballo): *Equisetum arvense* (cola de caballo silvestre); y malas hierbas ciperáceas (juncias): *Cyperus iria* (juncia de arrozales), *Cyperus rotundus* (juncia púrpura) y *Cyperus esculentus* (juncia amarilla).

Además, alguno de los compuestos [d] de piridina y el compuesto [a] de piridina, no proporcionan fitotoxicidad a los principales cultivos incluyendo el maíz (*Zea mays*), trigo (*Triticum aestivum*), cebada (*Hordeum vulgare*), arroz (*Oryza sativa*), sorgo (*Sorghum bicolor*), soja (*Glycine max*), algodón (*Gossypium spp.*), remolacha (*Beta vulgaris*), cacahuete (*Arachis hypogaea*), girasol (*Helianthus annuus*), colza (*Brassica napus*) y otros; y plantas hortícolas incluyendo flores, vegetales y otras. Además, el compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina, y el compuesto [a] de piridona se utilizan eficazmente para luchar contra varias malas hierbas problemáticas en cultivo sin labranza de la soja, maíz, trigo y otros, y alguno de los compuestos [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona no presentan fitotoxicidad en los cultivos.

El compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona también presentan actividad herbicida contra varias malas hierbas problemáticas enumeradas a continuación en el tratamiento inundado en campo en arrozales.

Malas hierbas gramíneas (hierbas): *Echinochloa oryzicola* (carreig), escrofulariáceas (“figworts”): *Lindernia procumbens* (falsa pimpinela común); litráceas (loothsterifes): *Rotala indica* (Rotala enana) y *Ammannia multiflora*;

elatináceas (hierbas acuáticas): *Elatine triandra* (hierba acuática);

ciperáceas (juncias): *Cyperus difformis* (juncia de agua), *Scirpus juncooides* (hotarui), *Eleocharis acicularis* (junco de espiga), *Cyperus serotinus* (mizugayatsuri) y *Eleocharis kuroguwai* (castaña de agua);

pontederiáceas (jacintos de agua): *Monochoria vaginalis*;

alismatáceas (“waterplantains”): *Sagittaria pygmaea* (urikawa), *Sagittaria trifolia* y *Alisma canaliculatum* (“waterplantain”);

potamogetonáceas (espigas de agua): *Potamogeton distinctus* (espiga de agua de hoja redonda) y umbelíferas: *Oenanthe javanica* (apio oriental).

Algún compuesto [d] de piridina, del compuesto [e] de piridina y del compuesto [a] de piridona tampoco presentan ninguna fitotoxicidad significativa en el arroz de arrozal trasplantado.

Además, el compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona pueden conseguir el control de las malas hierbas que están creciendo o crecerán en las tierras no cultivadas tales como terraplenes; riveras; bordes de los caminos; vías férreas; extensiones verdes de los parques; terrenos; aparcamientos; aeropuertos; instalaciones industriales incluyendo factorías, almacenes y otros; granjas no utilizadas y terrenos no utilizados en la ciudad; y en huertos, praderas, céspedes y bosques. El compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona presentan también actividad herbicida contra las malas hierbas acuáticas, tal como *Eichornia crassipes* (jacinto de agua) y otros, que están creciendo o crecerán en las riveras, vías fluviales, canales, estanques y otros.

El compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona presentan las mismas propiedades que las de los compuestos herbicidas descritos en la publicación de patente internacional WO 95/34659. En el caso de las cosechas de cultivo en las que se confiere tolerancia a dichos cultivos introduciendo un gen con tolerancia a herbicidas descrito en dicha memoria, el compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona pueden utilizarse en cantidades mayores que las utilizadas cuando se cultivan cosechas ordinarias sin tolerancia, haciendo así posible controlar otras malas hierbas desfavorables de manera más eficaz.

Cuando el compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina y el compuesto [a] de piridona se utilizan como ingrediente activo de un herbicida, se mezclan normalmente con vehículos, tensioactivos y otros agentes auxiliares sólidos o líquidos para proporcionar concentrados emulsionables, polvos humectables, concentrados en suspensión, gránulos, emulsiones concentradas, gránulos dispersables en agua y otros.

Estas formulaciones pueden comprender el compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina o el compuesto [a] como ingrediente activo en una cantidad comprendida entre 0,001 y 80%, preferentemente entre 0,005 y 70% en peso.

El vehículo sólido puede incluir, por ejemplo, polvos minerales finos tales como arcilla caolín, arcilla atapulgita, bentonita, arcilla ácida, pirofilita, talco, tierra de diatomeas, calcita y otros; polvos orgánicos finos tales como polvo de la cáscara de nuez y otros; polvos orgánicos finos solubles en agua tales como urea y otros; polvos finos de sal inorgánica tal como sulfato amónico y otros; y polvos finos de óxido de silicio hidratado sintético. El vehículo líquido puede incluir, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como metilnaftaleno, fenilxileteno, alquilbenceno (por ejemplo, xileno) y otros; alcoholes tales como isopropanol, etilenglicol, 2-etoxietanol y otros; ésteres tal como el ftalato de dialquilo y otros; cetonas tales como acetona, ciclohexanona, isoforona y otros; aceites minerales tales como aceites para máquinas y otros; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de semillas de algodón y otros; sulfóxido de dimetilo; N,N-dimetilformamida; acetonitrilo; n-metilpirrolidona; agua; y otros.

Como tensioactivo utilizado para emulsionar, dispersar o extender, tensioactivos aniónicos tales como las sales sulfato de alquilo, las sales sulfonato de alquilo, las sales sulfonato de alquilarilo, las sales de sulfosuccinato de dialquilo, las sales del fosfato éter de polioxietilentalquilarilo y otros; y tensioactivos no iónicos tales como los éteres polioxietilentalquilo, los ésteres de polioxietilentalquilarilo, copolímeros del bloque polioxietileno-polioxipropileno, ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán y otros.

Las sales del ácido ligninsulfónico, las sales del ácido algínico, el alcohol polivinílico, la goma arábiga, CMC carboximetilcelulosa, PAP (fosfato del ácido isopropílico) y otros son indicados como otros agentes auxiliares.

El compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina o el compuesto [a] de piridona se formula normalmente y a continuación se utiliza para el tratamiento del suelo, tratamiento foliar o tratamiento inundado antes o después de la aparición de las malas hierbas. El tratamiento del suelo puede incluir tratamiento de la superficie del suelo y tratamiento con incorporación de suelo. Además, el tratamiento foliar puede incluir la aplicación sobre las plantas y la aplicación indicada en la que se aplica solamente a las malas hierbas con el fin de evitar a las plantas de cultivo.

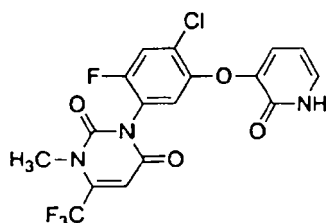
Además, entremezclando otros herbicidas, existen situaciones en las que se confirma un aumento de eficacia herbicida.

En el caso en que el compuesto [d] de piridina, el compuesto [e] de piridina o el compuesto [a] de piridona se utiliza como ingrediente activo de un herbicida, la dosis de aplicación puede variar con las condiciones del tiempo, los tipos de formulación, el programa de aplicación, los procedimientos de aplicación, las condiciones del suelo, los cultivos objetivo y las malas hierbas objetivo, pero normalmente está comprendida entre 0,01 g y 20.000 g, preferentemente entre 1 g y 12.000 g por hectárea. Cuando se aplican concentrados emulsionables, polvos humectables, concentrados en suspensión, emulsiones concentradas, gránulos dispersables en agua y otros, se aplican diluyendo normalmente en 10 litros a 1000 litros de agua (si es necesario, el agua puede incluir un adyuvante tal como un agente de extensión) de este modo puede aplicarse la cantidad designada a cada hectárea. Los gránulos de algunos tipos de fluidos normalmente se aplican sin dilución. El adyuvante que puede utilizarse en la presente memoria, si es necesario, puede incluir, además de los tensioactivos descritos anteriormente, ácidos (ésteres) de resina de polioxietileno, sales del ácido ligninsulfónico, sales del ácido abiético, sales del ácido dinaftilmetandisulfónico, concentrado de aceite de la cosecha, aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol y otros.

En adelante, la presente invención se explica con mayor detalle mediante ejemplos y ejemplos de referencia, pero dichos ejemplos no limitan la presente invención en modo alguno.

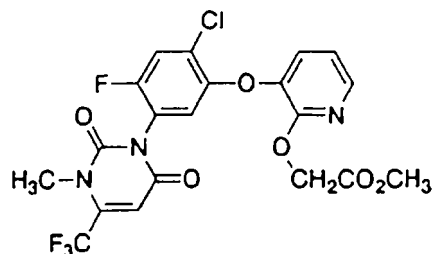
Ejemplo 1

A una mezcla de 0,5 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-piridin-2-ona:



ES 2 331 513 T3

y 8 mg del dímero trifluoroacetato de rodio (II) y 15 ml de dicloroetano, se le añadieron gota a gota 0,15 g de diazoacetato de metilo a 80°C durante 3 horas. Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó más durante una hora a 80°C, y a continuación se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano-acetato de etilo = 3/1 a 0/1) para dar 0,18 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-piridin-2-ona recuperada y 0,34 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(metoxycarbonilmetoxi)piridina:

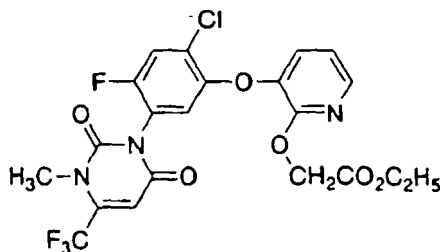


Mp. 52.2°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS d (ppm)): 3, 50 (3H, q, J = 1, 0 Hz), 3, 70 (3H, s), 4, 90 (1H, d, J = 15, 8 Hz), 4, 97 (1H, d, J = 15, 8 Hz), 6, 29 (1H, s), 6, 90-6, 95 (2H, m), 7, 32 (1H, dd, J = 1, 9 Hz, 7, 7 Hz), 7, 37 (1H, d, J = 8, 7 Hz), 7, 92 (1H, dd, J = 1, 9 Hz, 4, 9 Hz)

Ejemplo 2

En una mezcla de 1,0 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-piridin-2-ona, 42 µl de complejo trifluoruro de boro-éter dietílico y 40 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron gota a gota 0,4 ml de diazoacetato de etilo (pureza: 90%) a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la adición gota a gota, se agitó más la mezcla de reacción durante dos horas y a continuación se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 1,10 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(etoxycarbonilmetoxi)piridina:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS d (ppm)): 1,25 (3H, t, J = 7, 1 Hz), 3,50 (3H, q, J = 1,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7, 1 Hz), 4,88 (1H, d, J = 15, 9 Hz), 4,96 (1H, d, J = 15, 9 Hz), 6,29 (1H, s), 6, 9-7, 0 (2H, m), 7, 3-7, 4 (2H, m), 7, 9-8, 0 (1H, m)

No se detectó el compuesto N-alquilado, 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1-(etoxycarbonilmetoxi)-1H-piridin-2-ona.

Condición del análisis:

Cromatografía líquida a alta presión

Cromatógrafo de líquidos LC-10AS (fabricado por Shimadzu Corp.)

Detector: Detector SPD-10A de UV-Vis (fabricado por Shimadzu Corp.)

Longitud de onda detectada: 254 nm

Columna: SUMIPAX ODS A-212 (fabricada por Sumika Chemical Analysis Service)

Temperatura de la columna: Temperatura ambiente.

Lecho en movimiento: acetonitrilo/agua=1/1

ES 2 331 513 T3

Ejemplo 3

Primera etapa

5 En una mezcla de 1,01 g de hidrocloreto de glicinato de etilo, 1,83 g de agua y 5,15 g de 1,2-dicloroetano, se añadió gota a gota una solución de 0,60 g de nitrito sódico en 1,82 g de agua a aproximadamente -5°C. Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó más durante 1,5 horas a la misma temperatura, se añadieron gota a gota en ésta 0,67 g de ácido sulfúrico al 5%, y a continuación se agitó más durante 10 minutos. A continuación la capa orgánica separada se lavó con solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro para proporcionar una solución de diazoacetato de etilo en 1,2 dicloroetano.

Segunda etapa

15 En una mezcla de 1,8 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-piridin-2-ona, 0,026 g de complejo trifluoruro de boro-éter dietílico y 6 ml de 1,2 dicloroetano, se añadió gota a gota la solución en 1,2-dicloroetano de diazoacetato de etilo obtenida en la primera etapa a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó más durante 1,5 horas, se añadieron gota a gota en ésta 2 ml de ácido sulfúrico al 15% y a continuación se agitó más durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción veinte mililitros (20 ml) de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la capa orgánica separada se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (eluyente; hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 1,94 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(etoxicarbonilmetoxi)piridina.

Ejemplo 4

25 En una mezcla de 1,0 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-piridin-2-ona, 121 mg de tetracloruro de estaño y 40 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden gota a gota 0,4 ml de diazoacetato de etilo (pureza: 90%) a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agita más durante 2 horas, y se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(etoxicarbonilmetoxi)piridina.

Ejemplo 5

35 En una mezcla de 1,0 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-piridin-2-ona, 70 mg de ácido trifluorometansulfónico y 40 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden gota a gota 0,4 ml de diazoacetato de etilo (pureza: 90%) a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agita más durante 2 horas, y se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il) fenoxi]-2-(etoxicarbonilmetoxi)piridina.

45 A continuación, se describen ejemplos de referencia para la preparación de los materiales de partida y otros.

Ejemplo de referencia 1

Primera etapa

50 A una mezcla de 20,0 g de 2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il) fenol, 10,8 g de cloromalonato de dimetilo y 120 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 9,79 g de carbonato potásico y se agitó a 70°C durante 1,5 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de ácido clorhídrico y hielo y se extrajo acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa al 10% de carbonato potásico y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. Se lavó el residuo con metanol y éter diisopropílico para dar 21,6 g de [2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]malonato de dimetilo.

Pf. 141,1°C

60 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS d (ppm)): 3,55 (d, 3H, J = 1,1 Hz), 3,86 (s, 6H), 5,15 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,3-7,4 (m, 1H)

Segunda etapa

65 En una mezcla de 21,6 g de [2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il) fenoxi]malonato de dimetilo, 80 ml de cloroformo y 80 ml de metanol, se añadieron gota a gota 26,3 ml de solución 7

ES 2 331 513 T3

N de amoniaco/metanol a 0°C. Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, y 7 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 6,91 g de 2-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-carboxamidaacetato de metilo.

5 Pf. 196,4°C (descomp.)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS d (ppm)): 3,56 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,06 (s, 1H), 5,76 (bs, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,8-7,0 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Hz)

10 Tercera etapa

A una mezcla de 363 mg de 2-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-carboxamidaacetato de metilo, 6,0 ml de tetrahidrofurano y 50 mg de acroleína, se añadieron 9 mg de t-butóxido de potasio a 0°C y se agitó durante 30 minutos. A continuación, después se añadieron a la mezcla de reacción 17 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado, se calentó a reflujo la mezcla en agitación durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y a continuación se vertió agua en ésta y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice para dar 202 mg de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-3-metoxycarbonil-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona.

20 Pf. 82,4°C

25 Cuarta etapa

Una mezcla de 202 mg de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-3-metoxycarbonil-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona, 52 mg de cloruro de litio, 2 ml de sulfóxido de dimetilo y 10 µl de agua se agitó a 120°C durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y a continuación se vertió agua en ésta y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmurera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice para dar 70 mg de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona.

35 Pf. 91,0°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS d (ppm)): 2,7-2,8 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,6-4,8 (m, 1H), 5,0-5,2 (m, 1H), 6,0-6,1 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,7-8,1 (m, 1H)

40 Quinta etapa

Una mezcla de 144 mg de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona, 0,66 ml de tetrahidro-furano y 163 mg de o-cloranilo se calentó a reflujo en agitación durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y a continuación se vertió agua en ésta y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice para dar 72 mg de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-piridin-2-ona.

50 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS d (ppm)): 3,52 (s, 3H), 6,22 (dd, 1H, J = 7,0, 7,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 7,0, 1,6 Hz), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,9 Hz)

Ejemplo de referencia 2

55 Primera etapa

A una mezcla de 1,3 g de hidruro sódico y 100 ml de dimetoxietano, se le añadieron a temperatura ambiente 10 g de 2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenol y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadieron a ésta 2,2 g de yoduro sódico y 6,7 g de 2-cloro-2-(metiltio)acetamida en bruto y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se vertió agua en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar 10,2 g de 2-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(metiltio)acetamida.

65 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, TMS d (ppm)): 2,18 (3H, s), 3,56 (3H, q, J = 1,3 Hz), 5,54 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,94 (1H, br), 6,37 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,80 (1H, br), 7,06-7,11 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 9,0 Hz)

ES 2 331 513 T3

Segunda etapa

A una mezcla de 2-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(metiltio)acetamida y 50 ml de cloroformo, se le añadieron 3,7 g de ácido m-cloroperbenzoico y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción, se añadieron solución acuosa de bicarbonato sódico y solución acuosa de tiosulfato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar 3,3 g de 2-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(metilsulfonil)acetamida.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS δ (ppm)): 3,11 (3H, s), 3,46 (1,5H, s), 3,49 (1,5H, s), 5,44 (1H, s), 6,26 (0,5H, s), 6,30 (0,5H, s), 6,55 (1H, br), 7,03 (1H, br), 7,27-7,34 (2H, m)

Tercera etapa

A una mezcla de 1,3 g de 2-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(metilsulfonil)acetamida, 0,21 g de acroleína y 20 ml de THF, se le añadieron 0,03 g de t-butoxido de potasio a temperatura ambiente, y se agitó durante 3,5 horas. A continuación se añadieron 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1,1) para dar 0,55 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-3-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS δ (ppm)): 2,75-2,88 (1H, m), 3,19-3,31 (1H, m), 3,30 (1H, s), 3,54 (3H, s), 4,97-5,05 (1H, m), 6,00-6,05 (1H, m), 7,27-7,36 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 4,1 Hz)

Cuarta etapa

Una mezcla de un equivalente de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-3-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona, 0,1 equivalente de ácido p-toluensulfónico y tolueno, se calienta a reflujo en agitación. Después de la reacción, se concentra el líquido de la reacción y se somete el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-piridin-2-ona.

Ejemplo de referencia 3

Primera etapa

A 8,33 g de cloromalonato de dimetilo, se le añadieron gota a gota 10,7 ml de solución 7 N de amoníaco/metanol a 0°C y a continuación se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó más a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo con un disolvente mixto de cloroformo con metanol. Se filtró la solución y a continuación se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4,4 g de 2-cloro-2-carboxamidaacetato de metilo.

Pf. 79,5°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS δ (ppm)): 3,86 (s, 3H), 4,79 (s, 1H), 5,8-6,0 (bs, 1H), 6,5-6,7 (bs, 1H)

Segunda etapa

A una mezcla de 0,50 g de 2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenol, 0,22 g de 2-cloro-2-carboxamidaacetato de metilo y 0,75 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 0,24 g de carbonato potásico y se agitó entre 50 y 60°C durante 0,5 horas. A la mezcla, se le añadieron 0,75 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó más entre 50 y 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con agua y hexano sucesivamente para dar 0,42 g de 2-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-(carboxamida) acetato

Ejemplo de referencia 4

Primera etapa

A una mezcla de 10 g de 3-(2,5-difluor-4-nitrofenil)-1-metil-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona, 5,0 g de 3-hidroxi-2-metoxipiridina y 100 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 7,8 g de carbonato potásico y se calentó

ES 2 331 513 T3

a reflujo durante 6 horas en agitación. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó al capa orgánica con bicarbonato sódico acuoso y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar 12,8 g de 3-[4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-2-nitro-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-metoxipiridina.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS d (ppm)): 3,52 (3H, q, J = 1,2 Hz), 3,93 (3H, s), 6,32 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 7,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 7,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 5,0 Hz)

Segunda etapa

En una mezcla de 6,3 g de hierro en polvo, 50 ml de ácido acético y 50 ml de agua, se añadieron gota a gota a 80°C 60 ml de una solución en acetato de etilo de 3-[4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-2-nitro-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-metoxipiridina. Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó al capa orgánica con bicarbonato sódico acuoso y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar 12,1 g de 3-[2-amino-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-metoxipiridina.

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃, TMS d (ppm)): 3,51 (3H, q, J = 1,0 Hz), 4,00 (3H, s), 4,20 (1H, br), 6,30 (1H, s), 6,62 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 7,8 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 7,8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 5,0 Hz)

Tercera etapa

En una mezcla de 12 g de 3-[2-amino-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-metoxipiridina, 2,8 g de cloruro cuproso, 5,7 g de cloruro cúprico y 100 ml de acetonitrilo, se añadieron gota a gota 4,6 g de nitrito de isoamilo. Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se dejó en reposo durante 2 días. A continuación se añadió a ésta amoníaco acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 8,6 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-metoxipiridina.

Pf. 179,5°C

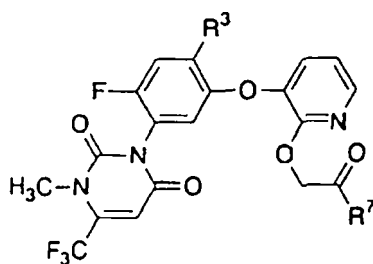
Cuarta etapa

A una mezcla de 0,5 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-2-metoxipiridina y 10 ml de cloroformo, se le añadieron 0,5 g de tribromuro de boro y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se agitó la mezcla de reacción. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar 0,31 g de 3-[2-cloro-4-fluor-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il)fenoxi]-1H-pirimidin-2-ona.

Pf. 180,8°C

Alguno de entre el compuesto [d] de piridina y el compuesto [e] de piridina se enumeran a continuación con sus números de compuesto.

Compuestos proporcionados por la fórmula siguiente:



ES 2 331 513 T3

TABLA 1

Número compuesto	R ³	R ⁷
1	Cl	OH
2	Cl	OMe
3	Cl	OEt
4	Cl	Oi-Pr
5	Cl	OCH ₂ CH=CH ₂
6	Cl	OCH ₂ CH ₂ CH ₃
7	Cl	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
8	Cl	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
9	Cl	OC(CH ₃) ₃
10	Cl	OCH ₂ C ₆ H ₅
11	Cl	OC ₆ H ₅
12	Cl	NHOCH ₃
13	Cl	NHOCH ₂ CH ₃
14	Cl	N(CH ₃)OCH ₃
15	Cl	ON=C(CH ₃) ₂
16	Cl	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
17	Cl	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
18	Cl	OC(CH ₃) ₂ CO ₂ CH ₃
19	Cl	Oc-C ₅ H ₉
20	Br	OH
21	Br	OMe
22	Br	OEt
23	Br	Oi-Pr
24	Br	OCH ₂ CH=CH ₂
25	Br	OCH ₂ CH ₂ CH ₃
26	Br	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
27	Br	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
28	Br	OC(CH ₃) ₃
29	Br	OCH ₂ C ₆ H ₅
30	Br	OC ₆ H ₅
31	Br	NHOCH ₃
32	Br	NHOCH ₂ CH ₃
33	Br	N(CH ₃)OCH ₃
34	Br	ON=C(CH ₃) ₂
35	Br	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
36	Br	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
37	Br	OC(CH ₃) ₂ CO ₂ CH ₃
38	Br	Oc-C ₅ H ₉
39	CN	OH
40	CN	OMe
41	CN	OEt
42	CN	Oi-Pr
43	CN	OCH ₂ CH=CH ₂
44	CN	OCH ₂ CH ₂ CH ₃
45	CN	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

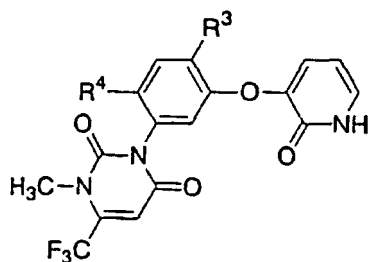
ES 2 331 513 T3

TABLA 1 (continuación)

46	CN	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
47	CN	OC(CH ₃) ₃
48	CN	OCH ₂ C ₆ H ₅
49	CN	OC ₆ H ₅
50	CN	NHOCH ₃
51	CN	NHOCH ₂ CH ₃
52	CN	N(CH ₃)OCH ₃
53	CN	ON=C(CH ₃) ₂
54	CN	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
55	CN	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
56	CN	OC(CH ₃) ₂ CO ₂ CH ₃
57	CN	Oc-C ₅ H ₉
58	NO ₂	OH
59	NO ₂	OMe
60	NO ₂	OEt
61	NO ₂	Oi-Pr
62	NO ₂	OCH ₂ CH=CH ₂
63	NO ₂	OCH ₂ CH ₂ CH ₃
64	NO ₂	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
65	NO ₂	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
66	NO ₂	OC(CH ₃) ₃
67	NO ₂	OCH ₂ C ₆ H ₅
68	NO ₂	OC ₆ H ₅
69	NO ₂	NHOCH ₃
70	NO ₂	NHOCH ₂ CH ₃
71	NO ₂	N(CH ₃)OCH ₃
72	NO ₂	ON=C(CH ₃) ₂
73	NO ₂	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
74	NO ₂	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
75	NO ₂	OC(CH ₃) ₂ CO ₂ CH ₃

A continuación, alguno de los compuestos [a] de piridona se enumeran con sus números de compuesto a continuación.

Compuestos proporcionados por la fórmula siguiente:



ES 2 331 513 T3

Número compuesto	R ³	R ⁴
76	Cl	F
77	Cl	H
78	Br	F
79	CN	F
80	CN	H
81	NO ₂	F
82	NO ₂	H
83	Cl	Cl
84	CN	Cl

Los siguientes son ejemplos de formulación cuando el compuesto [d] de piridona y el compuesto [a] de piridina se utilizan como ingredientes activos de herbicidas, en los que la(s) parte(s) representa(n) parte(s) en peso.

Ejemplo de la formulación de referencia 1

Cincuenta partes de cada uno de los compuestos 1 a 84, 3 partes de lignosulfonato cálcico, 2 partes de laurilsulfato sódico y 45 partes de óxido de silicio hidratado sintético se pulverizan bien y se mezclan para proporcionar un polvo humectable de cada compuesto.

Ejemplo de la formulación de referencia 2

Diez partes de cada uno de los compuestos 1 a 84, 14 partes de éter estiril fenílico de polietileno, 6 partes de dodecilsulfonato cálcico, 35 partes de xileno y 35 partes de ciclohexanona se mezclan bien para proporcionar un concentrado emulsionable de cada compuesto.

Ejemplo de la formulación de referencia 3

Dos partes de cada uno de los compuestos 1 a 84, 2 partes de óxido de silicio hidratado sintético, 2 partes de lignosulfonato cálcico, 30 partes de bentonita y 64 partes de arcilla caolín se pulverizan bien y se mezclan, y la mezcla se amasa bien con agua, seguido de granulación y secado para dar un gránulo de cada compuesto.

Ejemplo de la formulación de referencia 4

Veinticinco partes de cada uno de los compuestos 1 a 84, 50 partes de solución acuosa al 10% de alcohol polivinílico y 25 partes de agua se mezclan bien y se pulverizan hasta que el tamaño medio de partícula alcance 5 µm o inferior para dar un concentrado en suspensión de cada compuesto.

Ejemplo de la formulación de referencia 5

Cinco partes de cada uno de los compuestos 1 a 84 se añaden a 40 partes de solución acuosa al 10% de alcohol polivinílico y la mezcla se emulsiona por dispersión con un homogeneizador hasta que el tamaño medio de partícula alcanza 10 µm o inferior, seguido de la adición de 55 partes de agua, para dar una emulsión concentrada de cada compuesto.

A continuación, se demuestra que el compuesto [d] de piridina y el compuesto [a] de piridona son útiles como ingredientes activos del herbicida.

Ejemplo de la prueba de referencia 1

Se rellenaron recipientes cilindros de plástico, cada uno de los cuales tiene un diámetro de 10 cm y una profundidad de 10 cm, con suelo, y a continuación se sellaron con dondiego de hoja de hiedra y de hoja de terciopelo. Las plantas de la prueba se cultivaron en un invernadero durante 10 días. A continuación, cada uno de los compuestos 1, 2, 3, 6, 8, 12, 15, 16, 19, 21, 40, 59 y 76 se formuló en un concentrado emulsionable según el ejemplo 2 de la formulación de referencia, y se diluyó con agua que contenía un agente extendedor. Se pulverizó la dilución de manera uniforme sobre el follaje de las plantas de la prueba con un pulverizador en una cantidad de 1000 litros por hectárea. Después de la pulverización, las plantas de la prueba se cultivaron en un invernadero durante 12 días, y se examinó la actividad

ES 2 331 513 T3

herbicida. Como resultado, cada uno de los compuestos de 1, 2, 3, 6, 8, 12, 15, 16, 19, 21, 40, 59 y 76 controlaron perfectamente el crecimiento del dondiego de hoja de hiedra y de hoja de terciopelo a una dosis de 125 g/ha.

5 Ejemplo de la prueba de referencia 2

Se rellenaron recipientes cilindros de plástico, cada uno de los cuales tiene un diámetro de 10 cm y una profundidad de 10 cm, con suelo, y a continuación se sellaron con dondiego de hoja de hiedra y de hoja de terciopelo. Las plantas de la prueba se cultivaron en un invernadero durante 10 días. Cada uno de los compuestos 1, 2, 3, 6, 8, 12, 15, 16, 19, 21, 40, 59 y 76 se formuló en un concentrado emulsionable según el ejemplo 2 de la formulación de referencia, y se diluyó con agua. Se pulverizó la dilución de manera uniforme sobre la superficie del suelo con un pulverizador en una cantidad de 1000 litros por hectárea. Después de la pulverización, las plantas de la prueba se cultivaron en un invernadero durante 19 días, y se examinó la actividad herbicida. Como resultado, cada uno de los compuestos de 1, 2, 3, 6, 8, 12, 15, 16, 19, 21, 40, 59 y 76 controlaron perfectamente el crecimiento del dondiego de hoja de hiedra y de hoja de terciopelo a una dosis de 500 g/ha.

Disponibilidad industrial

Según el procedimiento de la presente invención, el nuevo compuesto [d] de piridina que tiene excelente actividad herbicida puede producirse de manera beneficiosa.

25

30

35

40

45

50

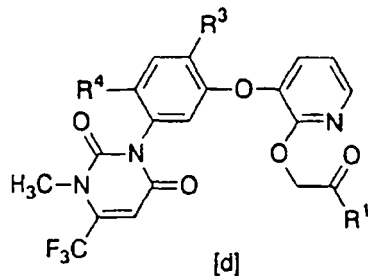
55

60

65

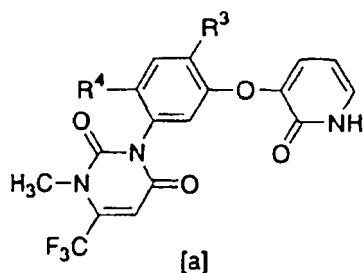
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir el compuesto de piridina [d]:



[en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen a continuación]

preparando un compuesto de piridona [a]:



[en la que R³ representa un átomo de halógeno, grupo ciano o grupo nitro, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno]

haciendo reaccionar un compuesto de α -diazooéster [f]:



[en la que R¹ representa un grupo alcoxi C1-C6]

en presencia de un ácido.

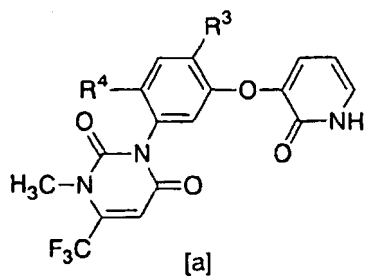
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido es un ácido aprótico.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido es una sal de rodio (II).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido es el trifluoruro de boro.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido es un ácido sulfónico.

6. Compuesto de piridona proporcionado por la fórmula [a] siguiente:



[en la que R³ representa un átomo de halógeno, grupo ciano o grupo nitro, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno].

7. Compuesto de piridona según la reivindicación 6, en el que R³ representa un átomo de halógeno y R⁴ representa un átomo de halógeno.

8. Compuesto de piridona según la reivindicación 6, en el que R³ representa un átomo de cloro y R⁴ representa un átomo de flúor.