

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS PLAGUICIDAS

2 Datos del Solicitante

Nombre:	DOW AGROSCIENCES LLC	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
----------------	----------------------	-------------------------------	-----------------------

Dirección:	9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - INDIANA - INDIANAPOLIS
-------------------	---	--	--

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 1020340-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. DOW AGROSCIENCES LLC	EE	1020340

4 Datos del Inventor

Nombre:		Qiang YANG	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:		11437 Mears Drive, Zionsville, Indiana 46077, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - INDIANA - ZIONSVILLE
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	YANG Qiang	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2.	LORSBACH Beth	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	ROTH Gary	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4.	NIYAZ Noormohamed M.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
5.	NISSEN Jeffrey	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6.	ROSS Ronald Jr.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
7.	WHITEKER Greg	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
8.	DEAMICIS Carl	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
9.	GRAY Kaitlyn	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
10.	ZHANG Yu	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	ZIONSVILLE	11437 Mears Drive, Zionsville, Indiana 46077, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	INDIANAPOLIS	6034 Haverford Avenue, Indianapolis, Indiana 46220, Estados Unidos de América
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MICHIGAN	MIDLAND	1250 East Stewart Road, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	INDIANAPOLIS	1034 Saratoga Circle, Indianapolis, Indiana 46280, Estados Unidos de América
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	INDIANAPOLIS	4348 Oil Creek Drive, Indianapolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	ZIONSVILLE	445 W. Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077, Estados Unidos de América
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	CARMEL	337 Autumn Drive, Carmel, Indiana 46032, Estados Unidos de América
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	INDIANAPOLIS	11321 Echo Ridge Lane, Indianapolis, Indiana 46236, Estados Unidos de América
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MICHIGAN	FREELAND	8110 N River Road, Freeland, Michigan 48623, Estados Unidos de América
10.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	CARMEL	13481 Lablanca Bend, Carmel, Indiana 46074, Estados Unidos de América
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com

Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 79780910-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/061027	Fecha Solicitud:	17/10/2014
Número Publicacion:		WO 2015/058028 A1	Fecha Publicacion:	23/04/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/892,132	17/10/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	62/001,928	22/05/2014
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	62/042,559	27/08/2014
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		25	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas				

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos
-----------	--------------------------

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☐ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias

☐ Artes finales 12 x 12 cm

☒ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos

PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS PLAGUICIDAS

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de las
5 siguientes solicitudes de patentes de invención
provisionales estadounidenses: Acta Nro. 62/042.559,
presentada el 27 de agosto de 2014; Acta Nro. 62/001.928,
presentada el 22 de mayo de 2014; y Acta Nro. 61/892.132,
presentada el 17 de octubre 2013, cuyas descripciones
10 completas se incorporan expresamente a la presente solicitud
a modo de referencia.

Campo técnico

La presente solicitud se refiere a procesos químicos
15 sintéticos eficaces y económicos para la preparación de
tioéter plaguicida y sulfóxidos plaguicidas. Más aún, la
presente solicitud se refiere a ciertos nuevos compuestos
necesarios para su síntesis. Sería conveniente producir
tioéter plaguicida y sulfóxidos plaguicidas de manera eficaz
20 y con un alto rendimiento a partir de materiales de partida
disponibles en el comercio.

Descripción detallada

Las siguientes definiciones se aplican a los términos
25 utilizados en la presente memoria descriptiva, a menos que

se limite de otro modo en casos específicos.

De acuerdo con su uso en la presente, el término "alquilo" denota cadenas de hidrocarbano ramificadas o no ramificadas.

5 A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo", de acuerdo con su uso en la presente, solo es un grupo hidrocarbano cíclico saturado, como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

10 El término "tio", de acuerdo con su uso en la presente como parte de otro grupo se refiere a un átomo de azufre que sirve como enlace entre dos grupos.

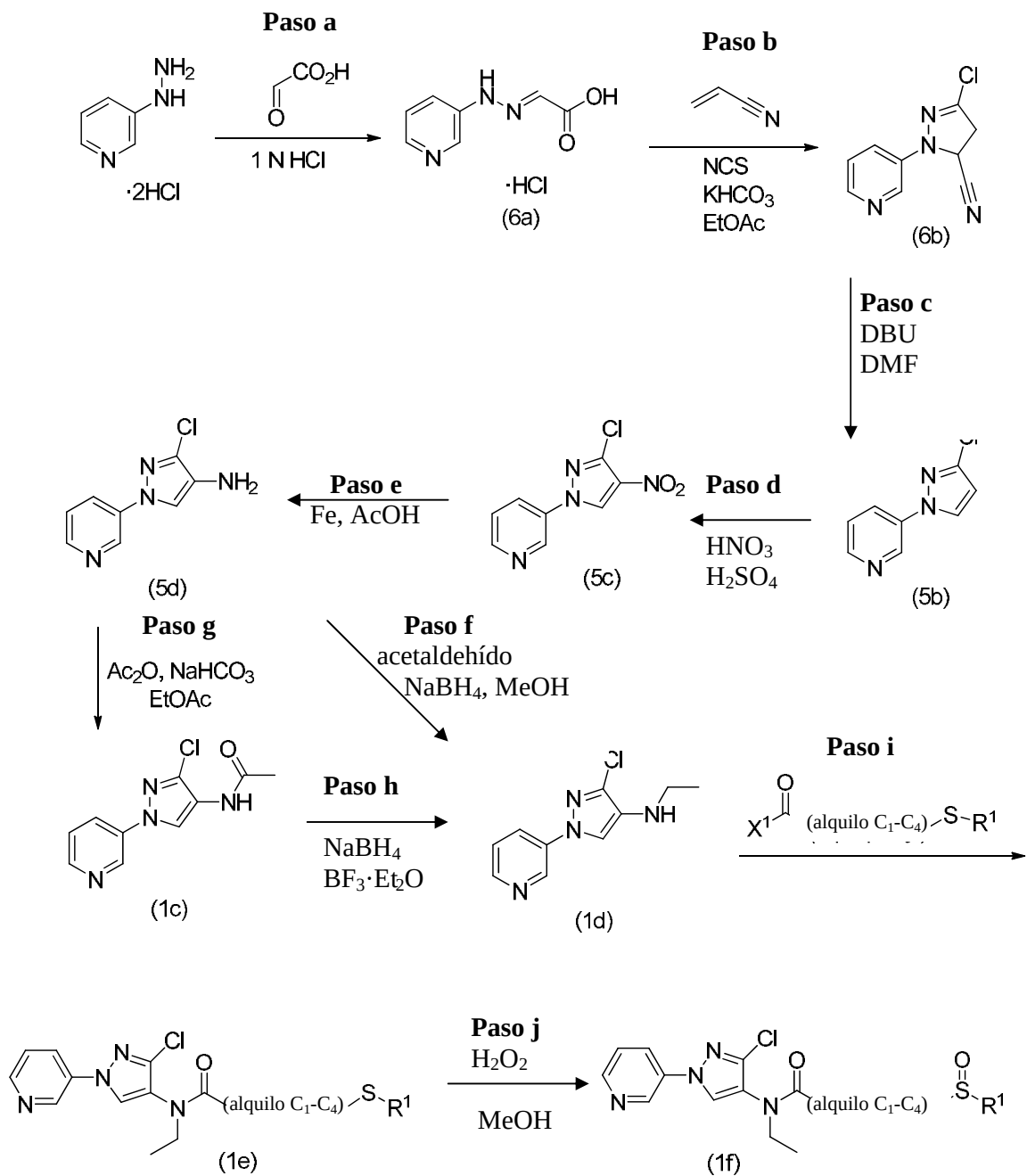
 El término "halógeno" o "halo", de acuerdo con su uso en la presente, solo o como parte de otro grupo se refiere a
15 cloro, bromo, flúor, y yodo.

 Los compuestos y el proceso de la presente solicitud se describen en forma detallada a continuación.

20

25

Esquema 1



5 En el paso a del Esquema 1, se hace reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con ácido glioxílico para proporcionar ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-

il)hidrazono)acético (6a). La reacción se puede realizar con o sin un ácido. Sin embargo, se prefiere el uso de un ácido. Por ejemplo, se prefiere el uso de ácido clorhídrico (HCl). La presente reacción se puede realizar en un solvente
5 prótico, por ejemplo, agua. Esta reacción se puede realizar a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C.

En el paso b del Esquema 1, el compuesto (6a) se hace reaccionar con acrilonitrilo y una fuente de cloro para
10 proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (6b). La fuente de cloro puede ser, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida (NCS). La reacción se realiza también en presencia de una base inorgánica, preferentemente carbonatos de metal, hidróxidos de metal,
15 fosfatos de metal, o hidruros de metal, con mayor preferencia, bicarbonato de potasio (KHCO₃). La reacción se realiza también en un solvente aprótico polar, preferentemente, acetato de etilo (EtOAc). Esta reacción se puede realizar a temperaturas de aproximadamente -10°C a
20 aproximadamente 30°C.

En el paso c del Esquema 1, el compuesto (6b) se somete a una deshidrocianación para proporcionar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b). Esta reacción se realiza en presencia de una base orgánica o inorgánica que promueve la
25 deshidrocianación, como, por ejemplo,, 1, 8-diazabicyclo-

[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1, 5-diazabicyclo [4.3.0] no-5-eno (DBN), o hidróxido de potasio. La reacción se puede realizar en un solvente polar, como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), etanol (EtOH), o tetrahidrofurano (THF).
5 Esta reacción se puede realizar a temperaturas de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C .

En el paso d del Esquema 1, el compuesto (5b) se nitra con ácido nítrico (HNO_3), preferentemente en presencia de ácido sulfúrico (H_2SO_4) para proporcionar 3-(3-cloro-4-nitro-
10 *1H*-pirazol-1-il)piridina (5c). La nitración se puede realizar a temperaturas de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C .

En el paso e del Esquema 1, el compuesto (5c) se reduce para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-*1H*-pirazol-4-
15 amina (5d). Por ejemplo, el compuesto (5c) se puede reducir con hierro en ácido acético (AcOH). El compuesto (5c) se puede reducir también con hierro y cloruro de amonio (NH_4Cl). Alternativamente, esta reducción se puede llevar a cabo mediante otras técnicas del arte, por ejemplo, el compuesto
20 (5c) se puede reducir con el uso de paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno (H_2). Esta reacción se puede realizar a temperaturas de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C .

En el paso g del Esquema 1, se acila 3-cloro-1-
25 (piridin-3-il)-*1H*-pirazol-4-amina (5d) con agentes

acetilantes como, por ejemplo, cloruro de acetilo o anhídrido acético, preferentemente anhídrido acético (Ac_2O) para proporcionar *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c). La acilación se realiza en presencia de
5 una base, preferentemente una base inorgánica, como, por ejemplo, bicarbonato de sodio (NaHCO_3), y preferentemente, un solvente polar, como, por ejemplo, acetato de etilo y/o tetrahidrofurano. Esta reacción se puede realizar a temperaturas de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente
10 30°C .

En el paso h del Esquema 1, *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c) se reduce para proporcionar 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (1d). La reacción se realiza en presencia de una
15 fuente de hidruro, preferentemente borohidruro de sodio (NaBH_4), y una fuente de ácido, como, por ejemplo, un ácido de Brønsted o un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis, preferentemente eterato de borontrifluoruro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Se ha descubierto de manera sorprendente que el
20 rendimiento de la reacción resulta afectado por la calidad del eterato de borontrifluoruro (adquirido de diferentes proveedores, actualmente, se prefiere el número de producto 175501 de Sigma Aldrich). Esta reacción se puede realizar a temperaturas de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente
25 70°C .

Alternativamente, en lugar de los pasos g y h, en el paso f del Esquema 1, 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) se condensa con acetaldehído seguido por la reducción del intermediario imina para proporcionar 3-cloro-
 5 *N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (1d). La reacción se puede realizar con una fuente de hidruro como, por ejemplo, borohidruro de sodio en un solvente prótico polar, como, por ejemplo, metanol (MeOH) a temperaturas de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 40°C.

10 En el paso i del Esquema 1, 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (1d) se hace reaccionar con un tioéter de carbonilo activado, indicado como $X^1C(=O)alquilo$ $C_1-C_4-S-R^1$, para proporcionar tioéter plaguicida (1e). R^1 se selecciona del grupo que consta de haloalquilo C_1-C_4 y
 15 $alquilo$ C_1-C_4 -halocicloalquilo C_3-C_6 , preferentemente, R^1 se selecciona de $CH_2CH_2CF_3$ o $CH_2(2,2-difluorociclopropilo)$. X^1 se selecciona de Cl, $OC(=O)alquilo$ C_1-C_4 , o un grupo que forma un ácido carboxílico activado. Cuando X^1 es Cl o $OC(=O)alquilo$ C_1-C_4 , la reacción se puede realizar en
 20 presencia de una base preferentemente, bicarbonato de sodio para proporcionar tioéter plaguicida (1e). Cuando X^1 es Cl o $OC(=O)alquilo$ C_1-C_4 , la reacción se puede realizar también en ausencia de una base para proporcionar tioéter plaguicida (1e). Alternativamente, la reacción se puede realizar cuando
 25 $X^1C(=O)alquilo$ $C_1-C_4-S-R^1$ es un ácido carboxílico activado

mediante reactivos tales como 2,4,6-tripropil-trioxatrifosfinano-2,4,-trióxido (T_3P), carbonildiimidazol (CDI), diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), preferentemente

5 2,4,6-tripropil-trioxatrifosfinano-2,4,-trióxido y carbonildiimidazol a temperaturas de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 80°C . Esta reacción se puede facilitar incluso con grupos activadores de uronio o fosfonio como, por ejemplo, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o benzotriazol-1-il-hexafluorofosfato de oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), en presencia de una base de amina como, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA) en un

10 solvente aprótico polar como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano o diclorometano (CH_2Cl_2), a temperaturas de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C para formar tioéter plaguicidas (1e). Los tioéteres de carbonilo activados se pueden preparar a partir de $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-S-R}^1$, en donde X^1 es OH se

15 puede preparar mediante la reacción del tioéter de éster correspondiente, indicado como $\text{X}^1\text{C}(=\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-S-R}^1$, en donde X^1 es Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, con un hidróxido de metal como, por ejemplo, hidróxido de litio (LiOH) en un solvente polar como, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano.

20

Alternativamente, $X^1C(=O)alquilo\ C_1-C_4-S-R^1$, en donde X^1 es OH o Oalquilo C_1-C_4 , se puede preparar mediante el apareamiento fotoquímico de radicales libres del ácido 3-mercaptopropiónico y sus ésteres con 3,3,3-trifluoropropeno en presencia del iniciador 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona y luz UV de longitud de onda larga en un solvente orgánico inerte. Mientras se requieren cantidades estequiométricas del ácido 3-mercaptopropiónico o sus ésteres y 3,3,3-trifluoropropeno, debido a su bajo punto de ebullición, generalmente se emplea un exceso de 3,3,3-trifluoropropeno para compensar las pérdidas de rutina. Generalmente, se utiliza de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 por ciento molar de iniciador, 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenona, con preferencia aproximadamente 5 por ciento molar. La luz UV de longitud de onda larga a veces se denomina "luz negra" y oscila de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 365 nanómetros. El apareamiento fotoquímico se realiza en un solvente orgánico inerte. Los solventes orgánicos inertes típicos deben permanecer líquidos hasta aproximadamente $-50^{\circ}C$, deben permanecer relativamente inertes para las condiciones de radicales libres y deben disolver los reactivos a las temperaturas de reacción. Los solventes orgánicos inertes preferidos son hidrocarburos aromáticos y alifáticos como tolueno. La temperatura a la que se realiza la reacción no es esencial pero generalmente es de

aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 35°C . Sin embargo, las temperaturas inferiores son mejores para una mayor selectividad. Inicialmente, es importante mantener la temperatura por debajo del punto de ebullición de 3,3,3-trifluoropropeno, es decir, aproximadamente -18 hasta aproximadamente -16°C . En una reacción típica, el solvente orgánico inerte se enfría hasta menos de aproximadamente -50°C y el 3,3,3-trifluoropropeno se burbujea hacia el solvente. Se agregan el ácido 3-mercaptopropiónico o sus ésteres y la 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona y se enciende una lámpara (4 vatios) de UVP de función de onda larga (366 nm). Luego de producirse una conversión suficiente del ácido 3-mercaptopropiónico o sus ésteres, se apaga la luz y se elimina el solvente.

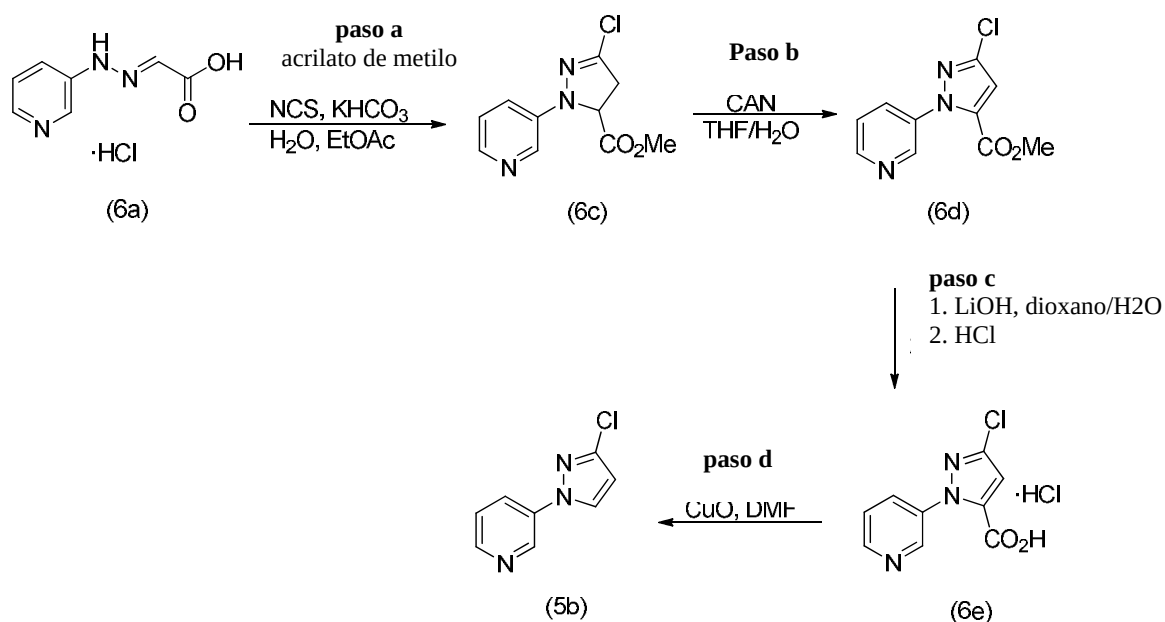
Se puede preparar también el ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico mediante el apareamiento iniciado por radicales libres de baja temperatura del ácido 3-mercaptopropiónico con 3,3,3-trifluoropropeno en presencia del iniciador 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetil)valeronitrilo (V-70) a temperaturas de aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 40°C en un solvente orgánico inerte. Mientras se requieren cantidades estequiométricas del ácido 3-mercaptopropiónico y 3,3,3-trifluoropropeno, debido a su bajo punto de ebullición, se emplea un exceso de 3,3,3-trifluoropropeno a los efectos de compensar las pérdidas de

la rutina. Generalmente, se usan de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 por ciento molar de iniciador, V-70, con preferencia, aproximadamente 5 por ciento molar. El apareamiento iniciado por radicales libres de baja temperatura se realiza en un solvente orgánico inerte. Los solventes orgánicos inertes típicos deben permanecer líquidos hasta aproximadamente -50°C , deben permanecer relativamente inertes para las condiciones de radicales libres y deben disolver los reactivos a las temperaturas de reacción. Los solventes orgánicos inertes preferidos son tolueno, acetato de etilo, y metanol. La temperatura a la que se realiza la reacción es de aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 40°C . Inicialmente, es importante mantener la temperatura por debajo del punto de ebullición del 3,3,3-trifluoropropeno, es decir, aproximadamente -18 hasta aproximadamente -16°C . La solución se enfría hasta menos de aproximadamente -50°C y el 3,3,3-trifluoropropeno se transfiere a la mezcla de reacción. Luego de una agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 50°C durante aproximadamente 1 hora para descomponer todo iniciador V-70 remanente seguido por un enfriamiento y la eliminación del solvente.

En el paso j del Esquema 1, se oxida tioéter (1e) con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en metanol para proporcionar sulfóxidos plaguicidas (1f).

La 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) se puede preparar alternativamente mediante el sendero de reacción descrito en el Esquema 2.

Esquema 2



10

En el paso a del Esquema 2, el ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a) se hace reaccionar con acrilato de metilo en presencia de una fuente de cloro como, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida, una base inorgánica, preferentemente carbonatos de metal, hidróxidos de metal, fosfatos de metal, o hidruros de metal, con mayor

15

preferencia bicarbonato de potasio y un solvente aprótico polar, preferentemente, acetato de etilo, y la adición de una cantidad subestequiométrica de agua para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c). Esta reacción se puede realizar a temperaturas de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30 °C.

En el paso b del Esquema 2, se oxida el 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c) con nitrato de cerio de diamonio (IV) (CAN) en agua y solventes polares como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 30°C para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d). Se descubrió sorprendentemente que la oxidación en el paso b puede proceder también con permanganato de potasio (KMnO₄) como oxidante en solventes polares como, por ejemplo, acetona, a temperaturas de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 30°C. Sin embargo, se halló que muchos procedimientos de oxidación estándar como, por ejemplo, persulfato de potasio (K₂S₂O₈), pentóxido de yodo (I₂O₅), óxido de cobre (CuO), y peróxido de hidrógeno eran inoperativos.

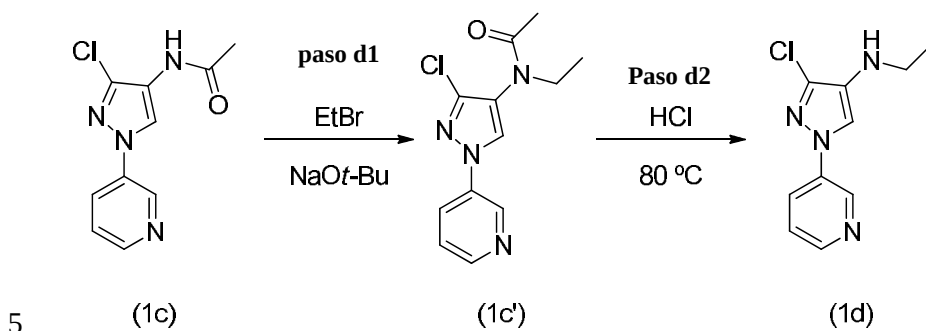
En el paso c del Esquema 2, se saponifica 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d) en

presencia de una base inorgánica, preferentemente hidróxidos de metal o sus hidratos como, por ejemplo, el hidrato hidróxido de litio ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$), en agua y un solvente polar como, por ejemplo, dioxano a temperaturas de aproximadamente 5 0°C hasta aproximadamente 30°C para proporcionar ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e). Alternativamente, este proceso se puede realizar también mediante una hidrólisis mediante la exposición de 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d) a un 10 ácido concentrado como, por ejemplo, ácido clorhídrico en agua a temperaturas de aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 100°C.

En el paso d del Esquema 2, se descarboxila el ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e) en 15 presencia de óxido de cobre (II) en solventes polares como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 140°C para proporcionar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b). Se descubrió de manera sorprendente que esta descarboxilación 20 se produce solamente en presencia de óxido de cobre (II). Varios agentes de descarboxilación conocidos de la literatura como, por ejemplo, ácido clorhídrico (véase la ruta sintética alternativa, ejemplo 14), ácido sulfúrico, y trifluoracetato de paladio (II)/ácido trifluoroacético

(Pd(TFA)₂/TFA) (véase "CE-5") no proporcionaron el producto deseado.

Esquema 3



3-Cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (1d) se puede preparar mediante la secuencia del sendero de reacción descrita en el Esquema 3. En el paso d1, la *N*-(3-cloro1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c) se puede alquilar con bromuro de etilo (EtBr) en presencia de una base, como, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH), *ter*-butóxido de sodio (NaOt-Bu), *ter*-butóxido de potasio (KOt-Bu), o *ter*-amilóxido de sodio, en un solvente aprótico polar, como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 40°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 60 horas hasta aproximadamente 168 horas, para proporcionar *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilacetamida (1c'). Se descubrió que el uso de un aditivo de yoduro, como, por ejemplo, yoduro de potasio (KI) o yoduro de tetrabutilamonio

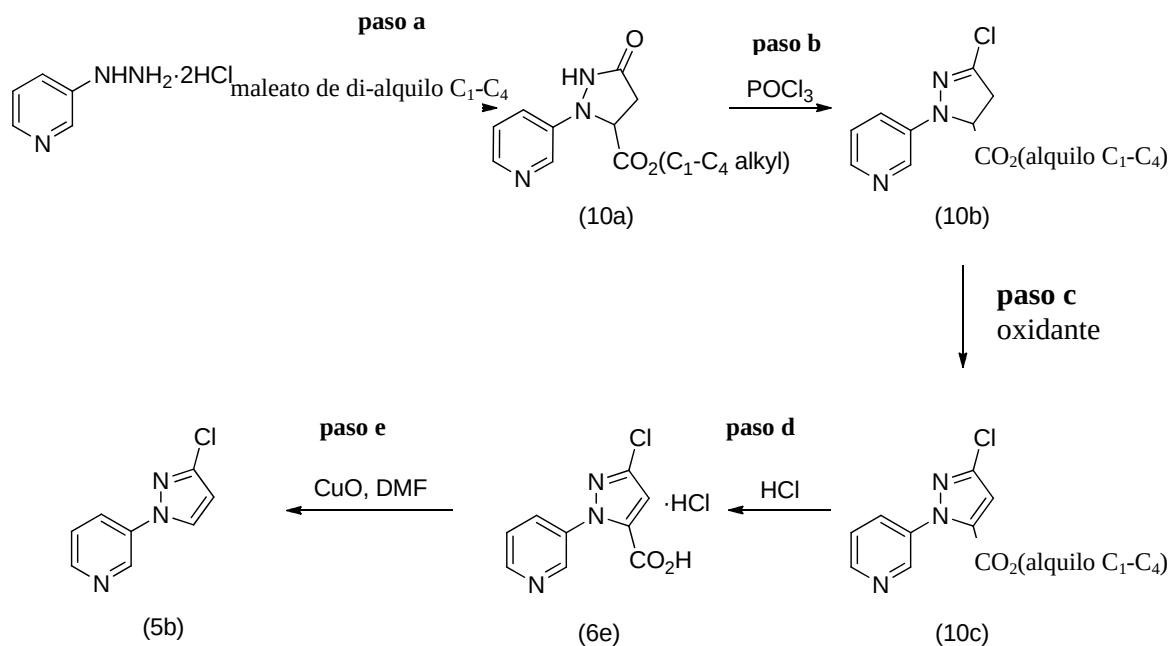
10

15

20

(TBAI) puede reducir el tiempo necesario para que se produzca la reacción hasta aproximadamente 24 horas. Se descubrió también que el calentamiento de la reacción a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 70°C en un reactor sellado (para evitar la pérdida del bromuro de etilo) también disminuye el tiempo de reacción hasta aproximadamente 24 horas. En el paso d2, se puede tratar la *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilacetamida (1c□) con ácido clorhídrico en agua a temperaturas de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 90°C, para proporcionar 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (1d). La secuencia del sendero de la reacción descrito en el Esquema 3 también se puede realizar sin el aislamiento de la *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilacetamida (1c□).

Esquema 4



En el paso a del Esquema 4, se trata diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con un maleato de di-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ como, por ejemplo, maleato de dietilo en un alcohol alifático $\text{C}_1\text{-C}_4$ a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C en presencia de un alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$ de metal álcali para proporcionar carboxilato de pirazolidina (10a). Mientras se requieren cantidades estequiométricas del diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina y maleato de dialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, con frecuencia es conveniente utilizar un exceso de aproximadamente 1,5 veces hasta aproximadamente 2 veces de maleato de dialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. El ciclado se ejecuta en presencia de un alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$ de metal álcali como, por ejemplo, etóxido de sodio. Con frecuencia es conveniente usar un exceso de aproximadamente

2 veces hasta aproximadamente 5 veces de base. El ciclado se realiza en un alcohol alifático C_1 - C_4 como, por ejemplo, etanol. De mayor conveniencia es que la base de alcóxido y el alcohol solvente sean iguales, por ejemplo, etóxido de sodio en etanol.

En el paso b del Esquema 4, el carboxilato de pirazolidina (10a) se puede tratar con un agente clorante en un solvente orgánico inerte a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C para proporcionar carboxilato de dihidropirazol clorado (10b). Los reactivos clorantes adecuados incluyen tricloruro de fosforilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el tricloruro de fosforilo. Con frecuencia, es conveniente usar aproximadamente un exceso de 1.1 vez hasta aproximadamente 10 veces del reactivo clorante. La cloración se realiza en un solvente orgánico que es inerte para el reactivo clorante. Los solventes adecuados incluyen nitrilos como, por ejemplo, acetonitrilo. Con el tricloruro de fosforilo como reactivo clorante, se prefiere el acetonitrilo como solvente.

En el paso c del Esquema 4, el carboxilato de dihidropirazol clorado (10b) se puede tratar con un oxidante en un solvente orgánico a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C para proporcionar carboxilato de pirazol clorado (10c). Los oxidantes

adecuados incluyen óxido de manganeso (IV) y persulfato de sodio/ácido sulfúrico. Con frecuencia es conveniente usar un exceso de aproximadamente 1.5 vez hasta aproximadamente a 15 veces de oxidante. La oxidación se realiza en un solvente orgánico que es inerte para el oxidante. Los solventes adecuados incluyen nitrilos como, por ejemplo, acetonitrilo. Con óxido de manganeso (IV) (MnO_2) o persulfato de sodio/ácido sulfúrico como oxidante, se prefiere acetonitrilo como solvente.

En el paso d del Esquema 4, el carboxilato de pirazol clorado (10c) se puede convertir entonces al clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico deseado (6e) mediante un tratamiento en ácido clorhídrico acuoso a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C. Mientras se requieren cantidades estequiométricas de los reactivos, con frecuencia es conveniente usar un exceso de reactivos con respecto al carboxilato de pirazol clorado. Por lo tanto, se usa ácido clorhídrico acuoso en un gran exceso como medio de reacción.

Alternativamente, se pueden saponificar carboxilatos de pirazol clorados en presencia de una base inorgánica, preferentemente hidróxidos de metal o sus hidratos como, por ejemplo, hidrato de hidróxido de litio ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) en agua y un solvente polar como, por ejemplo, dioxano a temperaturas de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 30°C para

proporcionar el ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e).

En el paso e del Esquema 4, se descarboxila clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e) en presencia de óxido de cobre (II) en solventes polares como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 140°C para proporcionar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b). Se descubrió de manera sorprendente que esta
 10 descarboxilación se produce solamente en presencia de óxido de cobre (II). Varios agentes de descarboxilación conocidos de la literatura como, por ejemplo, ácido clorhídrico (véase la vía sintética alterna, ejemplo 14), ácido sulfúrico, y trifluoracetato de paladio (II) /ácido trifluoroacético
 15 (véase "CE-5") no produjeron el producto deseado.

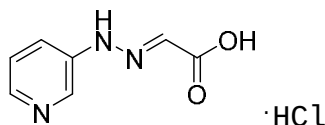
EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar mejor los procesos de la presente solicitud.

20

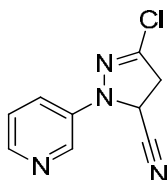
Ejemplos de los compuestos

Ejemplo 1: Clorhidrato del ácido (*E*)-2-((2-Piridin-3-il)hidrazono)acético (6a)

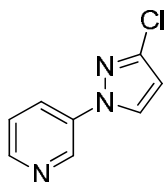


Se agregaron ácido glioxílico (50% en agua) (54,5 mL, 494 mmol) y ácido clorhídrico 1 N (~100 mL) a diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina (60,0 g, 330 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 5 22°C) durante 2 horas, en cuyo momento comenzó a precipitar un sólido. La reacción se agitó durante 24 horas, momento en el cual la LC/MS indicó su compleción. La mezcla se transfirió a un matraz con el uso de acetonitrilo (1 L). La mezcla se sometió a azeotropía tres veces a partir de 10 acetonitrilo (1 L). La suspensión resultante se filtró para proporcionar un sólido verde que se lavó con acetonitrilo y se secó bajo vacío a 40°C para proporcionar el producto deseado (68,3 g, 98%): pf 173–174°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,40 (dt, *J* = 5,4, 0,9 Hz, 1H), 8,14 (ddd, *J* = 8,7, 2,6, 1,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 164,29, 143,15, 133,15, 131,85, 127,97, 127,61, 126,30; ESIMS *m/z* 166 ([M+H]⁺).

20 **Ejemplo 2:** 3-cloro-1-(piridina-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (6b)



Se agitó clorhidrato del ácido (*E*)-2-((2-Piridin-3-il)hidrazono)acético (2,00 g, 9,42 mmol) en acetato de etilo (47,1 mL). Se agregaron *N*-clorosuccinimida (2,36 g, 19,3 mmol), acrilonitrilo (1,85 mL, 28,3 mmol) y bicarbonato de potasio (2,86 g, 28,3 mmol). Se agregó agua (0,05 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó cloruro de sodio acuoso saturado (salmuera, 50 mL) y la mezcla se filtró a través Celite®. La torta filtro se lavó con acetato de etilo (40 mL) y las capas se separaron. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y concentraron para proporcionar un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con el uso de 80–100% de acetato de etilo/hexanos como levigante para proporcionar el producto deseado en forma de sólido naranja (1.40 g, 57.5%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (dd, *J* = 2,9, 0,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,4, 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 8,5, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,3, 5,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 17,4, 11,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 17,4, 5,9 Hz, 1H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 143,34, 142,79, 140,11, 136,16, 123,92, 121,93, 115,80, 51,39, 43,04; ESIMS *m/z* 207 ([*M*+H]⁺).

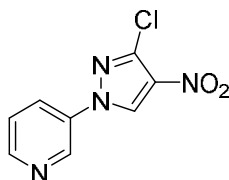
Ejemplo 3: 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

Se agitó 3-cloro-1-(piridina-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (0,500 g, 2,42 mmol) en *N,N*-
 5 dimetilformamida (6,05 mL). Se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,543 mL, 3,63 mmol) y la mezcla oscura se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el aceite oscuro se
 10 disolvió en acetato de etilo y se lavó con cloruro de litio acuoso al 15% (LiCl) y salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con el uso de acetato de etilo. Las fracciones puras se
 15 concentraron y el residuo se secó bajo vacío a 45°C para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (450 mg, 93%): pf: 66–68°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, *J* = 27 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H),
 20 7,47–7,34 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 148,01, 142,72, 140,12, 135,99, 128,64, 126,41, 124,01, 108,0.

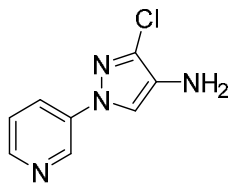
Vía sintética alternativa a: 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (Esquema 2)

Se agitó clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (1,00 g, 3,65 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). Se agregó óxido de cobre (II) (58,0 mg, 0,730 mmol) y la reacción se calentó a 120°C durante 16 horas, momento en el cual la reacción estaba completa en ~20%. Se agregó óxido de cobre (II) adicional (112 mg, 1,46 mmol) y la reacción se agitó durante 5 horas, momento en el cual la reacción estaba completa mediante una cromatografía de capa delgada (TLC) [Levigante: acetato de etilo]. La mezcla se diluyó con hidróxido de amonio (NH₄OH) y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 15% de cloruro de litio y se concentró para proporcionar un sólido naranja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con el uso de acetato de etilo como levigante y las fracciones puras se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (481 mg, 69,7%). La caracterización espectral fue acorde al producto preparado anteriormente.

Ejemplo 4: 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c)



En un matraz de 100 mL de base redonda se cargaron 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (2,0 g, 11 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (4 mL). Esta suspensión se enfrió hasta ~5°C y se agregó 2:1 (v/v) de ácido nítrico concentrado/ácido sulfúrico (3 mL, preparado mediante la adición del ácido sulfúrico concentrado a una solución de agitación y enfriamiento del ácido nítrico) por goteo a una velocidad tal como para que se mantuviera la temperatura interna <15°C. La reacción se dejó entibiar hasta 20°C y se agitó durante 18 horas. Una muestra de la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente en agua, se basificó con hidróxido de sodio al 50% (NaOH) y se extrajo con acetato de etilo. El análisis de la capa orgánica indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se agregó cuidadosamente a agua helada (100 mL) a <20°C y se basificó con hidróxido de sodio al 50% a <20°C. La suspensión de color amarillo claro resultante se agitó durante 2 horas y se filtró. La torta filtro se enjuagó con agua (3 × 20 mL) y se secó para proporcionar un sólido blancuzco (2,5 g, cuantitativo): pf 141–143°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,23–9,06 (m, 1H), 8,75–8,60 (m, 1H), 8,33 (ddd, *J* = 8,4, 2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 8,5, 4,7, 0,7 Hz, 1H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149,49, 140,75, 136,02, 134,43, 132,14, 131,76, 127,22, 124,31; EIMS *m/z* 224 ([M]⁺).

Ejemplo 5: 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d)

En un matraz de 100 mL, tres bocas y base redonda, se cargaron 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (2,40 g, 10,7 mmol), ácido acético (4 mL), etanol (4,8 mL) y agua (4,8 mL). La mezcla se enfrió hasta 5°C y se agregó polvo de hierro (2,98 g, 53,4 mmol) en porciones durante ~15 minutos. La reacción se dejó agitar a 20°C durante 18 horas y se diluyó hasta 50 mL con agua. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se basificó cuidadosamente con una solución de hidróxido de sodio al 50%. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse para proporcionar un sólido de tonalidad tostada, que se secó más aún bajo vacío durante 18 horas (2,2 g, cuantitativo): pf 145–147°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (dd, *J* = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,3, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146,35, 138,53, 135,72, 132,09, 130,09, 124,29, 124,11, 114,09; EIMS *m/z* 194 ([M]⁺).

Vía sintética alternativa a: 3-cloro-1(piridin-3-il)-
1*H*-pirazol-4-amina

Una suspensión de 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (1,00 g, 4,45 mmol) y paladio sobre carbono (10% en peso, 0,05 g, 0,467 mmol) en metanol (20 mL) se purgó con nitrógeno (N₂) tres veces, seguido por hidrógeno tres veces. La reacción se agitó a 20°C bajo 40 psi de hidrógeno durante 4 horas. Una vez transcurrido ese período, la reacción se purgó con nitrógeno tres veces y se analizó mediante cromatografía de capa delgada [Levigante: 10% metanol/diclorometano], que indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite® y el taco se enjuagó con metanol (2 × 10 mL). Los filtrados se concentraron hasta secarse para proporcionar un sólido levemente rosa (0,82 g, 95%). La caracterización espectral fue acorde con el producto preparado anteriormente.

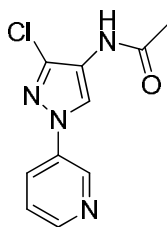
Vía sintética alternativa a: 3-(3-cloro-4-amino-1*H*-
pirazol-1-il)piridina (5d)

En un matraz de 250 mL, tres bocas y base redonda, se agregaron 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5,00 g, 21,8 mmol), etanol (80 mL), agua (40 mL), y cloruro de amonio (5,84 g, 109 mmol). La suspensión se agitó en una corriente de nitrógeno durante 5 minutos y, luego, se agregó

polvo de hierro (4,87 g, 87,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta que se produjo el reflujo (~ 80°C) y se mantuvo allí durante 4 horas. Transcurridas 4 horas, se tomó una fracción de la reacción, que mostró mediante análisis HPLC que la reacción había tenido una conversión completa. Se agregaron acetato de etilo (120 mL) y Celite® (10 g) a la mezcla de reacción y se dejó enfriar durante 10 minutos. La suspensión de color negro se filtró luego mediante un taco de Celite® y el taco se enjuagó con acetato de etilo (80 mL). La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado (30 mL) y la capa orgánica se ensayó. El ensayo proporcionó 4,19 g, 99% de producto. El solvente orgánico se eliminó in vacuo para proporcionar un sólido bruto de color marrón que se usó sin purificación adicional.

15

Ejemplo 6: *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c)

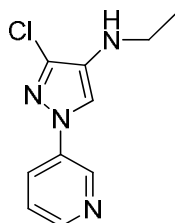


Un matraz de 100 mL, tres bocas y base redonda se cargó con 3-cloro-1(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (1,00 g, 5,14 mmol) y acetato de etilo (10 mL). Se agregó bicarbonato de sodio (1,08 g, 12,9 mmol), seguido por la adición por goteo

20

de anhídrido acético (0,629 g, 6,17 mmol) a <20°C. La reacción se agitó a 20°C durante 2 horas para proporcionar una suspensión, momento en el cual el análisis por cromatografía de capa delgada [Levigante: acetato de etilo] indicó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y la suspensión resultante se filtró. El sólido se enjuagó con agua (10 mL) seguido por metanol (5 mL). El sólido se secó adicionalmente bajo vacío a 20°C para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (0,804 g, 66%): pf 169–172°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,05 (dd, *J* = 2,8, 0,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (ddd, *J* = 8,4, 2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,54, (ddd, *J* = 8,3, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,12, 147,46, 139,42, 135,46, 133,60, 125,47, 124,21, 122,21, 120,16, 22,62; EIMS *m/z* 236 ([M]⁺).

Ejemplo 7: 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (1d)



Un matraz de 100 mL, 3 bocas y base redonda se cargó con *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida

(475 mg, 2,01 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL). Se agregó eterato de borontrifluoruro (0,63 mL, 5,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos para proporcionar una suspensión. Se agregó borohidruro de sodio (228 mg, 6,02 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 4 horas, momento en el cual un análisis por cromatografía de capa delgada [Levigante: acetato de etilo, muestra preparada mediante el tratamiento de la mezcla de reacción con ácido clorhídrico, seguido por la basificación de bicarbonato de sodio y extracción de acetato de etilo] indicó que la reacción se había completado. Se agregaron agua (10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (1 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se destiló para eliminar el tetrahidrofurano. La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso, saturado, hasta pH ~8 para proporcionar una suspensión, que se agitó durante 1 hora y se filtró. La torta filtro se enjuagó con agua (10 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar un sólido blanco (352 mg, 79%): pf 93–96°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,10 (ddd, J = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,06–2,92 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6) δ 146,17,

138,31, 135,81, 132,82, 130,84, 124,10, 123,96, 112,23, 40,51, 14,28; EIMS m/z 222 ($[M]^+$).

Vía sintética alternativa a: 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (1d)

Un matraz de 100 mL, 3 bocas y base redonda se cargó con 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) (500 mg, 2,57 mmol) y metanol (5 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos para proporcionar una solución clara. Se agregó acetaldehído (136 mg, 3,09 mmol) y la reacción se agitó a 20°C durante 6 horas. Se agregó borohidruro de sodio (194 mg, 5,14 mmol) y la reacción se agitó a 20°C durante 1 hora, momento en el cual un análisis mediante cromatografía de capa delgada [Levigante: acetato de etilo] indicó que quedaba algo de material de partida y que se había formado un producto principal. La mezcla de reacción se templó con agua (10 mL) y se concentró bajo presión reducida para eliminar el metanol. Se agregó acetato de etilo (10 mL) y la capa orgánica se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 20–40% de acetato de etilo/hexanos como levigante. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y concentraron para proporcionar un sólido blanco (328 mg, 58%). La caracterización espectral fue acorde con el producto preparado anteriormente.

Vía sintética alternativa a: 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina

Paso 1. *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilacetamida (1c□)

Un matraz de 100 mL, 3 bocas y base redonda se cargó con *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (5,00 g, 21,1 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL). Se agregó *ter*-butóxido de sodio (3,05 g, 31,7 mmol) (por lo cual se produjo un aumento de la temperatura de 22°C a 27,9°C), seguido por bromoetano (4,70 mL, 63,4 mmol). La reacción se agitó a 35°C durante 168 horas, momento en el cual un análisis por HPLC indicó que sólo quedaba un 2,9% (zona bajo la curva, AUC) de material de partida. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo marrón, que se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 × 50 mL) y los orgánicos combinados se concentraron para proporcionar un residuo marrón. El residuo se disolvió en diclorometano (2 × 10 mL) y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con el uso de 60–100% de acetato de etilo/hexanos como levigante. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y concentraron para proporcionar el producto del título en forma de sólido amarillo (4,20 g, 74%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, *J*

= 2,7, 0,8 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,71 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) d 170,69, 148,56, 140,89, 139,95, 135,64, 126,22, 126,08, 124,86, 124,09, 43,77, 22,27, 13,15; pf: 87-91°C; ESIMS m/z 265 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Paso 1. *N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilacetamida (1c□)

Un matraz de 100 mL, 3 bocas y base redonda se cargó con *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1,66 g, 7,0 mmol) y tetrahidrofurano (16 mL). Se agregaron *ter*-butóxido de sodio (0,843 g, 8,77 mmol, 1,25 eq) y bromuro de etilo (0,78 mL, 10,52 mmol, 1,5 eq) y el reactor se tapó con un septum. La reacción se agitó a 58°C durante 24 horas, momento en el cual un análisis por HPLC indicó que sólo permanecía un 1,97% de material de partida. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo marrón, que se disolvió en agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL) y los orgánicos combinados se concentraron hasta secarse. El residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice (40 g de sílice) y levigó con acetato de etilo (200 mL). Los filtrados se concentraron hasta secarse y se secaron más aún

bajo vacío a 20°C para proporcionar un sólido amarillo (1,68 g, 89%). La caracterización coincidió con la muestra preparada mediante el método anterior.

5 **Paso 1.** *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilacetamida (1c□)

En un matraz de 125 mL, 3 bocas y base redonda, se cargaron *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (2,57 g, 9,44 mmol), tetrahidrofurano (55 mL),
10 y *ter*-butóxido de sodio (1,81 g, 18,9 mmol). La suspensión se agitó durante 5 minutos y se agregaron luego bromuro de etilo (1,41 mL, 18,9 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (67 mg, 0,2 mmol). La suspensión gris resultante se calentó luego hasta 38°C. La reacción se analizó luego de 3 horas y
15 se halló que se hallaba completa en un 81%. Luego de 24 horas, se halló que se había completado la reacción. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se templó con un tampón de hidróxido de amonio/ácido fórmico (HCO₂H) (10 mL). La mezcla se diluyó entonces con
20 tetrahidrofurano (40 mL), acetato de etilo (120 mL), y bicarbonato de sodio saturado (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se agregó gel de sílice (37 g). El solvente se eliminó in vacuo para
25 proporcionar un sólido que se purificó con una cromatografía

de gel de sílice semiautomatizada (columna de 220 g de sílice RediSep Silica; hexanos (0,2% de trietilamina)/acetato de etilo, sistema de levigación gradiente 40/60 a 0/100, velocidad de flujo de 150 mL/minutos) para proporcionar, luego de la concentración, un sólido naranja que pesaba 2,19 g, 88%.

Paso 2. 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (1d)

Una solución de *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilacetamida (1,8 g, 6,80 mmol) en ácido clorhídrico 1 N (34 mL) se calentó a 80°C durante 18 horas, momento en el cual un análisis por HPLC indicó que solamente permanecía un 1,1% de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C y se basificó con 50% en peso de hidróxido de sodio hasta obtener un pH>9. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 2 horas y se filtró. La torta filtro se enjuagó con agua (2 × 5 mL), se acondicionó durante 30 minutos, y se secó con aire para proporcionar un sólido blancuzco (1,48 g, 95%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (dd, *J* = 2,8, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (ddd, *J* = 8,4, 2,8, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,4, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,00 (qd, *J* = 7,1, 5,8 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 146,18, 138,31,

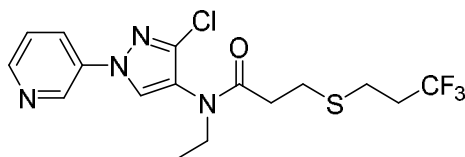
135,78, 132,82, 130,84, 124,08, 123,97, 112,23, 40,51, 14,28; ESIMS 223 ($[M+H]^+$).

Vía sintética alternativa a: 3-cloro-N-etil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-amina

Un matraz de 100 mL, 3 bocas y base redonda se cargó con N-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)acetamida (5 g, 21,13 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL). Se agregó *ter*-butóxido de sodio (4,06 g, 42,3 mmol) (por lo cual se produjo un aumento de la temperatura de 22°C a 27,6°C), seguido por bromuro de etilo (6,26 mL, 85 mmol). La reacción se agitó a 35°C durante 144 h, momento en el cual solamente permanecía un 3,2% (AUC) de material de partida. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo marrón, que se disolvió en ácido clorhídrico 1N (106 mL, 106 mmol) y se calentó a 80°C durante 24 horas, momento en el cual un análisis por HPLC indicó que se había consumido el material de partida. La reacción se enfrió hasta 20°C y se basificó con 50% de hidróxido de sodio hasta obtener un pH>9. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 1 hora y se filtró. La torta filtro se enjuagó con agua (25 mL) para proporcionar un sólido marrón (5,18 g). El producto bruto resultante se disolvió en acetato de etilo y se pasó por un tapón de gel de sílice (50 g) con el uso de acetato de etilo (500 mL) como levigante. El filtrado se concentró

hasta secarse para proporcionar un sólido blanco (3,8 g, 80%).

Ejemplo 8: *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida (Compuesto 8,6)



Un matraz de 100 mL, tres bocas y base redonda se cargó con 3-cloro-*N*-etil-1-(piridina-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5,00 g, 22,5 mmol) y acetato de etilo (50 mL). Se agregó bicarbonato de sodio (4,72 g, 56,1 mmol), seguido por la adición por goteo de cloruro de 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoilo (5,95 g, 26,9 mmol) a <20°C durante 2 horas, momento en el cual un análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con agua (50 mL) (desgasificación) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta secarse para proporcionar un sólido marrón claro (10,1 g, cuantitativo). Una pequeña muestra de producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con el uso de acetato de etilo como levigante para obtener una muestra analítica: pf 79–81°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) d

9,11 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,8$, 1,4 Hz, 1H), 8,24 (ddd, $J = 8,4$, 2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J = 8,4$, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 3,62 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,66–2,57 (m 2H), 2,57–2,44 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), EIMS m/z 406 ($[M]^+$).

Vía sintética alternativa a: *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida

Un matraz de 20 mL se cargó con ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico (0,999 g, 4,94 mmol) y acetonitrilo (5 mL). Se agregaron carbonildiimidazol (0,947 g, 5,84 mmol) (desgasificación) y clorhidrato de 1*H*-imidazol (0,563 g, 5,39 mmol) y la reacción se agitó a 20°C durante 4 horas. Se agregó 3-cloro-*N*-etil-1-(piridina-3-il)-1*H*-pirazol-amina (1,00 g, 4,49 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante 42 horas, momento en el cual un análisis por HPLC indicó que la conversión era del 96%. La reacción se enfrió hasta 20°C y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 80% de acetato de etilo/hexanos como levigante. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar un sólido amarillo claro (1,58 g, 86%).

Vía sintética alternativa a: *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida

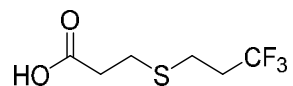
Una solución de ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico (2,18 g, 10,8 mmol) y 3-cloro-*N*-etil-1-(piridina-3-il)-1*H*-pirazol-amina (2,00 g, 8,98 mmol) en acetato de etilo (16 mL) se enfrió hasta 5°C. Se agregó por goteo diisopropiletilamina (5,15 mL, 29,6 mmol) a 0–5°C durante 30 minutos, seguido por la adición de 2,4,6-tripropil-trioxatrilfosfinano-2,4,-trióxido (4,00 g, 12,6 mmol) durante 30 minutos a 0–5°C. La reacción se dejó entibiar hasta 25–30°C y se agitó durante 2 h. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0–5°C y se templó con agua (12 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de aceite (3,40 g, 94%).

Vía sintética alternativa a: *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida

Un matraz de 500 mL, tres bocas y base redonda, equipado con una varilla de agitación, un termopar, y un orificio de entrada de nitrógeno se cargó con 3-cloro-*N*-etil-1-(piridina-3-il)-1*H*-pirazol-amina (40,10 g, 91,7% en

peso, 165,1 mmol) y diclorometano (199,1 g), que formaron una solución marrón que al mezclarse era endotérmica. Se agregó ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico (52,51 g, 70,0% en peso, 166,6 mmol) por medio de una bomba de 5 jeringa durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La reacción se tornó de marrón claro a una suspensión de color amarillo mostaza para luego volver a marrón claro cuando se realizó la adición. Luego de 1 hora, se agregó agua (123,3 g) seguido por 20% de hidróxido de 10 sodio (40,3g). Se probó el pH, que era de ~13. Luego de mezclarse durante 15 minutos, se dejó que las capas se separen durante 50 minutos. La capa acuosa (172,1 g) se trató con metanol (119,62 g) y ácido clorhídrico 2 N (28,20 g), lo cual proporcionó una solución clara con pH ~1 (320,0 15 g, 0,1% en peso activo, 0,3730 g activo, 0,5% de pérdida de rendimiento). La capa orgánica (278,1 g) se recogió en un matraz de 500 mL para una destilación. Se fijó un cabezal de destilación al matraz de 500 mL, tres bocas y base redonda que contenía la capa orgánica. Se destilaron aproximadamente 20 2/3 del diclorometano, luego se agregó metanol con destilación continua para eliminar el diclorometano y tolueno residuales. La destilación se continuó hasta que la cantidad de tolueno fue inferior a 2,5% en peso. Se determinó un rendimiento en el recipiente una vez que el 25 diclorometano y el tolueno se intercambiaron con metanol

(98,49 g de solución de metanol, 65,2% en peso por ensayo interno de HPLC, 64,2 g activo, 95,8% de rendimiento en proceso). En el matraz que contenía la solución de *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)-propanamida, se agregó metanol (61,82 g) para obtener 40% en peso de solución y el matraz se equipó con un orificio de entrada de nitrógeno y un agitador vertical (bisturí banana) a 227 RPM. Se agregó agua (35,23 g) toda de una vez y la solución se sembró con *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida (96 mg) a 26,8°C. Luego de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la lechada marrón oscuro se enfrió hasta 1°C con un baño de hielo durante 5 horas. Los sólidos se aislaron por filtración a través de una frita de vidrio grueso. Los sólidos arenosos marrón chocolate se lavaron con 1:1 v:v de metanol/agua fría (80 mL, 74,2 g). Se dejó que la torta húmeda (70,58 g) se secara al aire durante la noche hasta obtener una masa constante que proporcionó el compuesto del título en forma de sólidos marrones (52,3 g, 94,1% en peso por ensayo estándar interno de HPLC, 49,23 g activo, 73,5% de rendimiento).

Ejemplo 9: Ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico

Un matraz de 100 mL, 3 bocas y base redonda se cargó con ácido 3-bromopropanoico (500 mg, 3,27 mmol) y metanol (10 mL), se agregó hidróxido de potasio (KOH, 403 mg, 7,19 mmol) seguido por 3,3,3-trifluoropropan-1-tiol (468 mg, 3,60 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas, luego de lo cual se aciduló con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con *ter*-butiléter de metilo (MTBE, 2 × 10 mL). La capa orgánica se concentró hasta secarse para proporcionar un aceite amarillo claro (580 mg, 88%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 2,83 (td, *J*= 7,1, 0,9 Hz, 2H), 2,78–2,64 (m, 4H), 2,48–2,32 (m, 2H).

Vía sintética alternativa a: Ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico

Un reactor Parr de 100 mL de acero inoxidable se cargó con azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,231 g, 1,41 mmol), tolueno (45 mL), ácido 3-mercaptopropiónico (3,40 g, 32,0 mmol), y octanofenona (526,2 mg) como estándar interno y se purgó y revisó por presión con nitrógeno. El reactor se enfrió con hielo seco y el 3,3,3-trifluoropropeno (3,1 g, 32,3 mmol) se condensó hacia el reactor. El baño de hielo se eliminó y el reactor se calentó hasta 60°C y se agitó

durante 27 horas. El rendimiento interno de la reacción se determinó en 80% mediante el uso del estándar interno de octanofenona. La presión se liberó y la mezcla bruta se retiró del reactor. La mezcla se concentró mediante
 5 evaporación giratoria y se agregaron 50 mL de hidróxido de sodio 10%. La solución se lavó con *ter*-butiléter de etilo (50 mL), luego se aciduló hasta alcanzar un pH ~1 con ácido clorhídrico 6 N. El producto se extrajo con 100 mL de *ter*-butiléter de metilo, se secó sobre sulfato de magnesio
 10 (MgSO₄), se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título bruto en forma de aceite (5,34 g, 26,4 mmol, 83%, 87,5% de área sobre GC): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 2,83 (td, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 2H), 2,76 – 2,64 (m, 4H), 2,47 – 2,30 (m, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) d 177,68, 125,91 (q, *J* = 277,1 Hz), 34,58 (q, *J* = 28,8 Hz), 34,39, 26,63, 24,09
 15 (q, *J* = 3,3 Hz),; ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) d -66,49.

Vía sintética alternativa a: Ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico

20 Un matraz de 250 mL, tres bocas y base redonda se cargó con tolueno (81 mL) y se enfrió hasta < -50°C con un baño de hielo seco/acetona. Se burbujeó 3,3,3-trifluoropropeno (10,28 g, 107,0 mmol) en el solvente y se eliminó el baño de hielo. Se agregaron ácido 3-mercaptopropiónico (9,200 g,
 25 86,70 mmol) y 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (1,070 g,

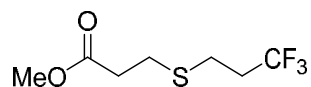
4,170 mmol) y se encendió la luz de onda larga (366 nm, lámpara UVP de 4 vatios) (temperatura inicial: -24°C). La reacción alcanzó una elevada temperatura de 27,5°C debido al calor de la lámpara. La reacción se agitó con la luz negra encendida durante 4 horas. Luego de 4 horas, se apagó la luz negra y la reacción se concentró por evaporación giratoria (41°C, 6 mm de Hg) para proporcionar un aceite amarillo pálido (18,09 g, 51:1 isómero lineal:ramificado, 90% en peso de isómero lineal por ensayo estándar interno de GC, 16,26 g activo, 93%). El material bruto se disolvió en hidróxido de sodio al 10% p/p (37,35 g) y se lavó con tolueno (30 mL) para eliminar las impurezas no polares. La capa acuosa se aciduló hasta obtener un pH ~2-3 con ácido clorhídrico (2 N, 47,81 g) y se extrajo con tolueno (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (40 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación giratoria, lo cual proporcionó un aceite amarillo pálido (14,15 g, 34:1 de isómero lineal:ramificado, 94% en peso de isómero lineal mediante ensayo estándar interno de GC, 13,26 g activo, 76%).

Síntesis alternativa de: Ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico

Un reactor Parr de 100 mL, de acero inoxidable, se cargó con ácido 3-mercaptopropiónico (3,67 g, 34,6 mmol),

tolueno (30,26 g), y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetil) valeronitrilo (V-70, 0,543 g, 1,76 mmol) y el reactor se enfrió con un baño de hielo seco/acetona, se purgó con nitrógeno, y se revisó la presión. Se agregó 3,3,3-
 5 trifluoropropeno (3,20 g, 33,3 mmol) con un cilindro de transferencia y la reacción se dejó entibiar hasta 20°C. Luego de 24 horas, la reacción se calentó hasta 50°C durante 1 hora para descomponer todo iniciador V-70 que permaneciere. La reacción se dejó enfriar hasta la
 10 temperatura ambiente. La solución se concentró por evaporación giratoria para proporcionar el compuesto del título (6,80 g, 77,5% en peso de isómero lineal mediante un ensayo estándar interno de GC, 5,27 g activo, 76%, 200:1 lineal:ramificado por GC, 40:1 lineal:ramificado por RMN de
 15 flúor)

Ejemplo 10: Metil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propionato (Compuesto 10.6)



20 Un reactor Parr de acero inoxidable, de 100 mL, se cargó con azobisisobutironitrilo (0,465 g, 2,83 mmol), tolueno (60 mL) y metil-3-mercaptopropionato (7,40 g, 61,6 mmol) y se purgó y revisó la presión con nitrógeno. El reactor se enfrió con hielo seco y el 3,3,3-trifluoropropeno

(5,7 g, 59,3 mmol) se condensó hacia el reactor. Se retiró el baño de hielo y el reactor se calentó hasta 60°C y se agitó durante 24 horas. El calor se desactivó y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se eliminó del reactor y se concentró hasta obtener un líquido amarillo. El líquido se destiló mediante destilación bajo vacío (2 Torr, 85°C) y se recogieron tres fracciones: fracción 1 (1,3 g, 6,01 mmol, 10%, 70,9% de área por GC), fracción 2 (3,7 g, 17,1 mmol, 29%, 87% de área por GC), y fracción 3 (4,9 g, 22,7 mmol, 38%, 90,6% de área por GC): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,71 (s, 3H), 2,82, (td, J = 7,3, 0,7 Hz, 2H), 2,75–2,68 (m, 2H), 2,63 (td, J = 7,2, 0,6 Hz, 2H), 2,47–2,31 (m, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172,04 , 125,93 (q, J = 277,2 Hz), 51,86 , 34,68 (q, J = 28,6 Hz), 34,39 , 27,06 , 24,11 (q, J = 3,3 Hz); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -66,53.

Vía sintética alternativa a: Metil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propionato

Un matraz de 500 mL, tres bocas y base redonda se cargó con tolueno (200 mL) y se enfrió hasta $< -50^\circ\text{C}$ con un baño de hielo seco/acetona. El 3,3,3-trifluoropropeno (21,8 g, 227 mmol) se condensó hacia la reacción mediante un burbujeo del gas a través del solvente enfriado y se eliminó el baño de hielo. Se agregaron 3-mercaptopropionato de metilo (26,8

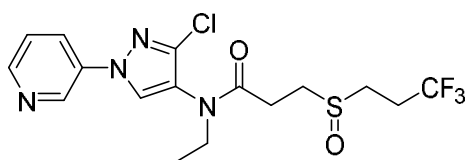
g, 223 mmol) y 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (2,72 g, 10,61 mmol) y una lámpara de UVP (4 vatios) que se colocó dentro de 2 centímetros de la pared de vidrio se encendió para la función de onda larga (366 nanómetros). La reacción
 5 alcanzó los 35°C debido al calor de la lámpara. Luego de 4 horas, la totalidad del trifluoropropeno se consumió o se eliminó de la reacción por ebullición. La luz se apagó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Transcurridas 22 horas, se burbujeó más trifluoropropeno
 10 (3,1 g) a través de la mezcla a temperatura ambiente y se encendió la luz durante 2 horas adicionales. La reacción se había convertido en un 93% por lo cual no se agregó más trifluoropropeno. La luz se apagó y la mezcla se concentró sobre el rotovap (40°C, 20 torr), lo cual proporcionó un
 15 líquido amarillo (45,7 g, 21,3:1 isómero lineal:ramificado, 75% en peso de isómero lineal puro determinado por un ensayo estándar interno de GC, 34,3 g activo, 71% de rendimiento en el recipiente).

20 **Vía sintética alternativa a:** Metil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propionato

Un reactor Parr de acero inoxidable de 100 mL se cargó con 3-mercaptopropionato de metilo (4,15 g, 34,5 mmol), tolueno (30,3 g), y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetil)
 25 valeronitrilo (V-70, 0,531 g, 1,72 mmol) y el reactor se

enfrió con un baño de hielo seco/acetona, se purgó con nitrógeno, y se revisó la presión. Se agregó 3,3,3-trifluoropropeno (3,40 g, 35,4 mmol) por medio de un cilindro de transferencia y la reacción se dejó entibiar
 5 hasta 20°C. Luego de 23 horas, la reacción se calentó hasta 50°C durante 1 hora para descomponer todo iniciador V-70 que permaneciere. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La solución se concentró para proporcionar el compuesto del título (7,01 g, 66%, 70,3% en
 10 peso de isómero lineal por ensayo estándar interno de GC, 4,93 g activo, 66%, 24:1 lineal:ramificado por GC, 18:1 lineal:ramificado por RMN de flúor).

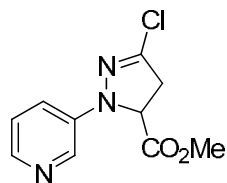
Ejemplo 11: *N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-
 15 etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)sulfoxo)propanamida
 (Compuesto 11.6)



N-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-
 ((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida (57,4 g, 141 mmol)
 20 se agitó en metanol (180 mL). A la solución resultante, se agregó peróxido de hidrógeno (43,2 mL, 423 mmol) por goteo con una jeringa. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, momento en el cual un análisis de LCMS

indicó que se había consumido el material de partida. La mezcla se vertió en diclorometano (360 mL) y se lavó con carbonato de sodio acuoso (Na_2CO_3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo espeso. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 0–10% de metanol/acetato de etilo como levigante. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de aceite (42,6 g, 68%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (dd, $J = 2,8, 0,7$ Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,24 (ddd, $J = 8,4, 2,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J = 8,4, 4,7, 0,8$ Hz, 1H), 3,61 (q, $J = 7,4, 7,0$ Hz, 2H), 3,20 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 2H), 2,76 – 2,57 (m, 2H), 2,58 – 2,45 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ESIMS m/z 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 12: 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c)



Se agitó clorhidrato del ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (13,6 g, 64,1 mmol) en acetato de etilo (250 mL). Se agregó *N*-clorosuccinimida (17,9 g, 131 mmol) y

la reacción se agitó durante 10 minutos. Se agregó acrilato de metilo (35,2 mL, 385 mmol) seguido por la adición de bicarbonato de potasio (19,4 g, 192 mmol). Se agregó agua (0,05 mL) y la mezcla se agitó a 18°C. La temperatura de la

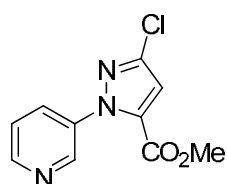
5 reacción se elevó de 18 a 21°C durante 1 hora y la reacción se agitó durante 20 horas. Se agregaron agua (300 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado (~100 mL). La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 × 500 mL). Las capas orgánicas se

10 secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 50–100% de acetato de etilo/hexanos como levigante para proporcionar el producto deseado en forma de aceite naranja (10,1 g, 62,5%):

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (dd, *J* = 2,9, 0,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (ddd, *J* = 8,4, 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 8,5, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 12,4, 6,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (dd, *J* = 17,8, 12,4 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 17,8, 6,9 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 240 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 13: 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d)



Se agitó 3-cloro-1-(piridina-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,63 g, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y agua (50 mL) a 0°C. Se agregó nitrato de cerio diamonio (IV) (15,0 g, 27,4 mmol) en
 5 porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Un análisis mediante cromatografía de capa delgada indicó que se había consumido el material de partida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 mL) y las capas orgánicas se secaron y concentraron. El
 10 residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 50–100% de acetato de etilo/hexanos como levigante. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de sólido amarillo (1,50 g, 52%): pf 99–102°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00
 15 (dd, *J* = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,83 (dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 8,35 (ddd, *J* = 8,3, 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (ddd, *J* = 8,3, 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,78 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 158,34, 149,90, 146,89, 141,39, 136,09, 134,77, 133,30, 123,14, 112,01, 52,53; ESIMS *m/z* 238 ([M+H]⁺).

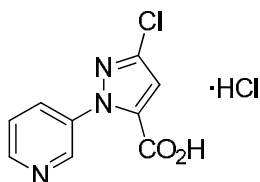
20

Vía sintética alternativa a: 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se agitó 3-cloro-1-(piridina-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,500 g, 2,09 mmol) en
 25 acetona (10 mL). Se agregó permanganato de potasio (0,330 g,

2,09 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, momento en el cual un análisis mediante cromatografía de capa delgada (70% de acetato de etilo/hexanos) indicó que se había completado la
 5 reacción en <50%. Se agregó permanganato de potasio adicional (520 mg, 3,29 mmol) y la reacción se agitó durante otras 4 horas. La mezcla se filtró y concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y
 10 concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 80–100% de acetato de etilo/hexanos como levigante para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (180 mg 36%).

15 **Ejemplo 14:** Clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridina-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (6e)



Se agitó 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3,83 g, 16,1 mmol) en dioxano (53,7
 20 mL). La suspensión naranja se calentó hasta que se obtuvo una solución. Se agregó hidrato de hidróxido de litio (1,01 g, 24,2 mmol) en agua (26,9 mL) para proporcionar una solución roja más oscura. La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora, momento en el cual la LCMS mostró el ácido correspondiente como el producto principal. La mezcla naranja se concentró hasta secarse y el residuo se mezcló con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (100 mL). La

5 suspensión se calentó hasta que se produjo el reflujo durante 1 hora y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y la torta filtro se enjuagó con dioxano. El sólido se secó bajo vacío a 50°C para proporcionar el producto deseado en forma de

10 sólido blanco (4,00 g, 91%): pf 244–246°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (dd, $J = 2,5, 0,7$ Hz, 1H), 8,82 (dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 8,35 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,85 (ddd, $J = 8,3, 5,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158,71, 146,00, 143,44, 140,36, 137,00,

15 136,83, 125,19, 111,71; ESIMS m/z 224 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Vía sintética alternativa a: Clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridina-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Se agitó 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-

20 carboxilato de metilo (1,5 g, 6,0 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo para proporcionar una solución amarilla. Luego de un calentamiento durante la noche, se formó un precipitado y el análisis por LCMS de la mezcla indicó que la reacción se

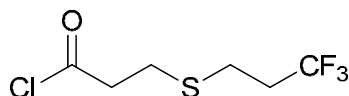
25 había completado. La mezcla se dejó enfriar hasta la

temperatura ambiente y se agregó dioxano (50 mL). La mezcla se concentró hasta secarse. Se agregó acetonitrilo (50 mL) y la mezcla resultante se concentró. El residuo se secó bajo vacío a 40°C para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (1,6 g, 97%).

Vía sintética alternativa a: Clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridina-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Un matraz de 3 bocas y base redonda (100 mL) se cargó con 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,795 mmol) y ácido clorhídrico (37%, 4 mL). La reacción se calentó a 90°C durante 18 horas y se dejó enfriar hasta 20°C. Se agregó dioxano (5 mL) a la suspensión resultante y se concentró hasta que se secó. Se agregó dioxano (5 mL) y la suspensión se concentró nuevamente para proporcionar un sólido blanco. Se agregó dioxano (5 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 20°C. El sólido se filtró y se enjuagó con dioxano (2 mL). La torta filtro se secó bajo vacío a 20°C para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,218 g, 100%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (dd, *J* = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,84 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 8,41 (ddd, *J* = 8,3, 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,3, 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,71, 146,00, 143,44, 140,36, 137,76, 137,00, 136,83, 125,19, 111,71.

Ejemplo 15: Cloruro de 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoilo



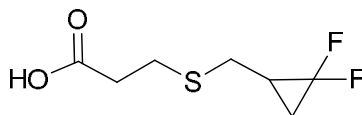
5 Un matraz seco de 5 L y base redonda equipado con un agitador magnético, un orificio de entrada nitrógeno, un condensador de reflujo, y un termómetro, se cargó con ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico (188 g, 883 mmol) en diclorometano (3 L). Se agregó luego por goteo cloruro de

10 tionilo (525 g, 321 mL, 4,42 mol) durante 50 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta que se produjo el reflujo (aproximadamente 36°C) durante 2 horas y, luego, se enfrió hasta la temperatura ambiente. La concentración bajo vacío en un evaporador giratorio, seguido por destilación

15 (40 Torr, producto recogido desde 123–127°C) proporcionó el compuesto del título en forma de líquido claro incoloro (177,3 g, 86%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 3,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,48 – 2,31 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) d -66,42, -66,43, -

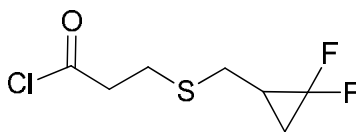
20 66,44, -66,44.

Ejemplo 16: Ácido 3-(((2,2-difluorociclopropil)metil)tio)propanoico



Hidróxido de potasio en polvo (423 mg, 7,54 mmol) y 2-
 5 (bromometil)-1,1-difluorociclopropano (657 mg, 3,84 mmol) se
 agregaron secuencialmente a una solución agitada de ácido 3-
 mercaptopropanoico (400 mg, 3,77 mmol) en metanol (2 mL) a
 temperatura ambiente. La suspensión blanca resultante se
 agitó a 65°C durante 3 horas y se templó con ácido
 10 clorhídrico acuoso 1 N y se diluyó con acetato de etilo. La
 fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con
 acetato de etilo (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos
 combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se
 filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar la
 15 molécula del título en forma de aceite incoloro (652 mg,
 84%): IR (película delgada de KBr) 3025, 2927, 2665, 2569,
 1696 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H),
 2,82 – 2,56 (m, 4H), 1,88 – 1,72 (m, 1H), 1,53 (dddd, J =
 12,3, 11,2, 7,8, 4,5 Hz, 1H), 1,09 (dtd, J = 13,1, 7,6, 3,7
 20 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 195,1 ([M-H]⁻).

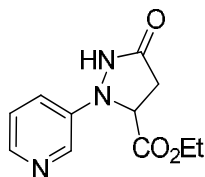
Ejemplo 17: Cloruro de 3-(((2,2-difluorociclopropil)metil)tio)propanoilo



En un matraz de 3 L, 3 bocas y base redonda, equipado
 5 con un agitador vertical, una sonda de temperatura, un
 embudo de adición y un orificio de entrada de nitrógeno, se
 cargó con ácido 3-(((2,2-difluorociclopropil)metil)tio)propanoico (90,0 g, 459 mmol)
 que se tomó inmediatamente en diclorometano (140 mL) con
 10 agitación. A temperatura ambiente, se agregó por goteo
 cloruro de tionilo (170 mL, 2293 mmol) en diclorometano (100
 mL) con agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta
 40°C durante 2 horas. Se determinó mediante ^1H RMN que la
 reacción se había completado (se tomó una fracción de la
 15 mezcla de reacción y se concentró por medio de un evaporador
 giratorio). La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura
 ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz seco de 3 L de
 base redonda y se concentró por medio de un evaporador
 giratorio. El resultado consistió en 95 g de un aceite color
 20 miel. El contenido se filtró por gravedad a través de un
 papel y el papel se enjuagó con dietiléter (10 mL). El
 enjuague se agregó al matraz. Se obtuvo de ese modo un
 líquido amarillo claro. El líquido se colocó en un
 evaporador giratorio para eliminar el éter, con lo cual se

obtuvieron 92,4 g de un aceite amarillo. El aceite se destiló por Kugelrohr (bp 100–110°C/0,8–0,9 mm Hg) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (81,4 g, 81%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,27 – 3,12 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (ddd, J = 6,8, 2,6, 1,0 Hz, 2H), 1,78 (ddq, J = 13,0, 11,3, 7,4 Hz, 1H), 1,64 – 1,46 (m, 1H), 1,09 (dtd, J = 13,2, 7,7, 3,7 Hz, 1H).

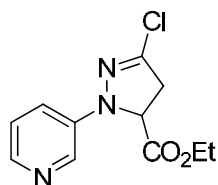
Ejemplo 18: 5-oxo-2-(piridin-3-il)pirazolidina-3-carboxilato de etilo (Compuesto 18.6)



Un matraz de 4 bocas y base redonda (250 mL) se cargó con etóxido de sodio (21% en peso en etanol, 56 mL, 192 mmol). Se agregó diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina (10,0 g, 55,0 mmol), que produjo una exoterma de 20°C a 32°C. La reacción se dejó enfriar hasta 20°C y se agregó maleato de dietilo (13,4 mL, 82,0 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta 20°C y se templó con ácido acético. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Los orgánicos combinados se concentraron hasta secarse y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con el uso de acetato de etilo como levigante

para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite azul (6,60 g, 51%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,40 (s, 1H), 8,40 – 8,26 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,21 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 4,22 (qd, J = 7,1, 1,7 Hz, 2H), 3,05 (dd, J = 17,0, 9,8 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,37, 146,60, 142,60, 137,28, 123,54, 121,94, 65,49, 61,32, 32,15, 20,72, 13,94; ESIMS m/z 236 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 **Ejemplo 19:** 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto 19.6)

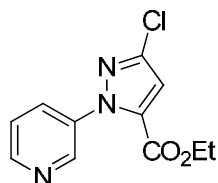


Un matraz de 3 bocas y base redonda (100 mL) se cargó con 5-oxo-2-(piridin-3-il)pirazolidina-3-carboxilato de etilo (8,50 g, 36,1 mmol) y acetonitrilo (40 mL). Se cargó tricloruro de fosforilo (4,05 mL, 43,4 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 20°C y se agregó agua (100 mL). Se agregó carbonato de sodio para ajustar el pH hasta 8 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas se concentraron hasta secarse y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con el uso de 30–80% de acetato de etilo/hexanos como levigante para proporcionar

el compuesto del título en forma de aceite amarillo (7,30 g, 79%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,8$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,4, 2,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,18 (ddd, $J = 8,4, 4,7, 0,7$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 12,4, 6,9$ Hz, 1H), 4,24 (qd, $J = 7,1, 1,1$ Hz, 2H), 3,55 (dd, $J = 17,7, 12,4$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 17,8, 6,9$ Hz, 1H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 169,65, 141,90, 141,33, 141,09, 135,13, 123,53, 120,37, 62,89, 62,35, 42,45, 14,03; ESIMS m/z 254 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 20: 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



Un matraz de 3 bocas y base redonda (100 mL) se cargó con 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1H-dihidropirazol-5-carboxilato de etilo (2,00 g, 7,88 mmol) y acetonitrilo (20 mL). Se agregó óxido de manganeso (IV) (3,43 g, 39,4 mmol), por lo que se produjo una exoterma de 20°C a 21°C. La reacción se agitó a 60°C durante 18 horas. Se agregó óxido de manganeso adicional (IV) (3,43 g, 39,4 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite® y el taco se enjuagó con acetato de etilo (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron hasta secarse y el

residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 10-60% de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones puras se concentraron hasta secarse para proporcionar un sólido blanco luego del secado (1,84 g, 5 93%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,75 - 8,64 (m, 2H), 7,79 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,2, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 157,90, 149,88, 147,01, 141,41, 136,24, 135,27, 133,34, 123,11, 10 111,97, 61,87, 13,98; ESIMS m/z 252 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Vía sintética alternativa a: 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Un matraz (20 mL) se cargó con 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1H-dihidropirazol-5-carboxilato de etilo (0,500 g, 1,97 15 mmol) y acetonitrilo (5 mL). Se agregó persulfato de sodio (0,799 g, 2,96 mmol) seguido por ácido sulfúrico (0,733 g, 7,88 mmol) (Exoterma). La reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 20°C y se vertió en 20 agua (20 mL). La mezcla se basificó con carbonato de sodio hasta un pH 9 y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las capas orgánicas se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 50% de acetato de etilo/hexanos como

levigante para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,280 g, 56%).

Ejemplos de métodos

5

Ejemplo A Bioensayos sobre el áfido verde del durazno ("GPA") (*Myzus persicae*) (MYZUPE.)

El GPA constituye la plaga de áfidos más importante de los durazneros, ya que provoca una disminución del
 10 crecimiento, el marchitamiento de las hojas y la muerte de diversos tejidos. También, resulta peligroso debido a que actúa como vector para el transporte de los virus de la planta, como, por ejemplo, el virus Y de la papa y el virus del enrollamiento de la hoja de la papa a los miembros de la
 15 familia de la hierba mora/papa *Solanaceae*, y diversos virus mosaicos a muchos otros cultivos alimenticios. El GPA ataca vegetales como, por ejemplo, brócoli, bardana, repollo, zanahoria, coliflor, nabo japonés, berenjena, chauchas, lechuga, macadamia, papaya, pimientos, batatas, tomates,
 20 berro, y zuchini, entre otros vegetales. El GPA también ataca gran cantidad de cultivos ornamentales como, por ejemplo, clavel, crisantemo, repollo blanco floreciente, estrella federal, y rosas. El GPA ha desarrollado resistencia a muchos plaguicidas.

25

Varias moléculas descritas en la presente se sometieron a prueba contra el GPA con los procedimientos descritos a continuación.

Se utilizaron como sustrato de prueba plántulas de repollo cultivadas en macetas de 3 pulgadas, con 2-3 hojas pequeñas verdaderas (3-5 cm). Las plántulas se infestaron con 20-50 áfidos verdes de durazno (adultos sin alas y ninfas) un día antes de la aplicación química. Se utilizaron cuatro macetas con plántulas individuales para cada tratamiento. Los compuestos de prueba (2 mg) se disolvieron en 2 mL de solvente de acetona/metanol (1:1), formando soluciones madre de 1000 ppm. de compuesto de prueba. Las soluciones madre se diluyeron 5X con 0,025% de Tween 20 en agua para obtener la solución a 200 ppm de compuesto de prueba. Se utilizó un atomizador manual del tipo aspirador para atomizar una solución a ambos lados de las hojas de repollo hasta escurrirse. Las plantas de referencia (control de solvente) se atomizaron con el diluyente que contenía solamente 20% en volumen de solvente de acetona/metanol (1:1). Las plantas tratadas se mantuvieron en un cuarto de mantenimiento durante tres días a aproximadamente 25°C y humedad relativa ambiente (RH) antes de la clasificación. Se realizó una evaluación contando la cantidad de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. El porcentaje de control se midió con el uso de

una fórmula de corrección de Abbott (W.S. Abbott, "A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" (Un método de computar la efectividad de un insecticida) J. Econ. Entomol. 18 (1925), páginas 265-267) de la siguiente manera.

$$5 \quad \% \text{ de control corregido} = 100 * (X-Y)/X$$

en donde

X = Cantidad de áfidos vivos en plantas de control de solvente; y

Y = Cantidad de áfidos vivos en plantas tratadas.

10 Los resultados se indican en la tabla titulada "**Tabla 1: Tabla de clasificación de GPA (MYZUPE) y larva de la mosca blanca de la batata (BEMITA)**".

Ejemplo B Bioensayos sobre la larva de la mosca blanca de la batata (*Bemisia tabaci*) (BEMITA.)

La mosca blanca de la batata, *Bemisia tabaci* (Gennadius), se ha registrado en los Estados Unidos desde fines de 1800. En 1986 en Florida, *Bemisia tabaci* pasó a ser una plaga de importancia económica extrema. Las moscas blancas generalmente se alimentan sobre la superficie más baja de las hojas de los vegetales que las hospedan. Del huevo emerge en una etapa de larva diminuta que se mueve alrededor de la hoja hasta que inserta sus partes bucales microscópicas, tipo hebra para alimentarse succionando la savia del floema. Los adultos y las ninfas excretan una

sustancia dulce (en gran medida azúcares vegetales por alimentarse del floema), un líquido viscoso y pegajoso en el que crece moho de tizne oscuro. Las infestaciones severas de adultos y sus progenies pueden ocasionar la muerte de la
5 plántula o la reducción del vigor y el rendimiento de las plantas de mayor edad, debido simplemente al retiro de la savia. La sustancia dulce puede hacer que se adhieran juntas las fibras de algodón, con lo cual resulta más difícil el desmotado y, por ende, se reduce su valor. El moho tiznado
10 crece sobre sustratos cubiertos con la sustancia dulce, por lo cual se oscurece la hoja, se reducen la fotosíntesis y el grado de calidad de la fruta. Ha transmitido virus patógenos para los vegetales que nunca habían afectado los cultivos e indujeron trastornos fisiológicos en los vegetales, como,
15 por ejemplo, la maduración irregular del tomate, y el trastorno de hojas plateadas de la calabaza. Las moscas blancas son resistentes a muchos plaguicidas que anteriormente eran efectivos.

Se utilizaron plantas de algodón cultivadas en macetas
20 de 3 pulgadas, con 1 hoja pequeña verdadera (3-5 cm) como sustratos de prueba. Las plantas se colocaron en una sala con moscas blancas adultas. Se permitió que las moscas blancas adultas depositaran huevos durante 2-3 días. Luego de un período de 2-3 días de depósito de huevos, las plantas
25 se retiraron de la sala de moscas blancas adultas. Las

moscas blancas adultas se retiraron de las hojas mediante soplado con un atomizador manual Devilbliss (23 psi). Las plantas con una infestación de huevos (100-300 huevos por planta) se colocaron en una sala de mantenimiento durante 5-6 días a 82°F y 50% de humedad relativa para que se desarrollen las etapas de emergencia de los huevos y larva. Se utilizaron cuatro plantas de algodón para cada tratamiento. Los compuestos (2 mg) se disolvieron en 1 mL de solvente de acetona, formando soluciones madre de 2000 ppm. Las soluciones madre se diluyeron 10X con 0,025% de Tween 20 en agua para obtener una solución de prueba a 200 ppm. Se utilizó un atomizador manual Devilbliss para atomizar una solución en ambos lados de la hoja de algodón hasta que se escurrió. Se atomizaron plantas de referencia (control e solvente) con el diluyente solamente. Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de mantenimiento durante 8-9 días a aproximadamente 82°F y 50% de HR antes de la clasificación. Se realizó una evaluación mediante el conteo de la cantidad de ninfas vivas por planta con un microscopio. La actividad plaguicida se midió mediante la fórmula de corrección de Abbott (véase arriba) y se presenta en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Tabla de clasificación de GPA (MYZUPE) y la larva de la mosca blanca de la batata (BEMITA)

Compuesto de ejemplo	BEMITA	MYZUPE
6a	B	B
6b	D	B
6c	A	B
6d	D	B
6e	D	B
Compuesto 8.6	A	A
Compuesto 11.6	A	A
Compuesto 18.6	B	B
Compuesto 19.6	B	B

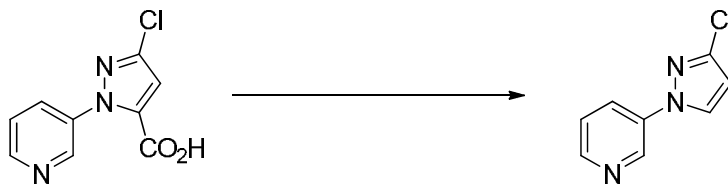
Clasificación por % de control de la mortalidad

5	80-100	A
	Más de 0 - Menos de 80	B
	No probado	C
	Ninguna actividad observada en este bioensayo	D

10

Ejemplos comparativos

Ejemplo CE-5: 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina



Descarboxilación intentada con ácido sulfúrico:

Se disolvió clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (1,00 g, 2,50 mmol) en sulfolano tibio (12,5 mL). Se agregó ácido sulfúrico (1,35 mL, 25,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C. Luego de agitarse durante 1 hora, la LCMS indicó que la reacción no se había producido. La reacción se calentó adicionalmente a 130°C durante 2 horas, momento en el cual la LCMS indicó que no hubo cambio alguno. Se agregó ácido sulfúrico adicional (4 mL) y la reacción se calentó a 150°C durante 2 horas, momento en el cual la LCMS mostró un nuevo pico mayor que no correspondía al producto deseado.

Descarboxilación intentada con trifluoroacetato de paladio (II)/ácido trifluoroacético:

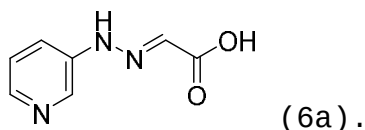
Se disolvió clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (1,00g, 2,50 mmol) en una mezcla de dimetilsulfóxido (0,625 mL) y *N,N*-dimetilformamida (11,9 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (1,93 mL, 25,0 mmol) seguido por la adición de trifluoroacetato de paladio (II) (0,332 g, 1,00 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante la noche, momento en el cual la LCMS indicó que se

había producido una reacción pero sin formarse ningún producto deseado.

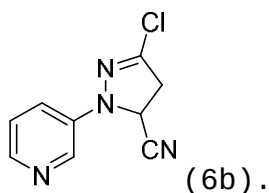
Ha de entenderse que mientras la presente invención se
5 describió en términos de modalidades específicas
establecidas en forma detallada, tales modalidades se
presentan a título ilustrativo de los principios generales
de la invención y la invención no se limita necesariamente a
dichas modalidades. Ciertas modificaciones y variaciones en
10 cualquier material dado, paso del proceso o fórmula química
serán fácilmente evidentes para los expertos en el arte sin
apartarse del espíritu y alcance verdaderos de la presente
invención y la totalidad de esas modificaciones y
variaciones deben considerarse comprendidas en el alcance de
15 las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende hacer reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con ácido glioxílico para proporcionar ácido (E)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a)

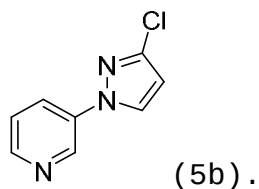


2. Un proceso que comprende hacer reaccionar el ácido (E)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a) con acrilonitrilo y una fuente de cloro, en presencia de una base, para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonitrilo (6b)

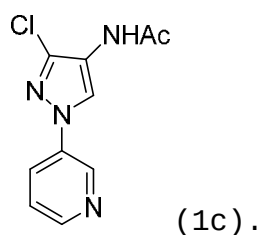


15

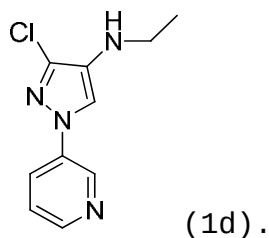
3. Un proceso que comprende deshidrocianar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonitrilo (6b) en presencia de una base, para proporcionar 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b)



4. Un proceso que comprende acilar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) con anhídrido acético, en presencia de una base, para proporcionar *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c)

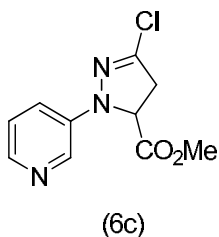


5. Un proceso que comprende condensar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) con acetaldehído y reducir para proporcionar 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (1d)



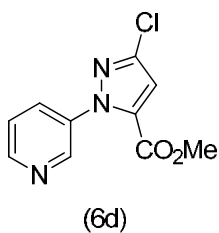
6. Un proceso que comprende hacer reaccionar ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a) con acrilato de metilo, en presencia de una fuente de cloro, una base

inorgánica, y una cantidad subestequiométrica de agua, para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c)

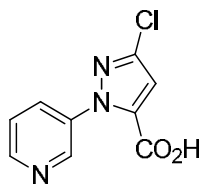


5

7. Un proceso que comprende oxidar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c) con nitrato de cerio diamonio (IV) (CAN) para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d)

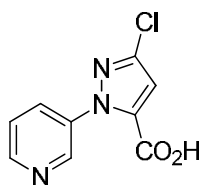


8. Un proceso que comprende saponificar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d) para proporcionar ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e)



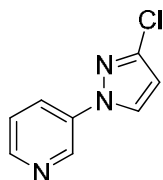
(6e) .

9. Un proceso que comprende hidrolizar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d) para
5 proporcionar ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e)



(6e) .

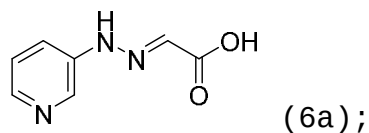
10. Un proceso que comprende descarboxilar ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e), en
presencia de óxido de cobre (II), para proporcionar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)



(5b) .

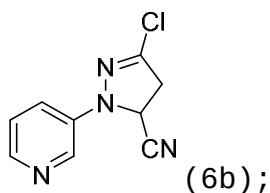
15 11. Un proceso que comprende:

(a) hacer reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con ácido glioílico para proporcionar ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a)



5

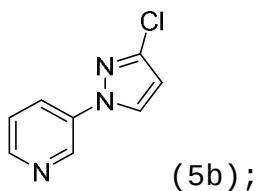
(b) hacer reaccionar ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a) con acilonitrilo y una fuente de cloro, en presencia de una base, para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (6b)



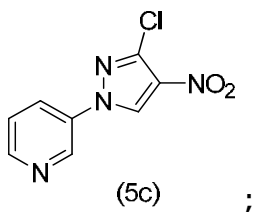
10

(c) deshidrocianar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (6b), en presencia de una base, para proporcionar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina

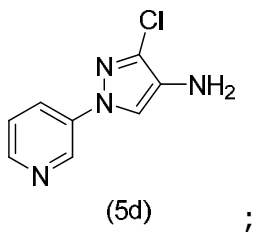
15 (5b)



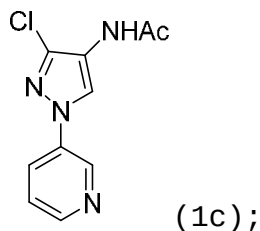
(d) nitrar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) con ácido nítrico (HNO₃) para proporcionar 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c)



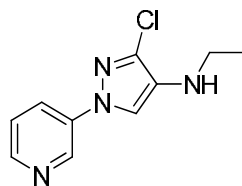
5 (e) reducir 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c) para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d)



(f) acilar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) con anhídrido acético, en presencia de una base inorgánica, para proporcionar *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c)



(g) reducir la *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c) para proporcionar 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (1d)



(1d) ; y

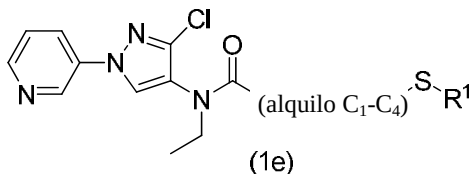
(h) hacer reaccionar la 3-cloro-N-etil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-amina (1d) con un tioéter de carbonilo activado de fórmula $X^1C(=O)alquilo\ C_1-C_4\ -S-R^1$

5 en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de haloalquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4 -halocicloalquilo C_3-C_6 , y

X^1 se selecciona de Cl, $OC(=O)alquilo\ C_1-C_4$, o un ácido carboxílico activado

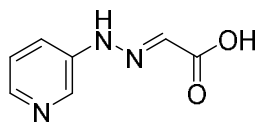
10 para proporcionar tioéter plaguicida (1e),



(1e)

12. Un proceso que comprende:

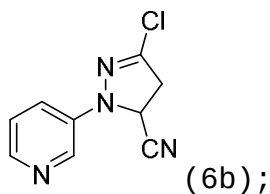
(a) hacer reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con ácido glioílico para proporcionar
15 ácido (E)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a)



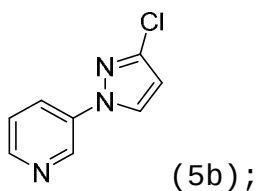
(6a);

(b) hacer reaccionar ácido (E)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a) con acilonitrilo y una fuente de

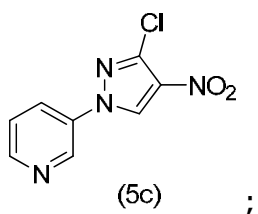
cloro, en presencia de una base, para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonitrilo (6b)



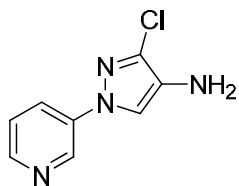
(c) deshidrocianar el 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonitrilo (6b), en presencia de una base, para proporcionar 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b)



(d) nitrar la 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b) con ácido nítrico (HNO₃) para proporcionar 3-(3-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridina (5c)

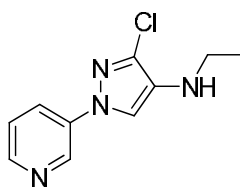


(e) reducir la 3-(3-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridina (5c) para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (5d)



(5d) ;

(f) condensar la 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) con acetaldehído y reducir para proporcionar 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (1d)



(1d) ; y

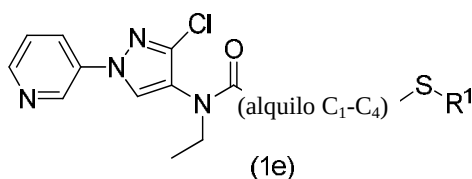
(g) hacer reaccionar la 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (1d) con un tioéter de carbonilo activado de fórmula $X^1C(=O)alquilo\ C_1-C_4-S-R^1$

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de haloalquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4 -halocicloalquilo C_3-C_6 y

X^1 se selecciona de Cl, $OC(=O)alquilo\ C_1-C_4$, o un ácido carboxílico activado,

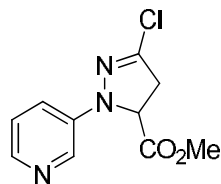
para proporcionar tioéter plaguicida (1e),



(1e) .

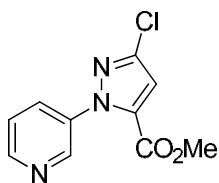
13. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) se produce mediante el proceso que comprende:

(a) hacer reaccionar el ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a) con acrilato de metilo, en presencia de una fuente de cloro, una base, y una cantidad subestequiométrica de agua, para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c)



(6c)

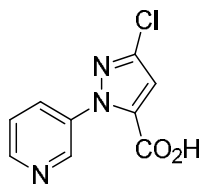
(b) oxidar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c) con nitrato de cerio diamonio (IV) (CAN) para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d)



(6d)

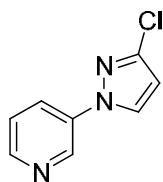
;

(c) hidrolizar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d) para proporcionar ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e)



(6e) ; y

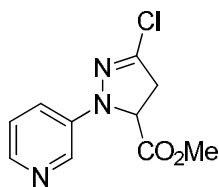
(d) descarboxilar el ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e), en presencia de óxido de cobre (II), para proporcionar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)



(5b) .

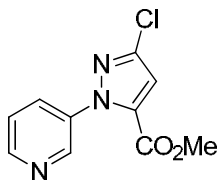
14. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde se produce 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) mediante el proceso que comprende:

10 (a) hacer reaccionar ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a) con acrilato de metilo, en presencia de una fuente de cloro, una base inorgánica, y una cantidad subestequiométrica de agua, para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c)



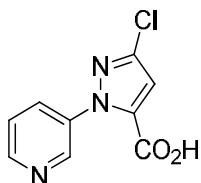
(6c)

(b) oxidar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c) con nitrato de cerio diamonio (IV) (CAN) para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d)



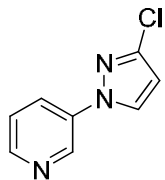
(6d) ;

(c) saponificar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d) para proporcionar ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e)



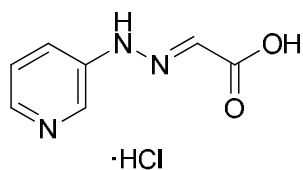
10 (6e) ; y

(d) descarboxilar ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e), en presencia de óxido de cobre (II), para proporcionar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)



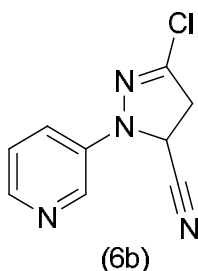
15 (5b) .

15. Un compuesto de clorhidrato de ácido (*E*)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a)



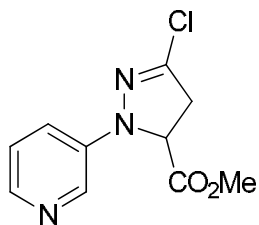
(6a)

16. Un compuesto de 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (6b)



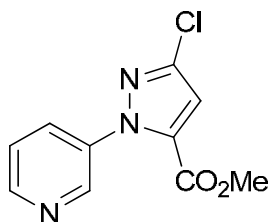
(6b)

17. Un compuesto de 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6c)



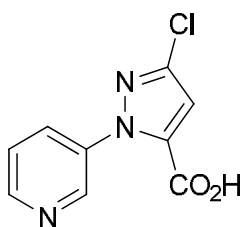
(6c)

18. Un compuesto de 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (6d)



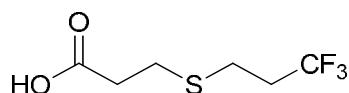
(6d)

19. Un compuesto de ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e)



(6e)

20. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde R^1 es $CH_2CH_2CF_3$ y el ácido carboxílico activado, anhídrido de ácido carboxílico, o cloruro de ácido de un ácido carboxílico adecuado se prepara a partir de



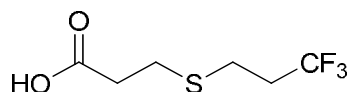
10

que se prepara mediante el apareamiento fotoquímico de radicales libres del ácido 3-mercaptopropiónico y sus ésteres con 3,3,3-trifluoropropeno en presencia del iniciador 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona y luz UV de

15 longitud de onda larga en un solvente orgánico inerte.

21. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ y el ácido carboxílico activado, anhídrido de ácido carboxílico, o cloruro de ácido de un ácido carboxílico adecuado se prepara a partir de

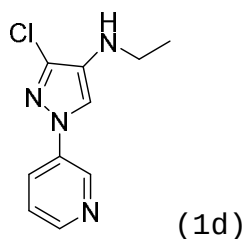
5



que se prepara mediante el apareamiento iniciado por radicales libres a baja temperatura del ácido 3-mercapto-propiónico con 3,3,3-trifluoropropeno en presencia del iniciador 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetil)valeronitrilo (V-70) a temperaturas de aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 40°C en un solvente orgánico inerte.

22. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde la 3-cloro-N-etil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-amina (1d)

15

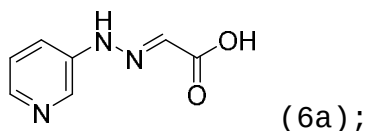


(1d)

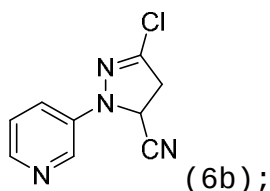
se produce mediante el proceso que comprende:

(a) hacer reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con ácido glioxílico para proporcionar ácido (E)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a)

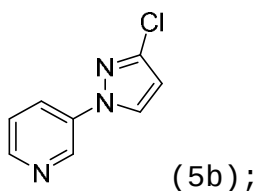
20



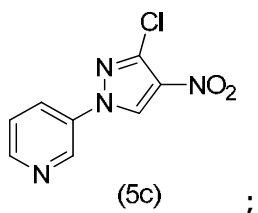
(b) hacer reaccionar ácido (E)-2-(2-(piridin-3-il)hidrazono)acético (6a) con acilonitrilo y una fuente de cloro, en presencia de una base, para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonitrilo (6b)



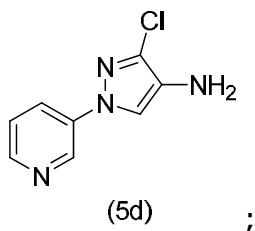
(c) deshidrocianar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonitrilo (6b), en presencia de una base, para proporcionar 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b)



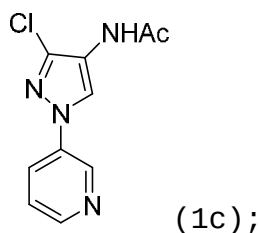
(d) nitrar 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b) con ácido nítrico (HNO_3) para proporcionar 3-(3-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridina (5c)



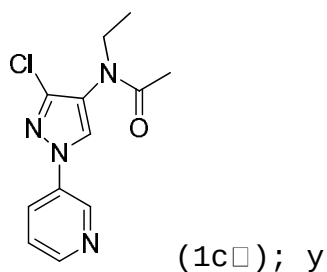
(e) reducir la 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c) para proporcionar 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d)



5 (f) acilar la 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) con anhídrido acético, en presencia de una base inorgánica, para proporcionar *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c)

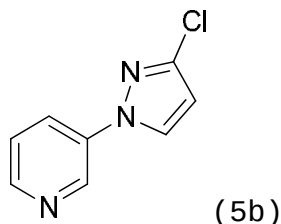


10 (g) alquilar *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1c) con bromuro de etilo en presencia de una base para proporcionar *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilacetamida (1c□)



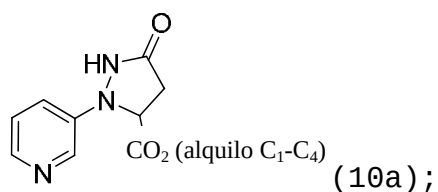
(h) hacer reaccionar (1c□) con ácido clorhídrico en agua a temperaturas entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 90°C.

23. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b),

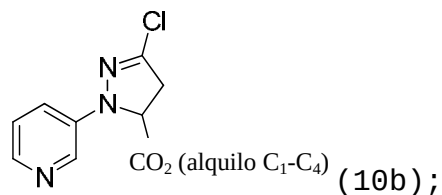


se produce mediante el proceso que comprende:

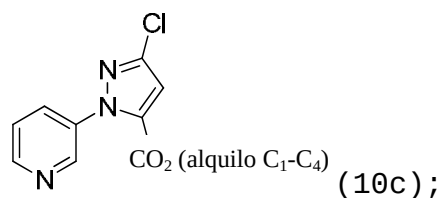
a) tratar el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con un maleato de di-alquilo C₁-C₄ en un alcohol alifático C₁-C₄ a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C en presencia de un alcóxido C₁-C₄ de metal álcali para proporcionar carboxilado de pirazolidina



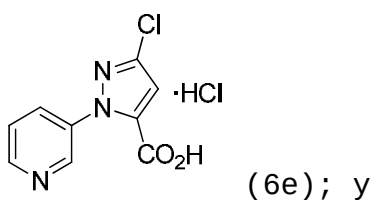
b) tratar el carboxilato de pirazolidina con un reactivo clorante en un solvente orgánico inerte a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C para proporcionar carboxilato de dihidropirazol clorado.



c) tratar el carboxilato de dihidropirazol clorado con un oxidante en un solvente orgánico inerte a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C para proporcionar carboxilato de pirazol clorado.

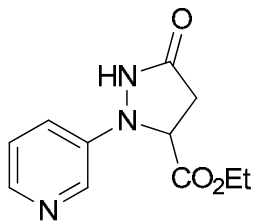


d) tratar el carboxilato de pirazol clorado con ácido clorhídrico acuoso a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C para proporcionar clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e)



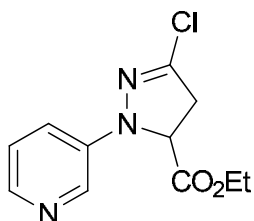
e) tratar el clorhidrato del ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e) con óxido de cobre (II) en un solvente aprótico polar a una temperatura de aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 140°C.

24. Un compuesto de 5-oxo-2-(piridin-3-il)pirazolidin-3-carboxilato de etilo (Compuesto 18.6)



(Compuesto 18.6)

25. Un compuesto de 3-cloro-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto 19.6)



(Compuesto 19.6)

Buenos Aires, octubre de 2014, p.p. de DOW AGROSCIENCES LLC.

ASSIGNMENT BY INVENTORS

THIS ASSIGNMENT, made effective this 17 day of October, 2013, by Qiang Yang; Beth Lorschach; Gary Roth; Noormohamed M. Niyaz; Jeffrey S. Nissen; Ronald Ross, Jr.; Gregory T. Whiteker; Carl DeAmicis; and Kaitlyn Gray (hereinafter referred to as Assignors), residing at ; 6034 Haverford Avenue, Indianapolis, Indiana 46220; 1250 East Stewart Road, Midland, Michigan 48640; 1034 Saratoga Circle, Indianapolis, Indiana 46280; ; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077; 337 Autumn Drive, Carmel, Indiana 46032; 11321 Echo Ridge Lane, Indianapolis, Indiana 46236; and 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623, respectively;

WHEREAS, Assignors have invented certain new and useful improvements in PROCESSES FOR THE PREPARATION OF A PESTICIDE COMPOUND, set forth in a Patent application for Letters Patent of the United States, already filed on October 17, 2013 as U.S. Application No. 61/892,132; and

WHEREAS, Dow AgroSciences LLC, a Limited Liability Company organized under and pursuant to the laws of Delaware having its principal place of business at 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268 (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said inventions and said Application for Letters Patent of the United States, and in and to any Letters Patent of the United States to be obtained therefore and thereon.

NOW, for good and valuable consideration and/or the remuneration received for my/our work and/or other goods and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do sell, assign, transfer and set over, unto Assignee, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in and to the above-mentioned inventions and application for Letters Patent, and in and to any and all direct and indirect divisions, continuations and continuations-in-part of said application, and any and all Letters Patent in the United States and all foreign countries which may be granted therefore and thereon, and reissues, reexaminations and extensions of said Letters Patent, and all rights under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and

enjoyed by Assignee, for its own use and benefit and the use and benefit of its successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which Letters Patent may be granted and/or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors, had this sale and assignment not been made.

AND for the same consideration, Assignors hereby represent and warrant to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, except for any rights, titles and/or interests that have arisen to Assignee under law or that have already been transferred to Assignee, Assignors are the sole and lawful owners of the entire right, title and interest in and to the said inventions and application for Letters Patent above-mentioned, and that the same are unencumbered and that Assignors have good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner herein set forth.

AND for the same consideration, Assignors hereby covenant and agree to and with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that Assignors will sign all papers and documents, take all lawful oaths and do all acts necessary or required to be done for the procurement, maintenance, enforcement and defense of any Letters Patent and applications for Letters Patent for said inventions, without charge to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, whenever counsel of Assignee, or counsel of its successors, legal representatives and assigns, shall advise: that any proceeding in connection with said inventions, or said Patent application for Letters Patent, or any proceeding in connection with any Letters Patent or applications for Letters Patent for said inventions in any country, including but not limited to interference proceedings, is lawful and desirable; or, that any division, continuation or continuation-in-part of any application for Letters Patent, or any reissue, reexamination or extension of any Letters Patent, to be obtained thereon, is lawful and desirable.

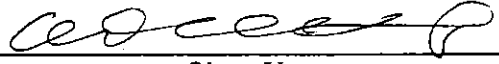
AND Assignors hereby request the Commissioner for Patents and Trademarks to issue said Letters Patent of the United States to Assignee, as Assignee of said inventions and the Letters Patent to be issued thereon, for the sole use and benefit of Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

AND Assignors hereby grant the following individuals the power to insert on this Assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark Office for recordation of this document:

DOW AGROSCIENCES LLC

All practitioners at Customer Number 25212

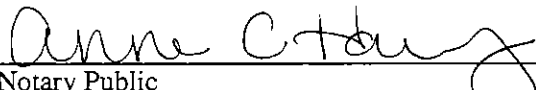
AND Assignors acknowledge an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.

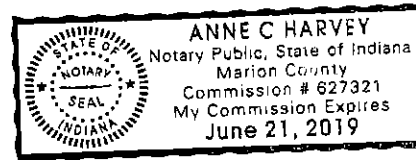

Qiang Yang

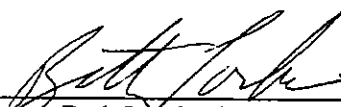
Date: 11/05/2013

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 5 day of November, 2013, before me
personally came Qiang Yang, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

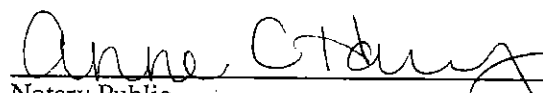
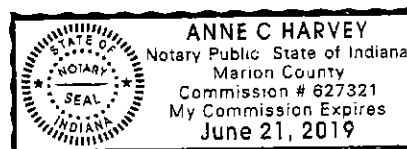

Notary Public




Beth LorschbachDate: 11/12/13

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 12 day of November, 2013, before me
personally came Beth Lorschbach, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public

Gary A. Roth
Gary Roth

Date: November 5, 2013

United States of America)
State of Michigan) ss.:
County of Midland)

On this 5 day of November, 2013, before me
personally came Gary Roth, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Kathy Sue Wertz
Notary Public

Kathy Sue Wertz
NOTARY PUBLIC, MIDLAND COUNTY, MICHIGAN
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 07, 2018

km

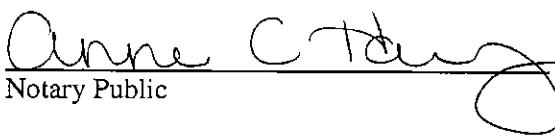


Noormohamed M. Niyaz

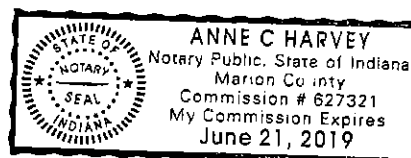
Date: Nov 1st 2013

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 1 day of November, 2013, before me
personally came Noormohamed M. Niyaz, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.



Notary Public



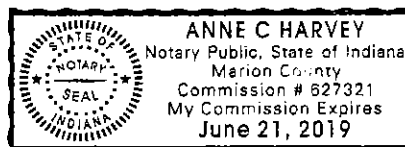
Jeffrey S. Nissen
Jeffrey S. Nissen

Date: 11/5/2013

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 5 day of November, 2013, before me
personally came Jeffrey S. Nissen, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Anne C. Harvey
Notary Public



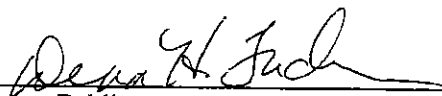


Ronald Ross, Jr.

Date: Nov 26, 2013

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 26th day of November, 2013, before me
personally came Ronald Ross, Jr., to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.



Notary Public



Gregory T. Whiteker
Gregory T. Whiteker

Date: 11/5/13

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 5 day of November, 2013, before me
personally came Gregory T. Whiteker, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Anne C Harvey
Notary Public



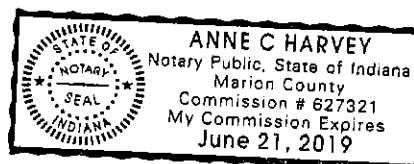
Carl DeAmicis
Carl DeAmicis

Date: Nov 5, 2013

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 5 day of November, 2013, before me
personally came Carl DeAmicis, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Anne C Harvey
Notary Public

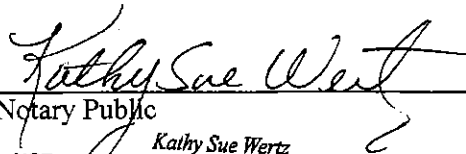


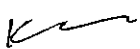

Kaitlyn Gray

Date: November 4, 2013

United States of America)
State of Michigan) ss.:
County of Midland)

On this 4 day of November, 2013, before me
personally came Kaitlyn Gray, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public
Kathy Sue Wertz
NOTARY PUBLIC, MIDLAND COUNTY, MICHIGAN
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 07, 2018



ASSIGNMENT BY INVENTORS

THIS ASSIGNMENT, made effective this 22nd day of May, 2014, by Qiang Yang; Beth Lorschach; Greg Whiteker; Gary Roth; Carl DeAmicis; Kaitlyn Gray; Noormohamed Niyaz; Jeffrey Nissen; Ronald Ross; and Yu Zhang (hereinafter referred to as Assignors), residing at 11437 Mears Drive, Zionsville, Indiana 46077; 6034 Haverford Avenue, Indianapolis, Indiana 46220; 337 Autumn Drive, Carmel, Indiana 46032; 1250 East Stewart Road, Midland, Michigan 48640; 11321 Echo Ridge Lane, Indianapolis, Indiana 46236; 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623; 1034 Saratoga Circle, Indianapolis, Indiana 46280; 4348 Oil Creek Drive, Indianapolis, Indiana 46268; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077; and 13481 Lablanca Bend, Carmel, Indiana 46074, respectively;

WHEREAS, Assignors have invented certain new and useful improvements in **PROCESSES FOR THE PREPARATION OF A PESTICIDE COMPOUND**, set forth in a Provisional application for Letters Patent of the United States, already filed on May 22, 2014 as U.S. Application No. 62/001,928; and

WHEREAS, Dow AgroSciences LLC, a Limited Liability Company organized under and pursuant to the laws of Delaware having its principal place of business at 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268 (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said inventions and said Application for Letters Patent of the United States, and in and to any Letters Patent of the United States to be obtained therefore and thereon.

NOW, for good and valuable consideration and/or the remuneration received for my/our work and/or other goods and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents does sell, assign, transfer and set over, unto Assignee, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in and to the above-mentioned inventions and application for Letters Patent, and in and to any and all direct and indirect divisions, continuations and continuations-in-part of said application, and any and all Letters Patent in the United States and all foreign countries which may be granted therefore and thereon, and reissues, reexaminations and extensions of said Letters Patent, and all rights under the

International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and enjoyed by Assignee, for its own use and benefit and the use and benefit of its successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which Letters Patent may be granted and/or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignor, had this sale and assignment not been made.

AND for the same consideration, Assignors hereby represent and warrant to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, except for any rights, titles and/or interests that have arisen to Assignee under law or that have already been transferred to Assignee, Assignors are the sole and lawful owners of the entire right, title and interest in and to the said inventions and application for Letters Patent above-mentioned, and that the same are unencumbered and that Assignors have good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner herein set forth.

AND for the same consideration, Assignors hereby covenant and agree to and with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that Assignors will sign all papers and documents, take all lawful oaths and do all acts necessary or required to be done for the procurement, maintenance, enforcement and defense of any Letters Patent and applications for Letters Patent for said inventions, without charge to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, whenever counsel of Assignee, or counsel of its successors, legal representatives and assigns, shall advise: that any proceeding in connection with said inventions, or said Provisional application for Letters Patent, or any proceeding in connection with any Letters Patent or applications for Letters Patent for said inventions in any country, including but not limited to interference proceedings, is lawful and desirable; or, that any division, continuation or continuation-in-part of any application for Letters Patent, or any reissue, reexamination or extension of any Letters Patent, to be obtained thereon, is lawful and desirable.

AND Assignors hereby request the Commissioner for Patents and Trademarks to issue said Letters Patent of the United States to Assignee, as Assignee of said inventions and the Letters Patent to be issued thereon, for the sole use and benefit of Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

AND Assignors hereby grant the following individuals the power to insert on this Assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark Office for recordation of this document:

DOW AGROSCIENCES LLC

All practitioners at Customer Number 25212

AND Assignors acknowledge an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.

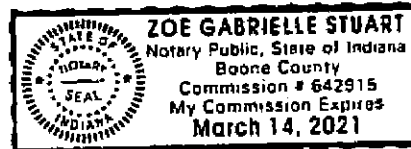
Qiang Yang
Qiang Yang

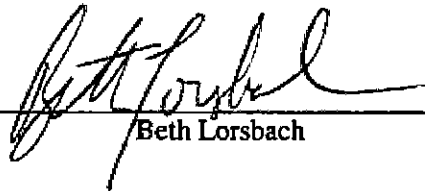
Date: August 25, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 25th day of August, 2014, before me
personally came Qiang Yang, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Zoe Gabrielle Stuart
Notary Public



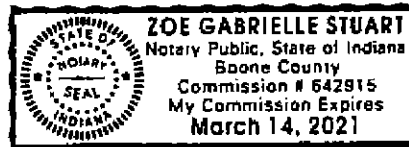

 Beth Lorschach

Date: August 25, 2014

United States of America)
 State of Indiana) ss.:
 County of Marion)

On this 25th day of August, 2014, before me
 personally came Beth Lorschach, to me known to be the individual
 described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
 of the same.


 Notary Public





Greg Whiteker

Date: October 3, 2014

United States of America

State of

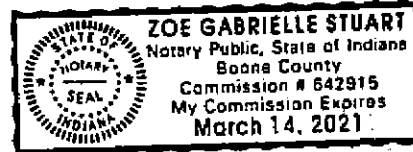
Indiana

) ss.:

County of

Marion

On this 3rd day of October, 2014, before me
personally came Greg Whiteker, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public

Gary Roth

Gary Roth

Date: August 22, 2014

United States of America)
State of MICHIGAN) ss.:
County of MIDLAND)

On this 22nd day of AUGUST, 2014, before me
personally came Gary Roth, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

PATRICIA E. BROWN
NOTARY PUBLIC, GLADWIN COUNTY, MI
ACTING IN THE COUNTY OF MIDLAND, MI
MY COMMISSION EXPIRES: FEBRUARY 4, 2020

Patricia E. Brown

Notary Public

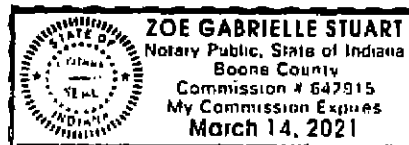
Carl DeAmicis
Carl DeAmicis

Date: August 25, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 25th day of August, 2014, before me
personally came Carl DeAmicis, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Zoe Gabrielle Stuart
Notary Public




Kaitlyn Gray

Date: 8-25-2014

United States of America)
State of MICHIGAN) ss.:
County of MIDLAND)

On this 25th day of AUGUST, 2014, before me
personally came Kaitlyn Gray, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

PATRICIA E. BROWN
NOTARY PUBLIC, GLADWIN COUNTY, MI
ACTING IN THE COUNTY OF MIDLAND, MI
MY COMMISSION EXPIRES: FEBRUARY 4, 2020


Notary Public



Noormohamed Niyaz

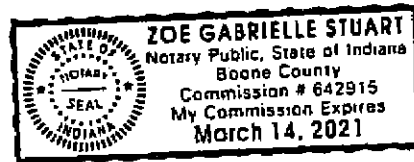
Date: August 25, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 25th day of August, 2014, before me
personally came Noormohamed Niyaz, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.



Notary Public



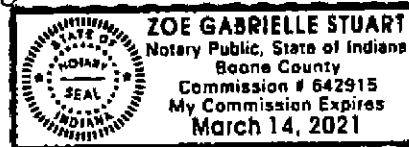
Jeffrey Nissen
Jeffrey Nissen

Date: August 25, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 25th day of August, 2014, before me
personally came Jeffrey Nissen, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Zoe Gabrielle Stuart
Notary Public



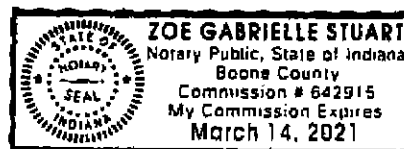

 Ronald Ross

Date: August 6th, 2014

United States of America)
 State of Indiana) ss.:
 County of Marion)

On this 6th day of August, 2014, before me
 personally came Ronald Ross, to me known to be the individual
 described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
 of the same.


 Notary Public



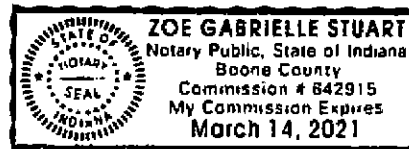
Yu Zhang
Yu Zhang

Date: August 25, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 25th day of August, 2014, before me
personally came Yu Zhang, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Zoe Gabrielle Stuart
Notary Public



ASSIGNMENT BY INVENTORS

THIS ASSIGNMENT, made effective this 27th day of August, 2014, by Qiang Yang; Beth Lorsbach; Gary Roth; Noormohamed M. Niyaz; Jeffrey Nissen; Ronald Ross, Jr.; Greg Whiteker; Carl DeAmicis; and Kaitlyn Gray (hereinafter referred to as Assignors), residing at 11437 Mears Drive, Zionsville, Indiana 46077; 6034 Haverford Avenue, Indianapolis, Indiana 46220; 1250 East Stewart Road, Midland, Michigan 48640; 1034 Saratoga Circle, Indianapolis, Indiana 46280; 4348 Oil Creek Drive, Indianapolis, Indiana 46268; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077; 337 Autumn Drive, Carmel, Indiana 46032; 11321 Echo Ridge Lane, Indianapolis, Indiana 46236; and 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623, respectively;

WHEREAS, Assignors have invented certain new and useful improvements in **PROCESSES FOR THE PREPARATION OF A PESTICIDAL COMPOUND**, set forth in a Provisional application for Letters Patent of the United States, already filed on August 27, 2014 as U.S. Application No. 62/042,559; and

WHEREAS, Dow AgroSciences LLC, a Limited Liability Company organized under and pursuant to the laws of Delaware having its principal place of business at 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268 (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said inventions and said Application for Letters Patent of the United States, and in and to any Letters Patent of the United States to be obtained therefore and thereon.

NOW, for good and valuable consideration and/or the remuneration received for my/our work and/or other goods and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents does sell, assign, transfer and set over, unto Assignee, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in and to the above-mentioned inventions and application for Letters Patent, and in and to any and all direct and indirect divisions, continuations and continuations-in-part of said application, and any and all Letters Patent in the United States and all foreign countries which may be granted therefore and thereon, and reissues, reexaminations and extensions of said Letters Patent, and all rights under the

International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and enjoyed by Assignee, for its own use and benefit and the use and benefit of its successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which Letters Patent may be granted and/or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignor, had this sale and assignment not been made.

AND for the same consideration, Assignors hereby represent and warrant to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, except for any rights, titles and/or interests that have arisen to Assignee under law or that have already been transferred to Assignee, Assignors are the sole and lawful owners of the entire right, title and interest in and to the said inventions and application for Letters Patent above-mentioned, and that the same are unencumbered and that Assignors have good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner herein set forth.

AND for the same consideration, Assignors hereby covenant and agree to and with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that Assignors will sign all papers and documents, take all lawful oaths and do all acts necessary or required to be done for the procurement, maintenance, enforcement and defense of any Letters Patent and applications for Letters Patent for said inventions, without charge to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, whenever counsel of Assignee, or counsel of its successors, legal representatives and assigns, shall advise: that any proceeding in connection with said inventions, or said Provisional application for Letters Patent, or any proceeding in connection with any Letters Patent or applications for Letters Patent for said inventions in any country, including but not limited to interference proceedings, is lawful and desirable; or, that any division, continuation or continuation-in-part of any application for Letters Patent, or any reissue, reexamination or extension of any Letters Patent, to be obtained thereon, is lawful and desirable.

AND Assignors hereby request the Commissioner for Patents and Trademarks to issue said Letters Patent of the United States to Assignee, as Assignee of said inventions and the Letters Patent to be issued thereon, for the sole use and benefit of Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

AND Assignors hereby grant the following individuals the power to insert on this Assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark Office for recordation of this document:

DOW AGROSCIENCES LLC

All practitioners at Customer Number 25212

AND Assignors acknowledge an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.



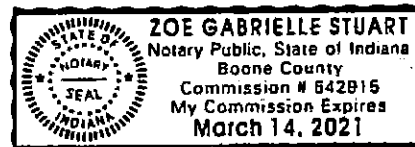
Qiang Yang

Date: October 2, 2014

United States of America

State of Indiana) ss.:County of Marion)

On this 2nd day of October, 2014, before me
personally came Qiang Yang, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public

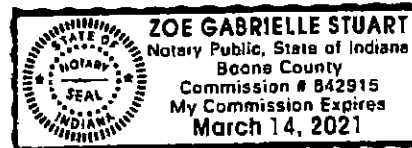
Beth Lorschbach
Beth Lorschbach

Date: October 2, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 2nd day of October, 2014, before me
personally came Beth Lorschbach, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Zoe Gabrielle Stuart
Notary Public



Gary A. Roth
Gary Roth

Date: October 9, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 9th day of October, 2014, before me
personally came Gary Roth, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Zoe Gabrielle Stuart
Notary Public



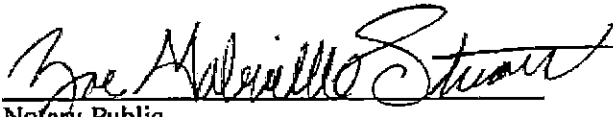


Noormohamed M. Niyaz

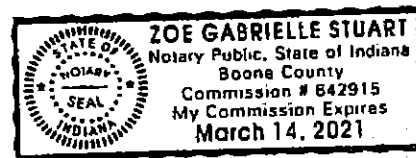
Date: October 2, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 2nd day of October, 2014, before me
personally came Noormohamed M. Niyaz, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.



Notary Public



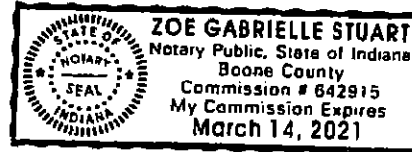
Jeffrey Nissen
Jeffrey Nissen

Date: October 3, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Marion)

On this 3rd day of October, 2014, before me
personally came Jeffrey Nissen, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Zoe Gabrielle Stuart
Notary Public



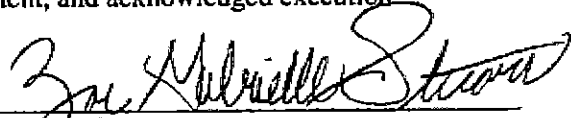
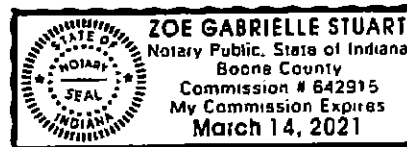


Ronald Ross, Jr.

Date: October 2, 2014

United States of America)
 State of Indiana) ss.:
 County of Marion)

On this 2nd day of October, 2014, before me
 personally came Ronald Ross, Jr., to me known to be the individual
 described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
 of the same.


 Notary Public


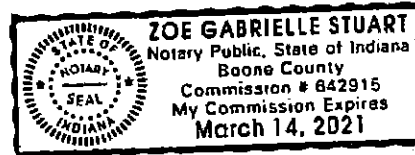


Greg Whiteker

Date: October 3, 2014

United States of America)
State of Indiana) ss.:
County of Madison)

On this 3rd day of October, 2014, before me
personally came Greg Whiteker, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public

Carl DeAmicis

Carl DeAmicis

Date: October 2, 2014

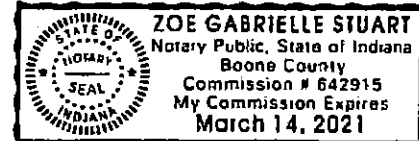
United States of America)

State of Indiana) ss.:

County of Marion)

On this 2nd day of October, 2014, before me
personally came Carl DeAmicis, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Zoe Gabrielle Stuart
Notary Public




Kaitlyn Gray

Date: OCTOBER 6, 2014

United States of America)
State of Michigan) ss.:
County of Midland)

On this 6TH day of OCTOBER, 2014, before me
personally came Kaitlyn Gray, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

PATRICIA E. BROWN
NOTARY PUBLIC, GLADWIN COUNTY, MI
ACTING IN THE COUNTY OF MIDLAND, MI
MY COMMISSION EXPIRES: FEBRUARY 4, 2020


Notary Public

CESIÓN DE INVENTORES

LA PRESENTE CESIÓN, efectiva desde este día 17 de octubre de 2013 por Qiang Yang; Beth Lorschach; Gary Roth; Noormohamed M. Niyaz; Jeffrey S. Nissen; Ronald Ross, Jr.; Gregory T. Whiteker; Carl DeAmicis; y Kaitlyn Gray (conocidos en adelante como los Cedentes), con domicilio en 6034 Haverford Avenue, Indianápolis, Indiana 46220; 1250 East Stewart Road, Midland, Michigan 48640; 1034 Saratoga Circle, Indianápolis, Indiana 46280; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077; 337 Autumn Drive, Carmel, Indiana 46032; 11321 Echo Ridge Lane, Indianápolis, Indiana 46236; y 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623, respectivamente;

CONSIDERANDO QUE, los Cedentes han inventado una serie de mejoras nuevas y útiles en PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO PESTICIDA, establecidas en una solicitud de patente para los Títulos Patente de los Estados Unidos, ya presentadas el 17 de octubre de 2013 como la solicitud de EE.UU. No. 61/892,132; y

CONSIDERANDO QUE, Dow AgroScience LLC, una sociedad de responsabilidad limitada constituida bajo y conforme a las leyes de Delaware, cuya sede principal se encuentra ubicada en 9330 Zionsville Road, Indianápolis, Indiana 46268 (conocido en adelante como el Cesionario), está interesada en adquirir todos los derechos, títulos, e intereses en y sobre dichas invenciones y dicha Solicitud de Títulos Patente de los Estados Unidos, y en relación a y sobre los Títulos Patente de los Estados Unidos que se obtengan a partir de y en relación a las mismas.

EN VIRTUD DE LO ANTERIOR, por contraprestación válida y onerosa y/o remuneración recibida por mi/nuestro trabajo y/o por otras contraprestaciones válidas y suficientes, cuyo recibo se reconoce por la presente, los Cedentes han vendido, cedido, transferido y pasado, y por la presente venden, ceden, transfieren y pasan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en relación a todas y cada una de las invenciones anteriormente mencionadas y la solicitud de Títulos Patente, y en relación a todas y cada una de las divisiones, continuaciones y continuaciones parciales directas e indirectas de dicha solicitud, y todos y cada uno de los Títulos Patente en los Estados Unidos y todos los países extranjeros que se obtengan a partir de y en relación a las mismas, y las reemisiones, reexaminación y extensiones de dichos Títulos Patente, así como todos los derechos de acuerdo a La Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, con los cuales también contará y gozará el Cesionario, para su propio uso y disfrute y para el uso y disfrute de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, durante todo el término o términos de los Títulos Patente otorgados y/o extendidos, de la misma manera y por el mismo tiempo que tendrían y disfrutarían los Cedentes si no hubiese ocurrido la presente venta y cesión.

Y por la misma consideración, por medio de la presente los Cedentes declaran y garantizan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios que, en el momento de

ejecución y entrega del presente documento, a excepción de los derechos, títulos y/o intereses surgidos para el Cesionario conforme a la ley o que ya han sido transferidos al Cesionario, los Cedentes son los únicos y legítimos propietarios de la totalidad de los derechos, títulos e intereses relacionados a dichas invenciones y solicitud de Títulos Patente mencionados anteriormente, y que los mismos se encuentran libres de gravámenes y que los Cedentes están en todo su derecho y están autorizados a vender y traspasar los mismos de la manera establecida en este instrumento.

Y por la misma consideración, por medio de la presente los Cedentes aceptan y se comprometen con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a firmar todos los papeles y documentos, a prestar todos los juramentos correspondientes y hacer todo lo necesario o exigido para obtener, mantener, hacer cumplir y defender cualesquiera de los Títulos Patente y solicitudes de Títulos Patente para dichas invenciones, sin ningún cargo al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, toda vez que el apoderado del Cesionario, o el apoderado de sus sucesores, representantes legales y cesionarios indiquen: que algún procedimiento relacionado a dichas invenciones, o dicha solicitud de Patente para Títulos Patente, o cualquier procedimiento relacionado a cualquier Título Patente o solicitudes de Títulos Patente para dichas invenciones en cualquier país, incluyendo, mas no limitado a, procedimientos de interferencia, es legítimo y deseable; o que cualquier división, continuación o continuación parcial de cualquier solicitud de Título Patente, o cualquier reemisión, reexaminación o extensión de cualquier Título Patente que se obtenga como resultado de las mismas es legítimo y deseable.

Y por medio de la presente los Cedentes solicitan al Comisionado de Marcas y Patentes expedir dichos Títulos Patente de los Estados Unidos al Cesionario, como Cesionario de dichas invenciones y de los Títulos Patente que se obtengan como resultado de las mismas, para el uso y beneficio exclusivo del Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios.

Y por medio de la presente los Cedentes autorizan a los siguientes individuos a adjuntar al presente documento de Cesión, cualquier tipo de identificación adicional que sea necesario o deseable para cumplir con las normas de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos para el registro de este documento:

DOW AGROSCIENCES LLC

Todos los profesionales con el Número de Cliente 25212

Y los Cedentes reconocen una obligación de cesión de esta invención al Cesionario en el momento en que se realizó la invención.

(firma ilegible)

Qiang Yang

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Notario Público

Beth Lorschbach

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Notario Público

Sello: **ANNE C. HARVEY**
Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Marion
Nombramiento # 627321
Mi nombramiento vence el 21 de junio de 2019

(firma ilegible)

Gary Roth

Fecha: 5 de noviembre de 2013

Estados Unidos de América)
Estado de Michigan) ss.:
Condado de Midland)

Este día 5 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Gary Roth, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **KATHY SUE WERTZ**
Notario Público, Condado de Midland,
Michigan
Mi nombramiento vence el 7 de abril de 2018

(firma ilegible)

Noormohamed M. Niyaz

Fecha: 1 de noviembre de 2013

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 1 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Noormohamed M. Niyaz, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello:

ANNE C. HARVEY

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Marion

Nombramiento # 627321

Mi nombramiento vence el 21 de junio de 2019

(firma ilegible)

Jeffrey S. Nissen

Fecha: 5 de noviembre de 2013

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 5 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Jeffrey S. Nissen, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello:

ANNE C. HARVEY

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Marion

Nombramiento # 627321

Mi nombramiento vence el 21 de junio de 2019

(firma ilegible)

Ronald Ross Jr.

Fecha: 26 de noviembre de 2013

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 26 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Ronald Ross Jr., a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello:

DENA H. TUCHMAN

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Marion

Nombramiento # 642915

Mi nombramiento vence el 02 de noviembre de 2020

(firma ilegible)

Gregory T. Whiteker

Fecha: 5 de noviembre de 2013

Estados Unidos de América	)	
Estado de	<u>Indiana</u>	) ss.:
Condado de	<u>Marion</u>	)

Este día 5 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Gregory T. Whiteker, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello:

ANNE C. HARVEY

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Marion

Nombramiento # 627321

Mi nombramiento vence el 21 de junio de 2019

(firma ilegible)

Carl DeAmicis

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

(firma ilegible)

Notario Público

(firma ilegible)

Kaitlyn Gray

Estados Unidos de América	)	
Estado de	<u>Michigan</u>	) ss.:
Condado de	Midland	)

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **KATHY SUE WERTZ**
Notario Público, Condado de Midland,
Michigan
Mi nombramiento vence el 7 de abril de 2018

CESIÓN DE INVENTORES

LA PRESENTE CESIÓN, efectiva desde este día 22 de mayo de 2014 por Qiang Yang; Beth Lorsbach; Greg Whiteker; Gary Roth; Carl DeAmicis; Kaitlyn Gray; Noormohamed Niyaz; Jeffrey Nissen; Ronald Ross; y Yu Zhang (conocidos en adelante como los Cedentes), con domicilio en 11437 Mears Drive, Zionsville, Indiana 46077; 6034 Haverford Avenue, Indianápolis, Indiana 46220; 337 Autumn Drive, Carmel, Indiana 46032; 1250 East Stewart Road, Midland, Michigan 48640; 11321 Echo Ridge Lane, Indianápolis, Indiana 46236; 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623; 1034 Saratoga Circle, Indianapolis, Indiana 46280; 4348 Oil Creek Drive, Indianápolis, Indiana 46268; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077; y 13481 Lablanca Bend, Carmel, Indiana 46074, respectivamente;

CONSIDERANDO QUE, los Cedentes han inventado una serie de mejoras nuevas y útiles en PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO PESTICIDA, establecidas en una solicitud provisional para los Títulos Patente de los Estados Unidos, ya presentadas el 22 de mayo de 2014 como la solicitud de EE.UU. No. 62/001,928; y

CONSIDERANDO QUE, Dow AgroScience LLC, una sociedad de responsabilidad limitada constituida bajo y conforme a las leyes de Delaware, cuya sede principal se encuentra ubicada en 9330 Zionsville Road, Indianápolis, Indiana 46268 (conocido en adelante como el Cesionario), está interesada en adquirir todos los derechos, títulos, e intereses en y sobre dichas invenciones y dicha Solicitud de Títulos Patente de los Estados Unidos, y en relación a y sobre los Títulos Patente de los Estados Unidos que se obtengan a partir de y en relación a las mismas.

EN VIRTUD DE LO ANTERIOR, por contraprestación válida y onerosa y/o remuneración recibida por mi/nuestro trabajo y/o por otras contraprestaciones válidas y suficientes, cuyo recibo se reconoce por la presente, los Cedentes han vendido, cedido, transferido y pasado, y por la presente venden, ceden, transfieren y pasan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en relación a todas y cada una de las invenciones anteriormente mencionadas y la solicitud de Títulos Patente, y en relación a todas y cada una de las divisiones, continuaciones y continuaciones parciales directas e indirectas de dicha solicitud, y todos y cada uno de los Títulos Patente en los Estados Unidos y todos los países extranjeros que se obtengan a partir de y en relación a las mismas, y las reemisiones, reexaminación y extensiones de dichos Títulos Patente, así como todos los derechos de acuerdo a La Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, con los cuales también contará y gozará el Cesionario, para su propio uso y disfrute y para el uso y disfrute de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, durante todo el término o términos de los Títulos Patente otorgados y/o extendidos, de la misma manera y por el mismo tiempo que tendrían y disfrutarían los Cedentes si no hubiese ocurrido la presente venta y cesión.

Y por la misma consideración, por medio de la presente los Cedentes declaran y garantizan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios que, en el momento de ejecución y entrega del presente documento, a excepción de los derechos, títulos y/o intereses surgidos para el Cesionario conforme a la ley o que ya han sido transferidos al Cesionario, los Cedentes son los únicos y legítimos propietarios de la totalidad de los derechos, títulos e intereses relacionados a dichas invenciones y solicitud de Títulos Patente mencionados anteriormente, y que los mismos se encuentran libres de gravámenes y que los Cedentes están en todo su derecho y están autorizados a vender y traspasar los mismos de la manera establecida en este instrumento.

Y por la misma consideración, por medio de la presente los Cedentes aceptan y se comprometen con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a firmar todos los papeles y documentos, a prestar todos los juramentos correspondientes y hacer todo lo necesario o exigido para obtener, mantener, hacer cumplir y defender cualesquiera de los Títulos Patente y solicitudes de Títulos Patente para dichas invenciones, sin ningún cargo al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, toda vez que el apoderado del Cesionario, o el apoderado de sus sucesores, representantes legales y cesionarios indiquen: que algún procedimiento relacionado a dichas invenciones, o dicha solicitud de Patente para Títulos Patente, o cualquier procedimiento relacionado a cualquier Título Patente o solicitudes de Títulos Patente para dichas invenciones en cualquier país, incluyendo, mas no limitado a, procedimientos de interferencia, es legítimo y deseable; o que cualquier división, continuación o continuación parcial de cualquier solicitud de Título Patente, o cualquier reemisión, reexaminación o extensión de cualquier Título Patente que se obtenga como resultado de las mismas es legítimo y deseable.

Y por medio de la presente los Cedentes solicitan al Comisionado de Marcas y Patentes expedir dichos Títulos Patente de los Estados Unidos al Cesionario, como Cesionario de dichas invenciones y de los Títulos Patente que se obtengan como resultado de las mismas, para el uso y beneficio exclusivo del Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios.

Y por medio de la presente los Cedentes autorizan a los siguientes individuos a adjuntar al presente documento de Cesión, cualquier tipo de identificación adicional que sea necesario o deseable para cumplir con las normas de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos para el registro de este documento:

DOW AGROSCIENCES LLC

Todos los profesionales con el Número de Cliente 25212

Y los Cedentes reconocen una obligación de cesión de esta invención al Cesionario en el momento en que se realizó la invención.

(firma ilegible)

Qiang Yang

Fecha: 25 de agosto de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 25 de agosto de 2014, compareció personalmente ante mí Qiang Yang, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Beth Lorsbach

Fecha: 25 de agosto de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 25 de agosto de 2014, compareció personalmente ante mí Beth Lorsbach, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Greg Whiteker

Fecha: 3 de octubre de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 3 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Greg Whiteker, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Gary Roth

Fecha: 22 de agosto de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Michigan) ss.:
Condado de Midland)

Este día 22 de agosto de 2014, compareció personalmente ante mí Gary Roth, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **PATRICIA E. BROWN**
Notario Público, Condado de Gladwn,
Ejerciendo en el condado de Midland
Mi nombramiento vence el 4 de febrero de 2020

(firma ilegible)

Carl DeAmicis

Fecha: 25 de agosto de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 25 de agosto de 2014, compareció personalmente ante mí Carl DeAmicis, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Kaitlyn Gray

Fecha: 25 de agosto de 2014

Estados Unidos de América

)

Estado de Michigan) ss.:
Condado de Midland)

Este día 25 de agosto de 2014, compareció personalmente ante mí Kaitlyn Gray, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)
Notario Público

Sello: **PATRICIA E. BROWN**
Notario Público, Condado de Gladwn,
Ejerciendo en el condado de Midland
Mi nombramiento vence el 4 de febrero de 2020

(firma ilegible)
Noormohamed Niyaz

Fecha: 25 de agosto de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 25 de agosto de 2014, compareció personalmente ante mí Noormohamed Niyaz, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)
Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Jeffrey Nissen

Fecha: 25 de agosto de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 25 de agosto de 2014, compareció personalmente ante mí Jeffrey Nissen, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Ronald Ross

Fecha: 6 de agosto de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 6 de agosto de 2014, compareció personalmente ante mí Ronald Ross, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**

Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

CESIÓN DE INVENTORES

LA PRESENTE CESIÓN, efectiva desde este día 27 de agosto de 2014 por Qiang Yang; Beth Lorsbach; Gary Roth; Noormohamed M. Niyaz; Jeffrey Nissen; Ronald Ross, Jr.; Greg Whiteker; Carl DeAmicis; y Kaitlyn Gray (conocidos en adelante como los Cedentes), con domicilio en 11437 Mears Drive, Zionsville, Indiana 46077; 6034 Haverford Avenue, Indianápolis, Indiana 46220; 1250 East Stewart Road, Midland, Michigan 48640; 1034 Saratoga Circle, Indianápolis, Indiana 46280; 4348 Oil Creek Drive, Indianapolis, Indiana 46268; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077; 337 Autumn Drive, Carmel, Indiana 46032; 11321 Echo Ridge Lane, Indianápolis, Indiana 46236; y 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623, respectivamente;

CONSIDERANDO QUE, los Cedentes han inventado una serie de mejoras nuevas y útiles en PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO PESTICIDA, establecidas en una solicitud provisional para los Títulos Patente de los Estados Unidos, ya presentadas el 27 de agosto de 2014 como la solicitud de EE.UU. No. 62/042,559; y

CONSIDERANDO QUE, Dow AgroScience LLC, una sociedad de responsabilidad limitada constituida bajo y conforme a las leyes de Delaware, cuya sede principal se encuentra ubicada en 9330 Zionsville Road, Indianápolis, Indiana 46268 (conocido en adelante como el Cesionario), está interesada en adquirir todos los derechos, títulos, e intereses en y sobre dichas invenciones y dicha Solicitud de Títulos Patente de los Estados Unidos, y en relación a y sobre los Títulos Patente de los Estados Unidos que se obtengan a partir de y en relación a las mismas.

EN VIRTUD DE LO ANTERIOR, por contraprestación válida y onerosa y/o remuneración recibida por mi/nuestro trabajo y/o por otras contraprestaciones válidas y suficientes, cuyo recibo se reconoce por la presente, los Cedentes han vendido, cedido, transferido y pasado, y por la presente venden, ceden, transfieren y pasan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en relación a todas y cada una de las invenciones anteriormente mencionadas y la solicitud de Títulos Patente, y en relación a todas y cada una de las divisiones, continuaciones y continuaciones parciales directas e indirectas de dicha solicitud, y todos y cada uno de los Títulos Patente en los Estados Unidos y todos los países extranjeros que se obtengan a partir de y en relación a las mismas, y las reemisiones, reexaminación y extensiones de dichos Títulos Patente, así como todos los derechos de acuerdo a La Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, con los cuales también contará y gozará el Cesionario, para su propio uso y disfrute y para el uso y disfrute de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, durante todo el término o términos de los Títulos Patente otorgados y/o extendidos, de la misma manera y por el mismo tiempo que tendrían y disfrutarían los Cedentes si no hubiese ocurrido la presente venta y cesión.

Y por la misma consideración, por medio de la presente los Cedentes declaran y garantizan

al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios que, en el momento de ejecución y entrega del presente documento, a excepción de los derechos, títulos y/o intereses surgidos para el Cesionario conforme a la ley o que ya han sido transferidos al Cesionario, los Cedentes son los únicos y legítimos propietarios de la totalidad de los derechos, títulos e intereses relacionados a dichas invenciones y solicitud de Títulos Patente mencionados anteriormente, y que los mismos se encuentran libres de gravámenes y que los Cedentes están en todo su derecho y están autorizados a vender y traspasar los mismos de la manera establecida en este instrumento.

Y por la misma consideración, por medio de la presente los Cedentes aceptan y se comprometen con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a firmar todos los papeles y documentos, a prestar todos los juramentos correspondientes y hacer todo lo necesario o exigido para obtener, mantener, hacer cumplir y defender cualesquiera de los Títulos Patente y solicitudes de Títulos Patente para dichas invenciones, sin ningún cargo al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, toda vez que el apoderado del Cesionario, o el apoderado de sus sucesores, representantes legales y cesionarios indiquen: que algún procedimiento relacionado a dichas invenciones, o dicha solicitud de Patente para Títulos Patente, o cualquier procedimiento relacionado a cualquier Título Patente o solicitudes de Títulos Patente para dichas invenciones en cualquier país, incluyendo, mas no limitado a, procedimientos de interferencia, es legítimo y deseable; o que cualquier división, continuación o continuación parcial de cualquier solicitud de Título Patente, o cualquier reemisión, reexaminación o extensión de cualquier Título Patente que se obtenga como resultado de las mismas es legítimo y deseable.

Y por medio de la presente los Cedentes solicitan al Comisionado de Marcas y Patentes expedir dichos Títulos Patente de los Estados Unidos al Cesionario, como Cesionario de dichas invenciones y de los Títulos Patente que se obtengan como resultado de las mismas, para el uso y beneficio exclusivo del Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios.

Y por medio de la presente los Cedentes autorizan a los siguientes individuos a adjuntar al presente documento de Cesión, cualquier tipo de identificación adicional que sea necesario o deseable para cumplir con las normas de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos para el registro de este documento:

DOW AGROSCIENCES LLC

Todos los profesionales con el Número de Cliente 25212

Y los Cedentes reconocen una obligación de cesión de esta invención al Cesionario en el momento en que se realizó la invención.

(firma ilegible)

Qiang Yang

Fecha: 2 de octubre de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 2 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Qiang Yang, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Beth Lorschbach

Fecha: 2 de octubre de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 2 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Beth Lorsbach, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**

Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

Este día 2 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Noormohamed M. Niyaz, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció

haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello:

ZOE GABRIELLE STUART

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Boone

Nombramiento # 642915

Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Jeffrey Nissen

Fecha: 3 de octubre de 2014

Estados Unidos de América

)

Estado de

Indiana

)

ss.:

Condado de

Marion

)

Este día 3 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Jeffrey Nissen, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello:

ZOE GABRIELLE STUART

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Boone

Nombramiento # 642915

Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Ronald Ross Jr.

Fecha: 2 de octubre de 2014

Estados Unidos de América

)

Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 2 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Ronald Ross Jr., a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Greg Whiteker

Fecha: 3 de octubre de 2014

Estados Unidos de América)
Estado de Indiana) ss.:
Condado de Marion)

Este día 3 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Greg Whiteker, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(firma ilegible)

Notario Público

Sello: **ZOE GABRIELLE STUART**
Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Boone
Nombramiento # 642915
Mi nombramiento vence el 14 de marzo de 2021

(firma ilegible)

Notario Público, Condado de Gladwn,
Ejerciendo en el condado de Midland
Mi nombramiento vence el 4 de febrero de 2020

HRN\HRN\ID-443455\WPC10975

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

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
Dow AgroSciences LLC

of/domicillado (s) en 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, United
States of America,

por el presente ratificamos la

presentada por

como agente oficioso ante

en

el

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñías, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the

filed without a Power of Attorney by

before

in

on

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of

A la vuelta →

Over →

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

February 6, 1978

In/en Indianapolis, Indiana 46268

United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary
& General Patent Counsel



Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para **PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE
COMPUESTOS PLAGUICIDAS**
PCT/US2014/061027
Solicitante : **DOW AGROSCIENCES LLC**

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía 35.456.344 de Usaquén y Tarjeta Profesional de Abogado 23.555 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderada de la sociedad **DOW AGROSCIENCES LLC**, mediante el presente escrito sustituyo el poder a ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado con cédula de ciudadanía 79.780.910 de Bogotá, y Tarjeta Profesional 114.908 del Consejo Superior de la Judicatura, para que en nombre de la sociedad **DOW AGROSCIENCES LLC**, presente la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

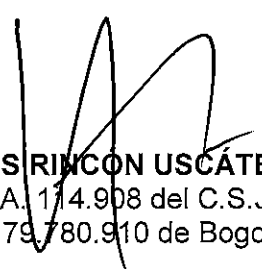
ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, queda facultado para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Sírvase reconocerle personería en los términos y para los fines del presente mandato judicial.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. 23.555 del C.S.J.
C.C. 35.456.344 de Usaquén

Acepto:


ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
T.P.A. 114.908 del C.S.J.
C.C. 79.780.910 de Bogotá

\\MMS\SDC\COLO-10975-841-325-5

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Resumen de la descripción

La presente solicitud provee procesos para la preparación de compuestos plaguicidas y compuestos útiles tanto como plaguicidas así como también para la preparación
5 de compuestos plaguicidas.