

# DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

## SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

### 1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS PLAGUICIDAS

### 2 Datos del Solicitante

|                |                      |                               |                       |
|----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| <b>Nombre:</b> | DOW AGROSCIENCES LLC | <b>Dirección Electrónica:</b> | clientes@cavelier.com |
|----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|

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

#### Identificación:

|                                                           |                                                   |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> CEDULA DE<br>CIUDADANIA          | <input type="checkbox"/> CEDULA DE<br>EXTRANJERIA |
| <input checked="" type="checkbox"/> EMPRESA<br>EXTRANJERA | <input type="checkbox"/> NIT                      |
| <input type="checkbox"/> PASAPORTE                        |                                                   |

**Número:** 1020340-

### 3 Solicitantes

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

### 4 Datos del Inventor

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                               |                                        |                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Qiang YANG                                                                    | <b>Dirección Electrónica:</b>          | clientes@cavelier.com                            |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 11437 Mears Drive,<br>Zionsville, Indiana<br>46077, Estados Unidos de América | <b>Domicilio/País de constitución:</b> | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - INDIANA - ZIONSVILLE |
| <b>Identificación:</b><br><br><div><input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA<br/><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA<br/><input type="checkbox"/> PASAPORTE</div> <div><input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br/><input type="checkbox"/> NIT<br/><input checked="" type="checkbox"/> No Aplica</div> |                                                                               |                                        |                                                  |
| <b>Número:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                               | -                                      |                                                  |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Inventor(es)                                                                  |                                        |                                                  |
| <b>Apellidos - Nombres</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | <b>Domicilio</b>                       |                                                  |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | YANG Qiang                                                                    | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | LORSBACH Beth                                                                 | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WHITEKER Greg                                                                 | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ROTH Gary                                                                     | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | DEAMICIS Carl                                                                 | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | KNUEPPEL Daniel I.                                                            | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 7.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | BUYSSE Ann M.                                                                 | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | GRAY Kaitlyn                                                                  | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 9.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | LI Xiaoyong                                                                   | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 10.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MUHUHI Joseck M.                                                              | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 11.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ROSS Ronald JR.                                                               | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 12.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | PODHOREZ David E.                                                             | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA              |                                                  |
| 13.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 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 | INDIANA             | CARMEL       | 337 Autumn Drive, Carmel, Indiana 46032, Estados Unidos de América                 |
| 4. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | MICHIGAN            | MIDLAND      | 1250 East Stewart Road, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América         |
| 5. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | INDIANA             | INDIANAPOLIS | 11321 Echo Ridge Lane, Indianapolis, Indiana 46236, Estados Unidos de América      |
| 6. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | INDIANA             | ZIONSVILLE   | 8836 Weathers Stone Crossing, Zionsville, Indiana 46077, Estados Unidos de America |
| 7. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | INDIANA             | CARMEL       | 743 Alwyne Road Carmel, Indiana 46032, Estados Unidos de América                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                           |                              |                                 |                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 8.                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                 | MICHIGAN                     | FREELAND                        | 8110 N River Road, Freeland, Michigan 48623, Estados Unidos de América        |
| 9.                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                 | MICHIGAN                     | MIDLAND                         | 606 Scenic Drive, Midland, Michigan 48642, Estados Unidos de América          |
| 10.                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                 | MICHIGAN                     | MIDLAND                         | 2140 N. Old Pine Trail, Midland, Michigan 48642, Estados Unidos de América    |
| 11.                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                 | INDIANA                      | ZIONSVILLE                      | 445 W. Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077, Estados Unidos de América |
| 12.                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                 | MICHIGAN                     | MIDLAND                         | 5604 Berry Court, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América          |
| 13.                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 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:                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                           |                              |                                 |                                                                               |
| <div><div><input checked="" type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA</div><div><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA</div><div><input type="checkbox"/> PASAPORTE</div></div> <div><div><input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA</div><div><input type="checkbox"/> NIT</div></div> |                                           |                              |                                 |                                                                               |
| Número:                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                           | 79780910-                    |                                 |                                                                               |
| Presentación de Poder                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                           |                              |                                 |                                                                               |
| Año de Radicación                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                              |                                 |                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                    |                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Número de Radicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                    |                                                                    |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Datos Solicitud: PCT / WO  |                    |                                                                    |
| Número Solicitud:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | PCT/US2014/061010          | Fecha Solicitud:   | 17/10/2014                                                         |
| Número Publicación:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2015/058021 A1          | Fecha Publicación: | 23/04/2015                                                         |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Declaraciones de prioridad |                    | <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | (33) País de origen        | Código del país    | (31) No. Solicitud                                                 |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA  | US                 | 61/892,129                                                         |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA  | US                 | 62/042,554                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                    | (32) Fecha                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                    | 17/10/2013                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                    | 27/08/2014                                                         |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Reivindicaciones           |                    |                                                                    |
| Número reivindicaciones:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            | 31                 | Pago Reivindicaciones:                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                    | No                                                                 |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Reducción de tasas.        |                    |                                                                    |
| Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.<br><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO<br><b>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.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                    |                                                                    |
| <input type="checkbox"/> Micro, pequeñas y medianas empresas<br><input type="checkbox"/> Universidades públicas o privadas<br><input type="checkbox"/> Entidades sin ánimo de lucro<br><b>Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                    |                                                                    |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Documentos Anexos          |                    |                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones<br><input checked="" type="checkbox"/> Descripción<br><input type="checkbox"/> Dibujos y/o Figuras<br><input checked="" type="checkbox"/> Resumen<br><input type="checkbox"/> Certificado Depósito Material Biológico<br><input type="checkbox"/> Uso de Conocimiento tradicional<br><input type="checkbox"/> Listado de secuencias<br><input type="checkbox"/> Artes finales 12 x 12 cm<br><input checked="" type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input type="checkbox"/> Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad<br><input type="checkbox"/> Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad<br><input checked="" type="checkbox"/> Otros Anexos |                            |                    |                                                                    |

## PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS PLAGUICIDAS

### REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de las  
5 siguientes solicitudes de patente provisionales U. S.:  
N.º de serie 62/042.554 presentada el 27 de agosto de  
2014; y N.º de serie 61/892.129 presentada el 17 de  
octubre de 2013, cuyas descripciones se incorporan  
expresamente en la presente por referencia en esta  
10 solicitud.

### CAMPO TÉCNICO

Esta solicitud se refiere a procesos químicos de  
síntesis eficaces y económicos para la preparación de  
15 tioéteres plaguicidas y sulfóxidos plaguicidas. Por otra  
parte, la presente solicitud se refiere a determinados  
compuestos novedosos necesarios para su síntesis. Sería  
ventajoso producir tioéter plaguicida y sulfóxidos  
plaguicidas de modo eficaz y con alto rendimiento a  
20 partir de materiales de partida asequibles en comercios.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las siguientes definiciones se aplican a los  
términos usados a lo largo de esta memoria descriptiva, a  
25 menos que se limite de otro modo en instancias

específicas.

Tal como se usa en la presente, el término "alquilo" denota cadenas hidrocarbonadas ramificadas o no ramificadas.

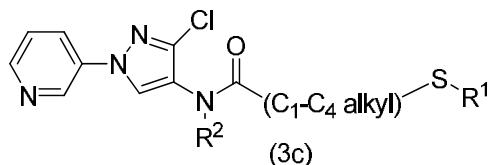
5 Tal como se usa en la presente, el término "alquinilo" denota cadenas hidrocarbonadas ramificadas o no ramificadas que tienen al menos un C=C.

A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" cuando se emplea aquí solo es un grupo  
10 hidrocarbonado cíclico saturado, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

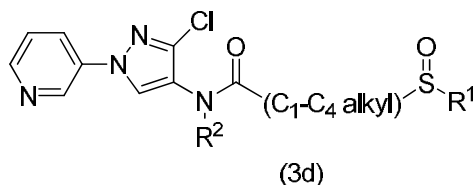
El término "tio" como se usa en la presente como parte de otro grupo se refiere a un átomo de azufre que sirve como ligador entre dos grupos.

15 Los términos "halógeno" o "halo" como se usan en la presente solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

Los tioéteres plaguicidas de la fórmula 3c



20 y los sulfóxidos plaguicidas de la fórmula 3d



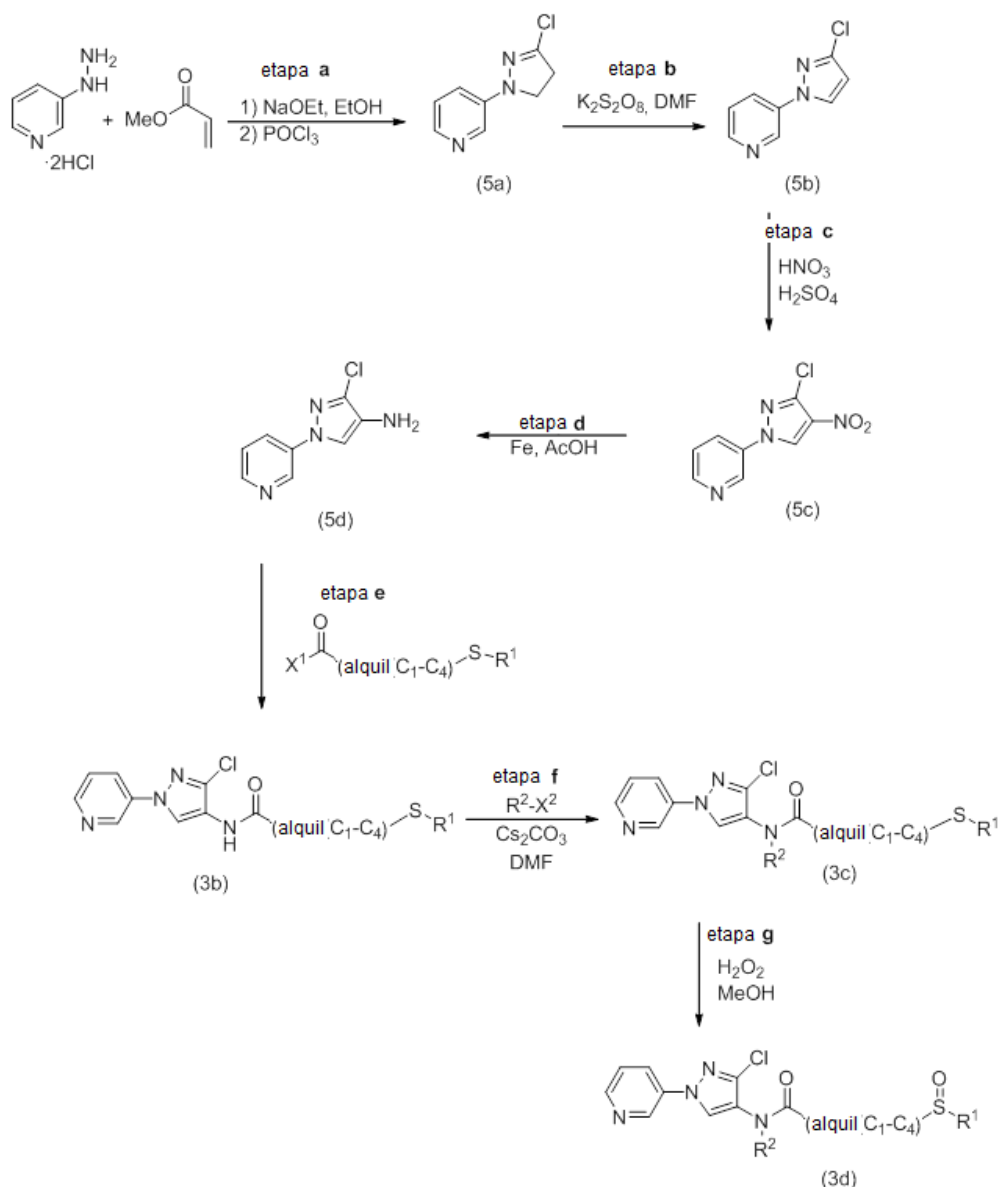
en donde,

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4-halocicloalquilo C3-C6 y

$R^2$  está seleccionado del grupo que consiste en  
5 alquilo C1-C4 y alquinilo C2-C4

se pueden preparar por medio de los métodos ilustrados en los Esquemas 1 a 9.

Esquema 1



En la etapa **a** del Esquema 1, el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina se hace reaccionar con acrilato de metilo en presencia de una base tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio para obtener 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona seguido por cloración de 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona con cloruro de fosforilo (POCl<sub>3</sub>) en un proceso de dos etapas para obtener cloruro de

dihidropirazol (5a). La primera etapa se puede llevar a cabo en un solvente prótico polar tales como metanol (MeOH) o etanol (EtOH), a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. La segunda etapa se puede llevar a cabo pura en cloruro de fosforilo a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. Cuando el producto crudo de la primera etapa se neutralizó, la segunda etapa también se puede llevar a cabo en un solvente como acetonitrilo (MeCN) a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C.

En la etapa **b** del Esquema 1, la 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5a) se hace reaccionar con un oxidante para obtener 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b). La oxidación se puede llevar a cabo con persulfato de potasio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a aproximadamente 80 °C para obtener el producto (5b). La oxidación se puede llevar a cabo con aproximadamente 0,3 equivalentes a aproximadamente 0,5 equivalentes de una sal de cobre (I), tales como sulfato de cobre (I) (Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) o un haluro de cobre (I), tales como cloruro de cobre (I) (CuCl), en presencia de una fuente de oxígeno, tales como aire, en un solvente aprótico polar tales como *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona (NMP) o 1,4-dioxano a temperaturas de

aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C. Este procedimiento da como resultado mayores rendimientos y es más selectivo para 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b).

5        En la etapa **c** del Esquema 1, la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) se nitra con ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>) y sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para obtener 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c). La nitración se puede llevar a cabo de aproximadamente -10 °C a  
10        aproximadamente 30 °C.

      En la etapa **d** del Esquema 1, el compuesto (5c) se reduce para obtener 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d). Por ejemplo, el compuesto (5c) se puede reducir con hierro en ácido acético (AcOH). El compuesto  
15        (5c) también se puede reducir con hierro y cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl). De modo alternativo, esta reducción se puede producir usando otras técnicas en el arte, por ejemplo, el compuesto (5c) se puede reducir usando paladio sobre carbón en presencia de hidrógeno (H<sub>2</sub>).

20        En la etapa **e** del Esquema 1, la 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) se hace reaccionar con un carboniltioéter activado, indicado como X<sup>1</sup>C(=O)alquil C1-C4-S-R<sup>1</sup>, para obtener tioéter plaguicida (3b). R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4  
25        y alquil C1-C4-halocicloalquilo C3-C6; preferentemente,

$R^1$  está seleccionado de  $CH_2CH_2CF_3$  o  $CH_2(2,2$ -difluorociclopropilo).  $X^1$  está seleccionado de Cl,  $OC(=O)$ alquilo C1-C4 o un grupo que forma un ácido carboxílico activado. Cuando  $X^1$  es Cl u  $OC(=O)$ alquilo C1-  
 5 C4 la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, preferentemente bicarbonato de sodio, para obtener tioéter plaguicida (3b). De modo alternativo, la reacción se puede llevar a cabo cuando  $X^1C(=O)$ alquil C1-C4-S- $R^1$  es un ácido carboxílico activado por tales reactivos como  
 10 2,4,6-tripropil-trioxatrilfosfinan-2,4,-trióxido ( $T_3P$ ), carbonildiimidazol (CDI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), preferentemente 2,4,6-tripropil-trioxatrilfosfinane-2,4,-trióxido y carbonildiimidazol a temperaturas de  
 15 aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C; esta reacción también se puede facilitar con grupos activantes de uronio o fosfonio tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-  
 20 oxitripirrolidino fosfonio (PyBOP), en presencia de una amina base tales como diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA) en un solvente aprótico polar tales como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano (THF) o diclorometano ( $CH_2Cl_2$ ), a temperaturas de aproximadamente  
 25 -10 °C a aproximadamente 30 °C para formar tioéter

plaguicida (3b). Los tioéteres de carbonilo activados se pueden formar a partir de ácidos carboxílicos, indicados como  $X^1C(=O)alquil\ C1-C4-S-R^1$ , en donde  $X^1$  es OH, que se pueden preparar haciendo reaccionar el correspondiente  
 5 éster tioéter, indicado como  $X^1C(=O)alquil\ C1-C4-S-R^1$ , en donde  $X^1$  es O-alquilo C1-C4, con un hidróxido de metal tales como hidróxido de litio (LiOH) en un solvente polar tales como metanol o tetrahidrofurano.

De modo alternativo,  $X^1C(=O)alquil\ C1-C4-S-R^1$ , en  
 10 donde  $X^1$  es OH u Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se puede preparar por acoplamiento fotoquímico de radicales libres de ácido 3-mercaptopropiónico y sus ésteres con 3,3,3-trifluoropropeno en presencia de iniciador de 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona y luz UV de longitud de onda  
 15 larga en un solvente orgánico inerte. Si bien se requieren cantidades estequiométricas de ácido 3-mercaptopropiónico o sus ésteres y 3,3,3-trifluoropropeno, debido a su bajo punto de ebullición, se emplea usualmente exceso de 3,3,3-trifluoropropeno  
 20 para compensar las pérdidas de rutina. De aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en moles de iniciador, se usa típicamente 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenona, prefiriendo aproximadamente 5 por ciento en moles. La luz UV de longitud larga se denomina a veces "luz negra" y varía de  
 25 aproximadamente 400 a aproximadamente 365 nanómetros. El

acoplamiento fotoquímico se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte. Los solventes orgánicos inertes típicos deben permanecer líquidos a aproximadamente  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , deben quedar relativamente inertes a las condiciones de  
5 radicales libres y deben disolverse los reactivos a temperaturas de reacción. Los solventes orgánicos inertes preferidos son hidrocarburos aromáticos y alifáticos como tolueno. La temperatura a la que la reacción se lleva a cabo no es crítica pero usualmente es de aproximadamente  
10  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Sin embargo, menores temperaturas 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  $-18$  a aproximadamente  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  
15 En una reacción típica, el solvente orgánico inerte se enfría hasta menos de aproximadamente  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y el 3,3,3-trifluoropropeno se burbujea en el solvente. El ácido 3-mercaptopropiónico o sus ésteres y 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona se añaden y una lámina UVP de función de  
20 onda larga (366 nm) (4 watt) se enciende. Después de suficiente conversión del ácido 3-mercaptopropiónico o sus ésteres, la luz se apaga y el disolvente se elimina.

El ácido 3-((3,3,3-Trifluoropropil)tio)propanoico también se puede preparar por acoplamiento iniciado por  
25 radicales libres a baja temperatura de ácido 3-

mercaptopropiónico con 3,3,3-trifluoropropeno en presencia de iniciador de 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetil)valeronitrilo (V-70) a temperaturas de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 40 °C en un

5 solvente orgánico inerte. Si bien se requieren cantidades estequiométricas de ácido 3-mercaptopropiónico y 3,3,3-trifluoropropeno, debido a su bajo punto de ebullición, se emplea usualmente exceso de 3,3,3-trifluoropropeno para compensar las pérdidas de rutina. Se usan

10 típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en moles de iniciador, V-70, prefiriendo aproximadamente 5 por ciento en moles. El acoplamiento iniciado por radicales libres a baja temperatura se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte. Los solventes orgánicos inertes

15 típicos deben permanecer líquidos a aproximadamente -50 °C, deben quedar relativamente inertes a las condiciones de radicales libres y deben disolverse los reactivos a temperaturas de reacción. Los solventes orgánicos inertes preferidos son tolueno, acetato de etilo y metanol. La

20 temperatura a la que la reacción se lleva a cabo de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 40 °C. Inicialmente es importante mantener la temperatura por debajo del punto de ebullición de 3,3,3-trifluoropropeno, es decir, aproximadamente -18 a aproximadamente -16 °C.

25 La solución se enfría hasta menos de aproximadamente -50

°C y el 3,3,3-trifluoropropeno se transfiere a la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora para descomponer cualquier iniciador V-70 restante seguido por enfriamiento y remoción del solvente.

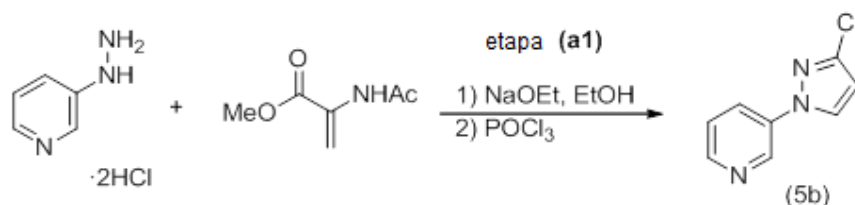
En la etapa f del Esquema 1, el tioéter plaguicida (3b) se alquila con  $R^2-X^2$  para obtener tioéter plaguicida (3c), en donde  $X^2$  es un grupo saliente. El grupo saliente se puede seleccionar de halo, mesilato o tosilato.  $R^2$  está seleccionado de alquilo C1-C4, alquinilo C2-C4, preferentemente, metilo, etilo y propargilo.  $R^2-X^2$  se puede seleccionar de yoduro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, cloruro de propargilo, bromuro de propargilo, mesilato de etilo, mesilato de propargilo, tosilato de etilo y tosilato de propargilo. La alquilación se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica, preferentemente, carbonatos de metales tales como carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ), hidróxidos de metales, fosfatos de metales, hidruros de metales, en presencia de un solvente polar, tales como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C.

De modo alternativo, en la etapa f del Esquema 1, la alquilación de tioéter plaguicida (3b) se puede llevar a

cabo en presencia de una base tales como hidruro de sodio (NaH), en presencia de un solvente aprótico polar, tales como *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida (HMPA), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metil-2-pirrolidinona o sulfolano, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C. Inesperadamente se descubrió que el uso de sulfolano como solvente promueve la reacción de alquilación respecto de la eliminación competitiva de tipo retro-Michael de la unidad de alquil C1-C4-S-R<sup>1</sup> (ver "CE-6"). Se descubrió que el uso catalítico de un aditivo de yoduro, tales como yoduro de potasio (KI) o yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) reduce el tiempo necesario para que se produzca la reacción a aproximadamente 24 horas.

En la etapa **g** del Esquema 1, el tioéter plaguicida (3c) se oxida con peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en metanol para obtener sulfóxidos plaguicidas (3d).

## Esquema 2



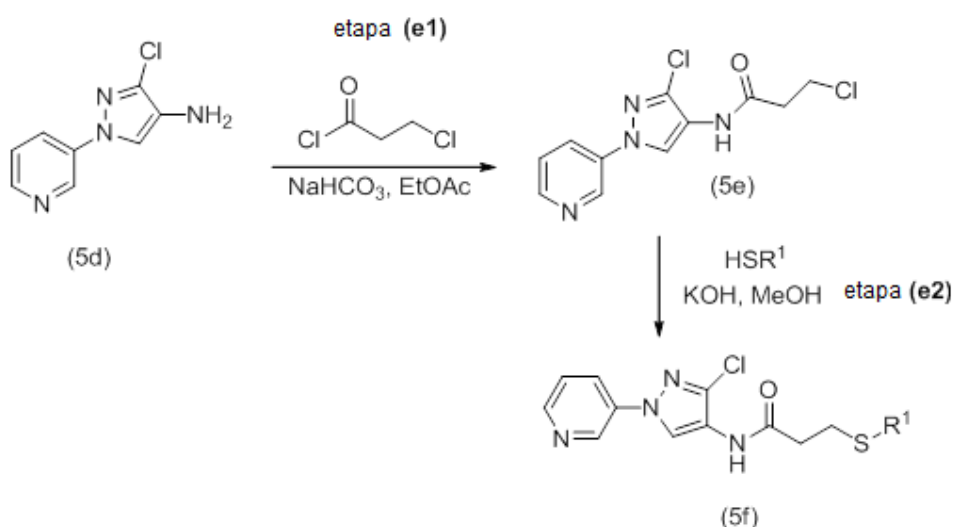
20

3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) en el Esquema 1 se puede preparar alternativamente haciendo

reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con 2-acetamidoacrilato de metilo para obtener *N*-(3-oxo-1-(piridin-3-il)pirazolidin-4-il)acetamida y posterior cloración / eliminación como se muestra en el Esquema 2,

5 **etapa a1.**

Esquema 3



El tioéter plaguicida (5f) se puede preparar a

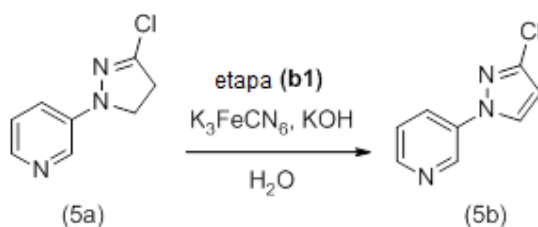
10 partir de amina (5d) a través de la vía de reacción revelada en el Esquema 3. En la etapa **e1** del Esquema 3, 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (5d) se hace reaccionar con aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 2 equivalentes de cloruro de 3-

15 cloropropionilo en presencia de una base inorgánica, preferentemente, metal carbonatos, hidróxidos de metales, fosfatos de metales, hidruros de metales, con mayor preferencia, bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) para obtener

3-cloro-*N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilpropanamida (5e).

En la etapa **e2** del Esquema 3, el compuesto (5e) reacciona con  $\text{HSR}^1$ , en donde  $\text{R}^1$  se define con anterioridad, en presencia de una base inorgánica, preferentemente, metal carbonatos, hidróxidos de metales, fosfatos de metales, hidruros de metales, more preferentemente, hidróxido de potasio (KOH). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente polar, preferentemente metanol, para obtener el tioéter plaguicida (5f).

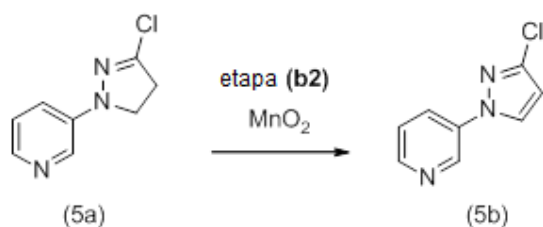
#### Esquema 4



La 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) se puede preparar a través de la vía de reacción revelada en el Esquema 4. En la etapa **b1**, la 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5a) se hace reaccionar con un oxidante para obtener 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b). La oxidación se puede llevar a cabo con aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 4 equivalentes de ferricianuro de potasio ( $\text{K}_2\text{FeCN}_6$ ) en agua

en presencia de aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 20 equivalentes de una base de metal alcalino, tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o carbonato de potasio, a temperaturas que van de 5 aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C para obtener el producto (5b). Aproximadamente 1,5 equivalentes a 3,0 equivalentes de persulfato de potasio se pueden añadir como un oxidante terminal en esta oxidación. La cantidad de ferricianuro de potasio se 10 puede reducir luego a 1 equivalente con mayor rendimiento.

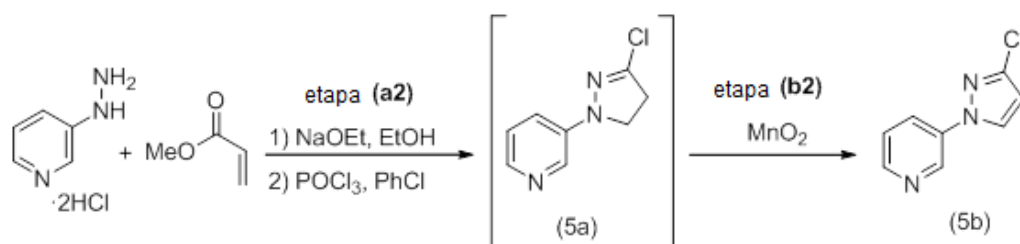
Esquema 5



15 La 3-(3-Cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b) se puede preparar a través de la vía de reacción revelada en el Esquema 5. En la etapa **b2**, la 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridina (5a) se hace reaccionar con un oxidante para obtener 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina 20 (5b). La oxidación se puede llevar a cabo con aproximadamente 1,5 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes de óxido de manganeso (IV) (MnO<sub>2</sub>) en un

solvente tales como acetonitrilo, alcohol ter-amílico o clorobenceno, a temperaturas que van de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C para obtener el producto (5b). El ulterior tratamiento de (5b) con un ácido fuerte como ácido clorhídrico (HCl) puede proporcionar la sal del producto (5b).

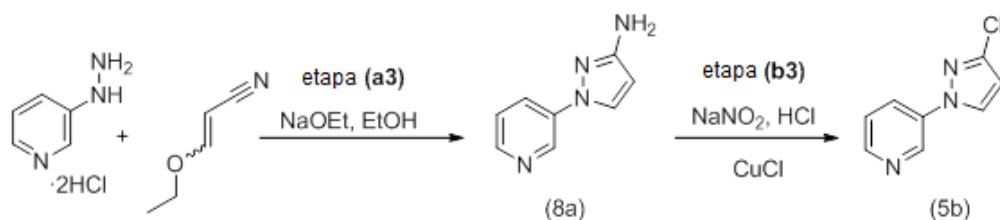
Esquema 6



La 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) también se puede preparar a través de una secuencia de reacción de no aislamiento de tres etapas tal como se revela en el Esquema 6. En la etapa **a2**, el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina se hace reaccionar con acrilato de metilo en presencia de una base tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio para obtener 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona, seguido por cloración de 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona con cloruro de fosforilo en un proceso de dos etapas para obtener el 3-cloro-dihidropiriazol (5a). En la etapa **b2**, la 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5a) se hace reaccionar

con óxido de manganeso (IV) para obtener el producto (5b). El ulterior tratamiento de (5b) con un ácido tales como ácido clorhídrico puede proporcionar la sal del producto (5b). La primera etapa se puede llevar a cabo en un solvente prótico polar tales como metanol o etanol, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. La segunda etapa se puede llevar a cabo en un solvente tales como clorobenceno a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C. La tercera etapa se puede llevar a cabo en un solvente tales como clorobenceno a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 110 °C.

#### Esquema 7



15

La 3-(3-Cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b) también se puede preparar a través de una secuencia de reacción de dos etapas tal como se revela en el Esquema 7. En la etapa **a3**, el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina se hace reaccionar con 3-etoxiacrilonitrilo o 3-metoxiacrilonitrilo en presencia de una base de alcóxido C1-C4 de metal alcalino tales como metóxido de sodio

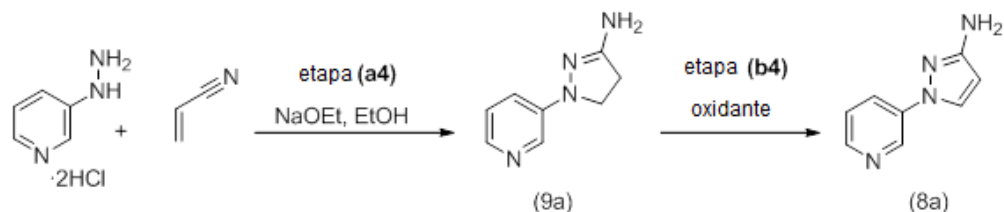
20

(NaOMe) o etóxido de sodio (NaOEt) para obtener 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a). En la etapa **b3**, la 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a) se hace reaccionar con nitrito de sodio (NaNO<sub>2</sub>) en ácido clorhídrico acuoso para proporcionar la correspondiente sal de diazonio seguido por tratamiento de la sal de diazonio con cloruro de cobre para obtener el producto (5b). La primera etapa se puede llevar a cabo en un solvente de alcohol alifático C1-C4 tales como metanol o etanol, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C. Es más conveniente que la base de alcóxido y el solvente alcohol sean iguales, por ejemplo, etóxido de sodio en etanol. La segunda etapa se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

De modo alternativo, la 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a) se puede preparar por acoplamiento de 3-bromopiridina y 3-aminopirazol en un solvente orgánico aprótico polar miscible en agua a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 155 °C en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de cobre y una base. Si bien se requieren cantidades estequiométricas de 3-bromopiridina y 3-amino-pirazol, a menudo es conveniente usar un exceso de 3-aminopirazol. Un exceso de aproximadamente 10 % en moles a

aproximadamente 50 % en moles de 3-aminopirazol es preferible. El acoplamiento se corre en presencia de aproximadamente 5 % en moles a aproximadamente 50 % en moles cloruro de cobre, preferentemente de  
5 aproximadamente 15 % en moles a aproximadamente 30 % en moles de cloruro de cobre. El cloruro de cobre puede ser ya sea cloruro de cobre (I) o cloruro de cobre (II). El acoplamiento también se corre en presencia de una base. Si bien se requieren cantidades estequiométricas de 3-  
10 bromopiridina y base, a menudo es conveniente usar aproximadamente un exceso de 1,5 veces a aproximadamente 2 veces de base. Los carbonatos alcalinos de metales son bases preferidas. El acoplamiento se lleva a cabo en un solvente orgánico aprótico polar miscible en agua. Los  
15 solventes orgánicos apróticos polares miscibles en agua en agua incluyen nitrilos tales como acetonitrilo, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y amidas tales como *N*-metilpirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida. Se prefiere en particular la *N,N*-  
20 dimetilformamida.

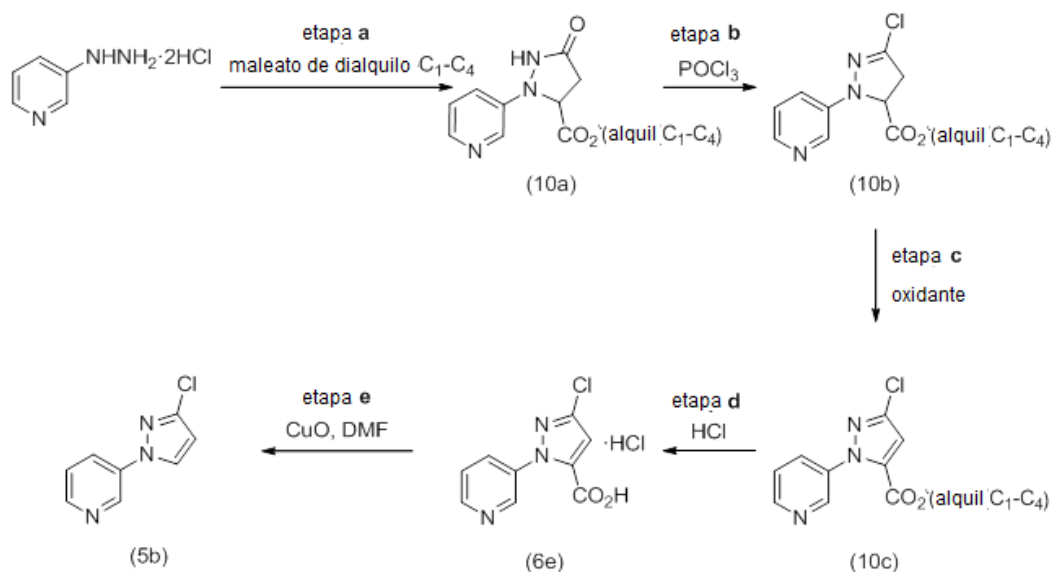
## Esquema 8



La 3-(3-Amino-1H-pirazol-1-il)piridina (8a) también  
 5 se puede preparar a través de una secuencia de reacción  
 de dos etapas tal como se revela en el Esquema 8. En la  
 etapa **a4**, el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina se  
 trata con acrilonitrilo en un alcohol alifático C1-C4 a  
 una temperatura de aproximadamente 25 °C a  
 10 aproximadamente 100 °C en presencia de un alcóxido C1-C4  
 de metal alcalino para proporcionar 1-(piridin-3-il)-4,5-  
 dihidro-1H-pirazol-3-amina (9a). Si bien se requieren  
 cantidades estequiométricas de diclorhidrato de 3-  
 hidrazinopiridina y acrilonitrilo, a menudo es  
 15 conveniente usar aproximadamente un exceso de 1,5 veces a  
 aproximadamente 2 veces de acrilonitrilo. La ciclación se  
 corre en presencia de una base de alcóxido C1-C4 de metal  
 alcalino. A menudo es conveniente usar aproximadamente un  
 exceso de base de 2 veces a aproximadamente 5 veces. La  
 20 ciclación se lleva a cabo en un alcohol alifático C1-C4.  
 Es más conveniente que la base de alcóxido y el solvente  
 alcohol sean iguales, por ejemplo, etóxido de sodio en

etanol. En la etapa **b4**, 1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amina (9a) se trata con un oxidante en un solvente orgánico a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C para proporcionar 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a). Los oxidantes apropiados incluyen óxido de manganeso (IV), ferricianuro de potasio (III), cloruro de cobre (I) en presencia de oxígeno y cloruro de hierro (III) en presencia de oxígeno. Se prefiere el óxido de manganeso (IV). A menudo es conveniente usar aproximadamente un exceso de oxidante de 1,5 veces a aproximadamente 10 veces. La oxidación se lleva a cabo en un solvente que es inerte al oxidante. Los solventes apropiados incluyen nitrilos tales como acetonitrilo o halocarburos tales como diclorometano o clorobenceno. Con óxido de manganeso (IV) como el oxidante, el acetonitrilo es un solvente preferido.

Esquema 9



En la etapa a del Esquema 9, el diclorhidrato de 3-  
 5 hidrazinopiridina se trata con un maleato de di-alquilo  
 $\text{C}_1\text{-C}_4$  tales como maleato de dietilo en un alcohol  
 alifático  $\text{C}_1\text{-C}_4$  a una temperatura de aproximadamente 25  
 $^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente 100  $^{\circ}\text{C}$  en presencia de un alcóxido  
 $\text{C}_1\text{-C}_4$  de metal alcalino para proporcionar carboxilato de  
 10 pirazolidina (10a). Si bien se requieren cantidades  
 estequiométricas de diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina  
 y maleato de di-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , a menudo es conveniente  
 usar aproximadamente un exceso de 1,5 veces a  
 aproximadamente 2 veces de maleato de di-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ .  
 15 La ciclación se corre en presencia de una base de  
 alcóxido  $\text{C}_1\text{-C}_4$  de metal alcalino tales como etóxido de  
 sodio. A menudo es conveniente usar aproximadamente un

exceso de base de 2 veces a aproximadamente 5 veces. La ciclación se lleva a cabo en un alcohol alifático C1-C4 tales como etanol. Es más conveniente que la base de alcóxido y el solvente alcohol sean iguales, por ejemplo, etóxido de sodio en etanol.

En la etapa b del Esquema 9, el carboxilato de pirazolidina (10a) se puede tratar con un reactivo clorante en un solvente orgánico inerte a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C para proporcionar carboxilato de dihidropirazol clorado (10b). Los reactivos de cloración apropiados incluyen tricloruro de fosforilo y pentacloruro de fósforo. Se prefiere el cloruro de fosforilo. A menudo es conveniente usar aproximadamente un exceso de 1,1 veces a aproximadamente 10 veces del reactivo de cloración. La cloración se lleva a cabo en un solvente orgánico que es inerte al reactivo de cloración. Los solventes apropiados incluyen nitrilos tales como acetonitrilo. Con tricloruro de fosforilo como el reactivo de cloración, el acetonitrilo es un solvente preferido.

En la etapa c del Esquema 9, el carboxilato de dihidropirazol clorado (10b) se puede tratar con un oxidante en un solvente orgánico a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C para proporcionar carboxilato de pirazol clorado (10c). Los

oxidantes apropiados incluyen óxido de manganeso (IV) y persulfato de sodio/ácido sulfúrico. A menudo es conveniente usar aproximadamente a un exceso de 1,5 veces a aproximadamente 15 veces de oxidante. La oxidación se  
5 lleva a cabo en un solvente orgánico que es inerte al oxidante. Los solventes apropiados incluyen nitrilos tales como acetonitrilo. Con óxido de manganeso (IV) ( $\text{MnO}_2$ ) o persulfato de sodio/ácido sulfúrico como el oxidante, el acetonitrilo es un solvente preferido.

10 En la etapa d del Esquema 9, el carboxilato de pirazol clorado (10c) se puede convertir luego en el clorhidrato de 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e) deseado por tratamiento en ácido clorhídrico acuoso a una temperatura de aproximadamente  
15 25 °C a aproximadamente 100 °C. Si bien se requieren cantidades estequiométricas de reactivos, a menudo es conveniente usar un exceso de reactivos con respecto al pirazol carboxilato clorado. De esta manera, se usa ácido clorhídrico acuoso en gran exceso como el medio de  
20 reacción. De modo alternativo, los carboxilatos de pirazol clorados se pueden saponificar en presencia de una base inorgánica, preferentemente hidróxidos de metales o sus hidratos tales como hidróxido de litio hidratado ( $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) en agua y un solvente polar como  
25 dioxano a temperaturas de aproximadamente 0 °C a

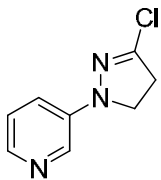
aproximadamente 30 °C para obtener ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e).

En la etapa e del Esquema 9, el clorhidrato de 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e) se  
5 descarboxila en presencia de óxido de cobre (II) en solventes polares tales como *N,N*-dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 140 °C para obtener 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b). Sorprendentemente se descubrió que esta  
10 descarboxilación sólo se produce en presencia de óxido de cobre (II). Varios agentes de descarboxilación conocidos de la literatura tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico (ver ruta de síntesis alternativa, Ejemplo 17), ácido sulfúrico y trifluoroacetato de paladio  
15 (II)/ácido trifluoroacético (ver "CE-7") no daban como resultado el producto deseada.

## EJEMPLOS

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

**Ejemplo 1:** 3-(3-Cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5a)



Un recipiente de base redonda de 3 bocas de 500 mL se cargó con acrilato de metilo (18,9 g, 220 mmol) y etanol (110 mL). El diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina

5 (20,0 g, 110 mmol) se añadió, seguido por etóxido de sodio (29,9 g, 439 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas, en cuyo momento el análisis de cromatografía en capa fina (TLC) [eluyente: 10% de metanol/diclorometano] indicó que el material de partida

10 había desaparecido y se había formado un producto mayor: ESIMS  $m/z$  164 ( $[M+H]^+$ ). La reacción se dejó enfriar hasta 20 °C y se concentró para obtener un sólido amarillo. El sólido resultante se cargó con cloruro de fosforilo (100 g, 654 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 3

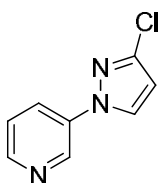
15 horas, en cuyo momento una muestra de la mezcla de reacción se diluyó con agua y se alcalinizó con solución al 15 % de hidróxido de sodio (NaOH). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) y la capa orgánica se analizó por cromatografía en capa fina

20 [eluyente: acetato de etilo], que indicó que la reacción estaba completa.

La mezcla de reacción se enfrió lentamente en agua (400 mL) a <30 °C y la solución resultante se alcalinizó

con solución al 50 % en peso de hidróxido de sodio en pH>10. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó  
 5 por cromatografía flash en columna usando 50–80% de acetato de etilo/hexanos como eluyente. Las fracciones que contienen producto puro se concentraron hasta sequedad y el sólido amarillo resultante se secó al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido  
 10 amarillo (11,3 g, 66%): p. f. 66–68 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 8,07 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, *J* = 8,4, 2,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 4,5 Hz, 1 H), 3,93 (t, *J* = 10,2 Hz, 2 H), 3,23 (t, *J* = 10,2 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ  
 15 144,37, 142,05, 140,50, 134,64, 123,65, 119,31, 49,63, 36,90; EIMS *m/z* 181 ([M]<sup>+</sup>).

**Ejemplo 2:** 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)



20 Un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 mL se cargó con 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (3,0 g) y *N,N*-dimetilformamida (15 mL). Se añadió persulfato de potasio (6,70 g, 24,8 mmol) y la

reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. Se observó una exotermia a aproximadamente 110 °C. Se dejó enfriar hasta 80 °C y se agitó a 80 °C durante 3 horas, en cuyo momento una muestra se diluyó con agua y se  
5 alcalinizó con solución al 50 % en peso de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se analizó por cromatografía en capa fina [eluyente: acetato de etilo], que mostró que el producto deseado se formó como el producto mayor, junto con una traza de  
10 material de partida y algunas impurezas menores. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se diluyó con agua (50 mL). Se alcalinizó con 50% de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (4 × 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron hasta sequedad y  
15 se purificaron por cromatografía flash en columna usando 30% de acetato de etilo/hexanos como eluyente. Las fracciones puras se concentraron hasta sequedad para obtener un sólido blanco (1,60 g, 54%): p. f. 104–106 °C;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, *J* = 27 Hz, 1 H), 8,57  
20 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,47–7,34 (m, 1 H), 6,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,01, 142,72, 140,12, 135,99, 128,64, 126,41, 124,01, 108,08; EIMS *m/z* 179 ([M]<sup>+</sup>).

**Ruta de síntesis alternativa de: 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)**

La 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina  
cruda (54,1 g, 232 mmol, 77,8% de pureza) se introdujo  
5 en un recipiente de base redonda de tres bocas de 3 L.  
Luego se añadió agua (530 mL). La mezcla se calentó  
hasta 60 °C y se añadió una solución de hidróxido de  
potasio (165 g, 2940 mmol) en agua (500 mL). La mezcla  
marrón oscura se calentó hasta 90 °C. Una solución de  
10 ferricianuro de potasio (253 g, 768 mmol) en agua (700  
mL) se añadió lentamente durante 30 minutos que llevó a  
una mezcla marrón rojiza. La mezcla se agitó a 90 °C  
durante otras 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió  
hasta menos de 45 °C y se filtró. La torta filtrante se  
15 lavó con agua (300 mL) para dar producto crudo en forma  
de un sólido marrón. El producto crudo se disolvió luego  
en acetonitrilo (400 mL) y se filtró. El filtrado  
orgánico se secó y se concentró para obtener el producto  
del título en forma de un sólido marrón (28,8 g, 69%,  
20 94% de pureza).

**Ruta de síntesis alternativa de: 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)**

3-(3-Cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (362  
25 mg, 2,0 mol) se introdujo en un vial de 25 mL. Solución

de hidróxido de potasio (658 mg, 85% puro) en agua (H<sub>2</sub>O) (4,0 mL) se añadió y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Se añadió solución de ferricianuro de potasio (656 mg en 1,0 mL agua) durante 15 minutos lo que condujo a la mezcla  
5 marrón. La mezcla se agitó a 62 °C durante otros 15 minutos. La solución de persulfato de potasio (270 mg, 1,0 mmol, 0,5 eq.) en agua (1,0 mL) se añadió en una porción. La mezcla se agitó a 60 °C y se controló por LC. Dos porciones adicionales de solución de persulfato de  
10 potasio (270 mg, 1,0 mmol, 0,5 eq.) en agua (1,0 mL) se añadió a 1,5 horas y a 2,5 horas. La mezcla de reacción se agitó durante un total de 4,5 horas y LC indicó una conversión del 88,0%. La mezcla luego se agitó a 75 °C durante 1,5 horas y la LC indicó >90% de conversión.  
15 Después de filtrar, la torta filtrante se lavó con agua (10 mL) para dar producto crudo en forma de un sólido marrón pálido. El producto crudo luego se lavó con acetonitrilo (2 × 15 mL). El filtrado orgánico se secó y se concentró para obtener el producto deseado como sólido  
20 marrón claro (328 mg, 91,6%, 94,0% puro por LC).

**Ruta de síntesis alternativa de: 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)**

A una solución de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-  
25 pirazol-1-il)piridina (1,09 g, 6,00 mmol) en *N,N*-

dimetilformamida seca (6,0 mL) en un recipiente de base redonda de 25 mL se añadió cloruro de cobre (I) (0,178 g, 1,80 mmol) que llevó a una suspensión verde. Aire seco se burbujeó a través de la mezcla. La mezcla verde oscura resultante se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla luego se enfrió y se dispersó en agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La mezcla se filtró a través de un taco de Celite® y se lavó bien con acetato de etilo (4 × 20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener producto crudo (0,582 g, 51%).

**Ruta de síntesis alternativa de:** 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

A una solución de 3-cloro-4,5-dihidro-1-(3-piridinil)-1*H*-pirazol (1,82 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (4,35 g, 50 mmol) (Aldrich activado). La mezcla se calentó a 55 °C durante 10 horas. La mezcla se filtró en caliente a través de Celite® y se lavó con acetonitrilo (2 × 5 mL). El líquido ámbar claro se concentró para dar un sólido rosa claro (1,99 g). Este sólido se secó a 55 °C con una purga de nitrógeno para dar un sólido (1,92 g, 83%, el análisis estándar por LC interna indicó una

pureza del 77,6 % en peso). Una porción del sólido (1,26 g) se disolvió en 10% de agua caliente en etanol (6 mL). La solución se filtró en caliente a través de un embudo de vidrio sinterizado la remover la turbidez. Esta  
5 solución se raspó y se enfrió durante la noche en un refrigerador. El sólido se filtró y se secó a 55 °C con una purga de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,512 g, p. f. 102×104°C).

10

**Ruta de síntesis alternativa de:** 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

A una solución de 3-cloro-4,5-dihidro-1-(3-piridinil)-1*H*-pirazol (0,182 g, 1,00 mmol) en alcohol  
15 ter-amílico (2 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (0,870 g, 10 mmol) (negro Carus). La mezcla se calentó a 80 °C durante 19 horas. El análisis de LC indicó la conversión completa en el producto. La reacción no se elaboró.

20

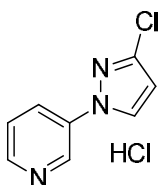
**Ruta de síntesis alternativa de:** 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

A un recipiente de base redonda de tres bocas (25 mL) se introdujo 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina  
25 (0,480 g, 3,00 mmol) y se concentró ácido clorhídrico

(4,6 mL). La mezcla agitada vigorosamente se enfrió hasta  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  usando baño de hielo y cloruro de sodio (NaCl). Nitrito de sodio (0,269 g, 3,90 mmol) en agua (1,3 mL) se añadió gota a gota durante 40 minutos mientras se mantenía la temperatura a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla anaranjada oscura resultante se agitó durante 1 hora entre  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y luego se añadió gota a gota a una suspensión de cloruro de cobre (I) (0,475 g, 4,80 mmol) en cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ , 4,8 mL) a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. La suspensión verde oscura se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió agua (10 mL) y cloroformo (10 mL) se añadió a la mezcla que llevó a una solución verde oscura. La solución acuosa ácida se neutralizó por hidróxido de sodio (50% en agua) a pH 8 y se extrajo con cloroformo ( $2 \times 10\text{ mL}$ ) y acetato de etilo ( $3 \times 20\text{ mL}$ ). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener producto crudo en forma de un sólido amarillo (0,476 g). El ensayo de LC usando ftalato de di-*n*-propilo como estándar interno indicó 73,7% de pureza (0,351 g, 65%):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,94 (d,  $J = 2,8\text{ Hz}$ , 1 H), 8,57 (dd,  $J = 4,8, 1,2\text{ Hz}$ , 1 H), 8,03 (ddd,  $J = 8,4, 2,8, 1,6\text{ Hz}$ , 1 H), 7,90 (d,  $J = 2,4\text{ Hz}$ , 1 H), 7,41 (ddd,  $J = 8,4, 4,8, 0,8\text{ Hz}$ , 1 H), 6,45 (d,  $J = 2,4\text{ Hz}$ , 1 H); EIMS  $m/z$

179 ( $[M]^+$ ); HPLC (columna Zorbax SB-C8, P/N: 863954-306; fase móvil: A = agua (0,1% de ácido fórmico), B = acetonitrilo (0,01% de ácido fórmico); gradiente del 5 al 100% de acetonitrilo durante 15 minutos; flujo: 1,0 mL/minuto):  $t_R = 6,28$  minutos.

**Ejemplo 2a:** Clorhidrato de 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b):



Una mezcla de 3-cloro-4,5-dihidro-1-(3-piridinil)-1*H*-pirazol (0,182 g, 1,00 mmol) y óxido de manganeso (IV) (0,870 g, 10,0 mmol) (Carus negro) en clorobenceno (2 mL) se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y la torta húmeda se enjuagó con clorobenceno (2 mL). La solución de ligero tinte se acidificó con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) a ~pH 1,5 para dar una mezcla blanca viscosa. Después de agitar en un baño de hielo durante 30 minutos, la mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se enjuagó con clorobenceno frío (2 mL). Los sólidos (0,380 g) se dejaron secar al aire en una campana durante la noche para dar el compuesto del título en

forma de un sólido blanquecino (0,140 g, 64%, el análisis estándar por LC interna indicó una pureza de 98,7 % en peso): p. f. 229–237 °C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,11 (bs, 1 H), 9,27 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 8,82 (d,  $J =$   
 5 2,7 Hz, 1 H), 8,71 (dd,  $J = 5,1, 1,2$  Hz, 1 H), 8,61 (ddd,  $J = 8,5, 2,5, 1,2$  Hz, 1 H), 7,89 (dd,  $J = 8,5, 5,1$  Hz, 1 H), 6,79 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H).

**Ruta de síntesis alternativa de:** Clorhidrato de 3-(3-  
 10 Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

**Etapas 1.** 1-(Piridin-3-il)pirazolidin-3-ona

En un recipiente de base redonda de cuatro bocas (250 mL) que contenía diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina (18,2 g, 0,100 mol) se añadió etóxido  
 15 de sodio (21 % en peso en etanol, 107 g, 0,330 mol). La temperatura de la suspensión se elevó a 33 °C durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 horas. A la suspensión de tinte rojo claro, se añadió acrilato de metilo (18,0 mL, 0,200 mol)  
 20 durante 10 minutos, donde la temperatura aumentaba de 25 °C a 35 °C. El color de la suspensión cambió de rojo claro a marrón/verde. La mezcla se calentó a 55 °C durante 3 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se neutralizó a pH  
 25 ~7 con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 32,6 g,

0,130 mol). La suspensión gris oscura se concentró en un sólido tipo pasta oscura.

**Etapa 2.** 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina  
5 (5a)

Al sólido tipo pasta obtenido de la Etapa 1 en un recipiente de base redonda de 4 bocas (500 mL) se añadió clorobenceno (120 mL). Cloruro de fosforilo (10,2 mL, 0,110 mol) se añadió gota a gota a la mezcla espesa  
10 durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla pasó de 22 °C a 27 °C. La suspensión se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, el agua (120 mL) se añadió para disolver los sólidos y la temperatura se elevó a 28 °C. La mezcla bifásica se llevó a pH ~12  
15 con hidróxido de sodio (50% en agua, 42,8 g) usando un enfriamiento con baño de hielo para mantener la temperatura a menos de 40 °C. Después de enfriar hasta 30 °C, la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Las fases se separaron rápidamente y la capa acuosa inferior (con ciertos sólidos suspendidos) se  
20 removió de la fase orgánica oscura. La reextracción intentada de la fase acuosa con clorobenceno (30 mL) dio como resultado una emulsión con sólidos presentes. La mezcla se filtró a través de Celite®, las fases se  
25 dejaron sedimentar y las capas orgánicas se añadieron a

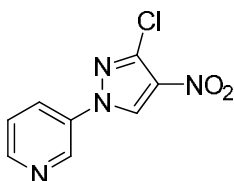
la fase orgánica anterior para dar una solución del compuesto del título en forma de un líquido ámbar oscuro con contenido de una pequeña cantidad de sólidos finos (319 g, el análisis estándar de LC interna indicó 4,3 % en peso (75,4 mmol) de 3-cloro-4,5-dihidro-1-(3-piridinil)-1*H*-pirazol en la solución, para un rendimiento en el recipiente de 75% a partir de 3-hidrazinopiridina).

10 **Etapas 3** Clorhidrato de 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

A la solución anterior en un recipiente de base redonda (500 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (70,0 g, 0,800 mol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 17 horas. La temperatura se elevó hasta 100 °C y se calentó durante otras 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta 50 °C y se filtró a través de Celite®. La solución ámbar se acidificó con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 21,5 g) hasta pH ~1,5. El precipitado fino viscoso se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se filtró (lento craqueo de la torta) y se enjuagó con clorobenceno. El sólido tipo pasta (48,99 g) se secó al aire en una campana durante la noche, el sólido duro se picó con una espátula y luego se secó a 55 °C con una purga de nitrógeno para dar el compuesto del título en

forma de un sólido marrón claro (15,2 g, el análisis estándar por LC interna indicó una pureza de 91,9 % en peso, para un rendimiento aislado del 64,7 % de clorhidrato de 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-piridina a partir de diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina).

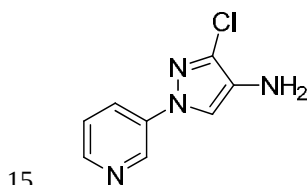
**Ejemplo 3:** 3-(3-Cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c)



A un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (2,00 g, 11,1 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (4 mL). Esta suspensión se enfrió hasta 5 °C y 2:1 ácido nítrico concentrado/ácido sulfúrico (3 mL, preparado por adición de ácido sulfúrico concentrado a una solución agitada y enfriada de ácido nítrico) se añadió gota a gota a una tasa de modo tal de mantener la temperatura interna a <15 °C. La reacción se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 18 horas. Una muestra de la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente en agua, se alcalinizó con 50 % en peso de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El análisis de la capa orgánica indicó que la reacción estaba esencialmente completa. La mezcla de reacción se

añadió cuidadosamente a agua helada (100 mL) a <20 °C. Se alcalinizó con 50% de hidróxido de sodio a <20 °C. La suspensión amarilla clara resultante se agitó durante 2 horas y se filtró. La torta filtrante se enjuagó con agua (3 × 20 mL) y se secó para obtener un sólido blanquecino (2,5 g, cuantitativo): p. f. 141–143 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,86 (s, 1 H), 9,23–9,06 (m, 1 H), 8,75–8,60 (m, 1 H), 8,33 (ddd, *J* = 8,4, 2,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, *J* = 8,5, 4,7, 0,7 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 149,49, 140,75, 136,02, 134,43, 132,14, 131,76, 127,22, 124,31; EIMS *m/z* 224 ([M]<sup>+</sup>).

**Ejemplo 4:** 3-(3-Cloro-4-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5d)



A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 mL se cargó 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 hierro en polvo (2,98 g, 53,4 mmol) se añadió en porciones durante ~15 minutos. La reacción se dejó agitar a 20 °C durante 18 horas y se diluye a 50 mL con agua. Se filtró a través de Celite® y el filtrado se alcalinizó

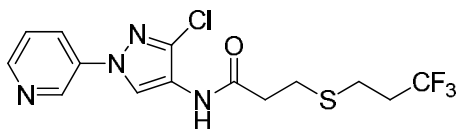
cuidadosamente con solución al 50 % en peso de hidróxido de sodio. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad para obtener un sólido de color marrón, que luego se secó al vacío durante 18 horas (2,20 g, cuantitativo): p. f. 145–147 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (dd, *J* = 2,6, 0,8 Hz, 1 H), 8,45 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1 H), 8,08 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,49 (ddd, *J* = 8,3, 4,7, 0,8 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 146,35, 138,53, 135,72, 132,09, 130,09, 124,29, 124,11, 114,09; EIMS *m/z* 194 ([M]<sup>+</sup>).

**Ruta de síntesis alternativa de: 3-(3-Cloro-4-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5d)**

En un recipiente de base redonda de 3 bocas de 250 mL se añadió 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 bajo corriente de nitrógeno durante 5 minutos, luego se añadió hierro en polvo (4,87 g, 87,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (~ 80 °C) y se mantuvo allí durante 4 horas. Después de 4 horas se extrajo una alícuota de reacción mostró por análisis de

HPLC que la reacción se había convertido en su totalidad. Acetato de etilo (120 mL) y Celite® (10 g) se añadieron a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante 10 minutos. La suspensión de color negro luego se filtró por  
 5 medio de 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 dio (4,19 g, 99%) de producto. El solvente orgánico se removi6 al vacío para  
 10 dar un sólido crudo de color marrón que se usó sin ulterior purificación.

**Ejemplo 5:** *N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)-propanamida (Compuesto  
 15 5,5)

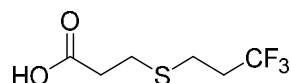


Un recipiente de base redonda de tres bocas a 100 mL se cargó con 3-cloro-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (1,00 g, 5,14 mmol) y acetato de etilo (10 mL).  
 20 Bicarbonato de sodio (1,08 g, 12,9 mmol) se añadió, seguido por adición gota a gota de cloruro de 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)-propanoílo (1,36 g, 6,17 mmol) a <20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas, en cuyo momento el análisis de cromatografía en capa fina

[eluyente: acetato de etilo] indicó que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad para obtener un aceite marrón claro. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna usando 30–60% de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones que contienen producto puro se concentraron hasta sequedad para obtener un sólido blanco (1,40 g, 72%): p. f. 99–102 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,92 (s, 1 H), 9,05 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,54 (dd,  $J$  = 4,5, 1,4 Hz, 1 H), 8,21 (ddd,  $J$  = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,54 (dd,  $J$  = 8,4, 4,7 Hz, 1 H), 2,86 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 2,74 (td,  $J$  = 6,5, 5,6, 4,2 Hz, 4 H), 2,59 (ddd,  $J$  = 11,7, 9,7, 7,4 Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,32, 147,49, 139,44, 135,47, 133,40, 126,60 (q,  $J$  = 296 Hz), 125,49, 124,23, 122,30, 120,00, 35,18, 33,42 (q,  $J$  = 27,2 Hz), 26,77, 23,05 (q,  $J$  = 3,3 Hz); EIMS  $m/z$  378 ( $[\text{M}]^+$ ).

20

**Ejemplo 6:** ácido 3-((3,3,3-Trifluoropropil)tio)propanoico



Un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 mL se cargó con ácido 3-bromopropanoico (500 mg, 3,27 mmol)

y metanol (10 mL), hidróxido de potasio (403 mg, 7,19 mmol) se añadió, seguido por 3,3,3-trifluoropropano-1-tiol (468 mg, 3,60 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 horas, tras lo cual se acidificó con ácido  
 5 clorhídrico 2 N y se extrajo con éter ter-butilmetílico (MTBE, 2 × 10 mL). La capa orgánica se concentró hasta sequedad para obtener un aceite amarillo claro (580 mg, 88%): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,83 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 2 H), 2,78–2,64 (m, 4 H), 2,48–2,32 (m, 2 H).

10

**Ruta de síntesis alternativa de:** ácido 3-((3,3,3-Trifluoropropil)tio)propanoico

Un reactor Parr de acero inoxidable de 100 mL se cargó con azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,231 g, 1,41  
 15 mmol), tolueno (45 mL), ácido 3-mercaptopropiónico (3,40 g, 32,0 mmol) y octanofenona (526,2 mg) como un estándar interno y se purgó y la presión se controló con nitrógeno (N<sub>2</sub>). El reactor se enfrió con hielo seco y el 3,3,3-trifluoropropeno (3,1 g, 32,3 mmol) se condensó en  
 20 el reactor. El baño de hielo se removió y el reactor se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 27 horas. El rendimiento interno de la reacción se determinó en el 80% por uso del estándar interno de octanofenona. La presión se liberó y la mezcla cruda se removió del  
 25 reactor. La mezcla se concentró por evaporación rotativa

y se añadieron 50 mL de 10% de hidróxido de sodio. La solución se lavó con éter ter-butilmetílico (50 mL), luego se acidificó a pH ~1 con ácido clorhídrico 6 N. El producto se extrajo con 100 mL de éter ter-butilmetílico, se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título crudo en forma de un aceite (5,34 g, 26,4 mmol, 83%): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,83 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 2 H), 2,76 – 2,64 (m, 4 H), 2,47 – 2,30 (m, 2 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177,68, 125,91 (q, J = 277,1 Hz), 34,58 (q, J = 28,8 Hz), 34,39, 26,63, 24,09 (q, J = 3,3 Hz); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -66,49.

**Ruta de síntesis alternativa de:** ácido 3-((3,3,3-Trifluoropropil)tio)propanoico

A un recipiente de base redonda de tres bocas de 250 mL se cargó con tolueno (81 mL) y se enfrió hasta < -50 °C con un baño de hielo seco / acetona. 3,3,3-Trifluoropropeno (10,28 g, 107,0 mmol) se burbujeó en el disolvente y el baño de hielo se retiró. El ácido 3-Mercaptopropiónico (9,200 g, 86,70 mmol) y 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (1,070 g, 4,170 mmol) se añadió y la luz de onda larga (366 nm, lámpara de 4 varios UVP) se encendió (temperatura inicial: -24 °C). La reacción alcanzó una temperatura de 27,5 °C debido al calor de la

lámpara. La reacción se agitó con la luz negra encendida durante 4 horas. Después de 4 horas, la luz negra se apagó y la reacción se concentró por evaporación rotativa (41 °C, 6 mm Hg) para dar 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 crudo se disolvió en 10% de hidróxido de sodio p/p (37,35 g) y se lavó con tolueno (30 mL) para eliminar las impurezas no polares.

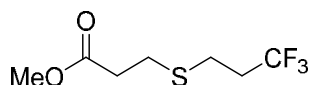
La capa acuosa se acidificó a pH ~2-3 con ácido clorhídrico (2 N, 47,81 g) y se extrajo con tolueno (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (40 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotativa dando un aceite amarillo pálido (14,15 g, 34:1 isómero lineal:ramificado, 94 % en peso de isómero lineal por ensayo estándar interno de GC, 13,26 g active, 76%).

**Ruta de síntesis alternativa de:** ácido 3-((3,3,3-Trifluoropropil)tio)propanoico

Un reactor Parr de acero inoxidable de 100 mL 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 controló la presión. 3,3,3-Trifluoropropeno (3,20 g, 33,3 mmol) se añadió por medio de un cilindro de transferencia y la reacción se dejó calentar hasta 20 °C. Después de 24 horas, la reacción  
 5 se calentó hasta 50 °C durante 1 hora para descomponer cualquier iniciador V-70 restante. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución se concentró por evaporación rotativa para proporcionar el compuesto del título (6,80 g, 77,5 % en peso de isómero  
 10 lineal por ensayo estándar interno de GC, 5,27 g activo, 76%, 200:1 lineal:ramificado por GC, 40:1 lineal:ramificado por flúor RMN).

**Ejemplo 7:** 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propionato de  
 15 metilo



Un reactor Parr de acero inoxidable de 100 mL se cargó con azobisisobutironitrilo (0,465 g, 2,83 mmol), tolueno (60 mL) y 3-mercaptopropionato de metilo (7,40 g,  
 20 61,6 mmol) y se purgó y se controló 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 en el reactor. El baño de hielo se removió y el reactor se calentó hasta 60 °C y se agitó hasta 24 horas. El calor

se desconectó y la reacción se dejó a temperatura ambiente (aproximadamente 22 °C) durante la noche. La mezcla se removió del reactor y se concentró en un líquido amarillo. El líquido se destiló por destilación al vacío (2 Torr, 85 °C) y se recolectaron tres fracciones: fracción 1 (1,3 g, 6,01 mmol, 10%, 70,9 % en superficie por GC), fracción 2 (3,7 g, 17,1 mmol, 29%, 87 % en superficie por GC) y fracción 3 (4,9 g, 22,7 mmol, 38 %, 90,6 % en superficie por GC): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 3,71 (s, 3 H), 2,82, (td, J = 7,3, 0,7 Hz, 2 H), 2,75–2,68 (m, 2 H), 2,63 (td, J = 7,2, 0,6 Hz, 2 H), 2,47–2,31 (m, 2 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 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); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d -66,53.

**Ruta de síntesis alternativa de:** 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propionato de metilo

Un recipiente de base redonda de tres bocas de 500 mL se cargó con tolueno (200 mL) y se enfrió hasta < -50 °C con un baño de hielo seco / acetona. 3,3,3-Trifluoropropeno (21,8 g, 227 mmol) se condensó en la reacción burbujeando el gas a través del solvente frío y el baño de hielo se retiró. Se añadieron 3-mercaptopropionato de metilo (26,8 g, 223 mmol) y 2,2-

dimetoxi-2-fenil-acetofenona (2,72 g, 10,61 mmol) y una lámpara UVP (4 vatios) que se colocó dentro de los 2 centímetros de la pared de vidrio se encendió en la función de onda larga (366 nanómetros). La reacción  
 5 alcanzó los 35 °C debido al calor proveniente de la lámpara. Después de 4 horas, todo el trifluoropropeno ya se había consumido o se había evaporado de la reacción. La luz se apagó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 22 horas, más  
 10 trifluoropropeno (3,1 g) se burbujeó a través de la mezcla a temperatura ambiente y la luz se encendió durante 2 horas más. La reacción había alcanzado el 93% de conversión, de modo que no se añadió más trifluoropropeno. La luz se apagó y la mezcla se  
 15 concentró en el rotovap (40 °C, 20 torr) para dar un líquido amarillo (45,7 g, 21,3:1 isómero lineal : ramificado, 75 % en peso puro de isómero lineal determinado por un ensayo estándar interno de GC, 34,3 g activo, 71% de rendimiento en recipiente).

20

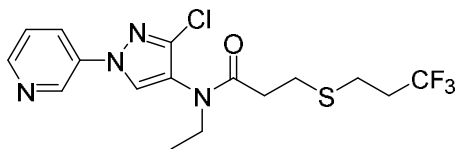
**Ruta de síntesis alternativa de:** 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propionato de metilo

Un reactor Parr de acero inoxidable de 100 mL se cargó con 3-mercaptopropionato de metilo (4,15 g, 34,5  
 25 mmol), tolueno (30,3 g) y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-

dimetil)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 controló la presión. 3,3,3-Trifluoropropeno (3,40 g, 35,4 mmol) se añadió por medio  
 5 de un cilindro de transferencia y la reacción se dejó calentar hasta 20 °C. Después de 23 horas la reacción se calentó hasta 50 °C durante 1 hora para descomponer cualquier iniciador V-70 restante. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución se  
 10 concentró para proporcionar el compuesto del título (7,01 g, 66%, 70,3 % en peso de isómero lineal por ensayo estándar interno de GC, 4,93 g active, 66%, 24:1 lineal:ramificado por GC, 18:1 lineal:ramificado por flúor RMN).

15

**Ejemplo 8:** *N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida  
 (Compuesto 8.5)



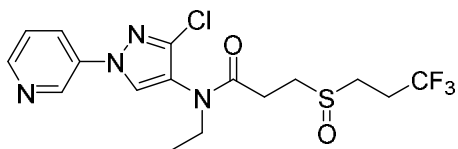
20 Un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 mL, equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura y entrada de nitrógeno se cargó con carbonato de cesio (654 mg, 2,01 mmol), *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-

il)-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida (380 mg, 1,00 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5 mL). Yodoetano (0,0890 mL, 1,10 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas, en cuyo momento el análisis de cromatografía en capa fina (eluyente: acetato de etilo) indicó que sólo quedaba una traza de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se añadió agua (20 mL). Se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL) y la capa orgánica combinada se concentró hasta sequedad a <40 °C. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna usando 0-100% de acetato de etilo/hexanos como eluyente. Las fracciones que contienen producto puro se concentraron hasta sequedad para obtener un aceite incoloro (270 mg, 66%): p. f. 79-81 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,11 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,60 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,24 (ddd, *J* = 8,4, 2,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,60 (ddd, *J* = 8,4, 4,7, 0,8 Hz, 1 H), 3,62 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,66-2,57 (m 2 H), 2,57-2,44 (m, 2 H), 2,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); EIMS *m/z* 406 ([*M*]<sup>+</sup>).

**Ruta de síntesis alternativa de:** *N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida (Compuesto 8.5)

A un recipiente de base redonda de 3 bocas (50 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0,130 g, 3,28 mmol) y sulfolano (16 mL). La suspensión gris se agitó durante 5 minutos, luego se añadió la *N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanamida (1,20 g, 3,16 mmol) disuelta en sulfolano (25 mL) lentamente gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se volvió una suspensión gris clara después de 3 minutos y se dejó bajo agitación durante 5 minutos tras lo cual se añadieron bromuro de etilo (0,800 mL, 10,7 mmol) y yoduro de potasio (0,120 g, 0,720 mmol) secuencialmente. La suspensión turbia luego se dejó agitar a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó después de 6 horas vertiendo gota a gota en solución fría de formiato de amonio / acetonitrilo (30 mL). La solución de color naranjada resultante se agitó y el tetrahidrofurano (40 mL) se añadió. La mezcla se ensayó, usando octanofenona como un estándar y se halló que contenía 1,09 g (85%) del producto deseado con una selectividad versus el producto de descomposición de tipo retro-Michael de 97:3.

**Ejemplo 9:** *N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)sulfoxo)propanamida  
(Compuesto 9.5)

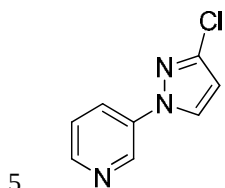


*N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etil-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)

La propanamida (57,4 g, 141 mmol) se agitó en  
 5 metanol (180 mL). A la solución resultante se añadió  
 peróxido de hidrógeno (43,2 mL, 423 mmol) gota a gota  
 usando una jeringa. La solución se agitó a temperatura  
 ambiente durante 6 horas, en cuyo momento el análisis de  
 LCMS indicó que el material de partida se había  
 10 consumido. La mezcla se vertió en diclorometano (360 mL)  
 y se lavó con carbonato de sodio acuoso (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). La capa  
 orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró  
 para proporcionar un aceite amarillo viscoso. El producto  
 crudo se purificó por cromatografía flash en columna  
 15 usando 0 – 10% de metanol/acetato de etilo como eluyente  
 y las fracciones puras se combinaron y se concentraron  
 para obtener el producto deseado en forma de un aceite  
 (42,6 g, 68%): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,09 (dd, *J* =  
 2,8, 0,7 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,60 (dd, *J* = 4,7, 1,4  
 20 Hz, 1 H), 8,24 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,60  
 (ddd, *J* = 8,4, 4,7, 0,8 Hz, 1 H), 3,61 (q, *J* = 7,4, 7,0  
 Hz, 2 H), 3,20 – 2,97 (m, 2 H), 2,95 – 2,78 (m, 2 H),

2,76 – 2,57 (m, 2 H), 2,58 – 2,45 (m, 2 H), 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H); ESIMS  $m/z$  423 ( $[M+H]^+$ ).

**Ejemplo 10:** 3-(3-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)



Un recipiente de base redonda de 3 bocas de 250 mL se cargó con 2-acetamidoacrilato de metilo (4,91 g, 34,3 mmol) y etanol (40 mL). El diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina (5 g, 27,5 mmol) se añadió, seguido por etóxido de sodio (7,48 g, 110 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas, en cuyo momento el análisis de cromatografía en capa fina [eluyente: 10% de metanol/diclorometano] indicó que el material de partida había desaparecido y se había formado un producto mayor:

10

ESIMS  $m/z$  221 ( $[M+H]^+$ ). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró para obtener un sólido amarillo. El sólido resultante se cargó lentamente con cloruro de fosforilo (29,2 g, 191 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas, en cuyo momento una

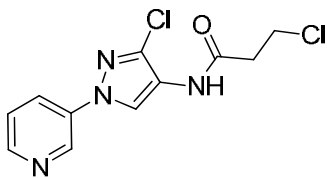
15

muestra de la mezcla de reacción se diluyó con agua y se alcalinizó con solución al 50 % en peso de hidróxido de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se analizó por cromatografía en

20

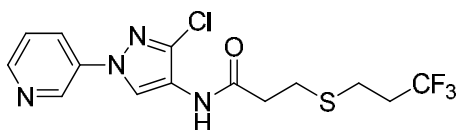
capa fina [eluyente: acetato de etilo], que indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a 40 °C para remover cloruro de fosforilo y el residuo se neutralizó lentamente con agua (40 mL) a <30  
 5 °C. La solución resultante se alcalinizó con solución al 50 % en peso de hidróxido de sodio y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas se concentraron hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna  
 10 usando 40-50% de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones que contienen el producto puro se concentraron hasta sequedad para obtener un sólido blanco, que luego se secó al vacío a temperatura ambiente para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco (2,4 g, 49%): p. f.  
 15 104-106 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, *J* = 27 Hz, 1 H), 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,47-7,34 (m, 1 H), 6,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,01, 142,72, 140,12, 135,99,  
 20 128,64, 126,41, 124,01, 108,08; EIMS *m/z* 179 ([M]<sup>+</sup>).

**Ejemplo 11:** 3-Cloro-*N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)propanamida (5e)



Un recipiente de base redonda de tres bocas de 100 mL 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). El bicarbonato de sodio (1,08 g, 6,17 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C. El cloruro de 3-cloropropanoilo (0,783 g, 6,17 mmol) se añadió gota a gota a <20 °C. La reacción se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 2 horas, en cuyo momento el análisis de cromatografía en capa fina (eluyente: acetato de etilo) indicó que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad para obtener un sólido blanco (1,40 g, 96%): p. f. 152–154 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,04 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,54 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1 H), 8,23 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 8,4, 4,7, Hz, 1 H), 3,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,94 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167,90, 147,50, 139,47, 135,46, 133,47, 125,51, 124,20, 122,47, 119,87, 40,63, 37,91; ESIMS *m/z* 285 ([*M*+*H*]<sup>+</sup>).

**Ejemplo 12:** *N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)-propanamida (Compuesto 5.5)



5        Un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 mL se cargó con 3-cloro-*N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)propanamida (570 mg, 2,00 mmol) y metanol (10 mL), se añadió hidróxido de potasio (135 mg, 2,40 mmol), seguido por 3,3,3-trifluoropropano-1-tiol (312 mg, 2,40 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 horas, en cuyo momento el análisis de cromatografía en capa fina [eluyente: acetato de etilo] indicó que la reacción estaba completa para dar exclusivamente un nuevo producto. Se enfrió hasta 20 °C y se diluyó con agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad para obtener un aceite amarillo claro, que solidificó después de reposar para dar un sólido amarillo claro (700 mg, 92%): p. f. 99–102 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1 H), 9,05 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,54 (dd, *J* = 4,5, 1,4 Hz, 1 H), 8,21 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 8,4, 4,7 Hz, 1 H), 2,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,74 (td,

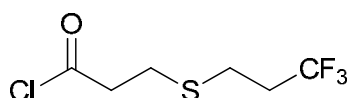
10

15

20

$J = 6,5, 5,6, 4,2 \text{ Hz}, 4 \text{ H}), 2,59 \text{ (ddd, } J = 11,7, 9,7, 7,4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ ;  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,32, 147,49, 139,44, 135,47, 133,40, 126,60 (q,  $J = 296 \text{ Hz}$ ), 125,49, 124,23, 122,30, 120,00, 35,18, 33,42 (q,  $J = 27,2 \text{ Hz}$ ),  
 5 26,77, 23,05 (q,  $J = 3,3 \text{ Hz}$ ); EIMS  $m/z$  378 ( $[\text{M}]^+$ ).

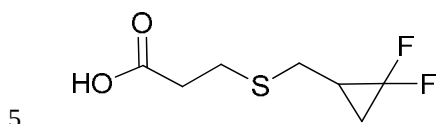
**Ejemplo 13:** Cloruro de 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoílo



10 Un recipiente de base redonda seco de 5 L equipado con agitador magnético, entrada de nitrógeno, condensador de reflujo y termómetro, se cargó con ácido 3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)propanoico (188 g, 883 mmol) en diclorometano (3 L). El cloruro de tionilo (525 g, 321  
 15 mL, 4,42 mol) se añadió luego gota a gota durante 50 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (aproximadamente 36 °C) durante dos horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La concentración al vacío en un evaporador rotativo, seguido por destilación  
 20 (40 Torr, producto recolectado de 123 – 127 °C) dio el compuesto del título en forma de un líquido incoloro transparente (177,3 g, 86%):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,20 (t,  $J = 7,1 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$ ), 2,86 (t,  $J = 7,1 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$ ),

2,78 – 2,67 (m, 2 H), 2,48 – 2,31 (m, 2 H);  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d -66,42, -66,43, -66,44, -66,44.

**Ejemplo 14:** Ácido 3-(((2,2-Difluorociclopropil)metil)tio)propanoico



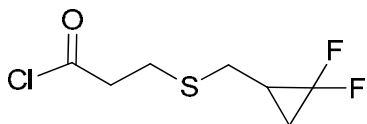
El hidróxido de potasio en polvo (423 mg, 7,54 mmol) y 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano (657 mg, 3,84 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución agitada de ácido 3-mercaptopropanoico (400 mg, 3,77 mmol) en metanol (2 mL) a temperatura ambiente. La suspensión blanda resultante se agitó a 65 °C durante 3 horas y se neutralizó con ácido 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 se concentraron al vacío para dar la molécula del título en forma de un aceite incoloro (652 mg, 84%): IR (KBr película delgada) 3025, 2927, 2665, 2569, 1696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 2,85 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 2,82 – 2,56 (m, 4 H), 1,88 – 1,72 (m, 1 H), 1,53 (dddd,  $J$  = 12,3, 11,2, 7,8, 4,5 Hz, 1 H), 1,09 (dtd,  $J$  = 13,1, 7,6, 3,7 Hz, 1 H); ESIMS  $m/z$  195,1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

10

15

20

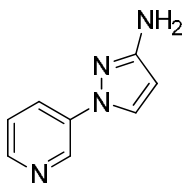
**Ejemplo 15:** Cloruro de 3-(((2,2-Difluorociclopropil)metil)tio)propanoílo



En un recipiente de base redonda de 3 bocas de 3 L  
 5 equipado con un agitador superior, una sonda de temperatura y embudo de adición y una entrada de nitrógeno se cargó con ácido 3-(((2,2-difluorociclopropil)-metil)tio)propanoico (90,0 g, 459 mmol) que se extrajo inmediatamente en dicloro-metano  
 10 (140 mL) con agitación. A temperatura ambiente, se añadió cloruro de tionilo (170 mL, 2293 mmol) en diclorometano (100 mL) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se calentó durante 2 horas. La reacción se determinó completa por <sup>1</sup>H RMN (una alícuota  
 15 de la mezcla de reacción se extrajo y se concentró por evaporador rotativo). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y la mezcla se transfirió a un recipiente de base redonda seco de 3 L y se concentró por medio del evaporador rotativo. Esto dio como resultado 95  
 20 g de un aceite de color miel. Los contenidos se filtraron por gravedad a través del papel y el papel se enjuagó con éter dietílico (10 mL). El enjuague se añadió al recipiente. Esto dio un líquido amarillo transparente. El líquido se colocó en un evaporador rotativo para remover

el éter. Esto dio 92,4 g de un aceite amarillo. El aceite se destilaciónló por Kugelrohr (p. e. 100–110 °C/0,8–0,9 mm Hg) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (81,4 g, 81 %): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 3,27 – 3,12 (m, 2 H), 2,89 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,67 (ddd, J = 6,8, 2,6, 1,0 Hz, 2 H), 1,78 (ddq, J = 13,0, 11,3, 7,4 Hz, 1 H), 1,64 – 1,46 (m, 1 H), 1,09 (dtd, J = 13,2, 7,7, 3,7 Hz, 1 H).

10 **Ejemplo 16:** 3-(3-Amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a)



A un recipiente de base redonda de tres bocas (50 mL) equipado con un condensador de reflujo se introdujo cloruro de 3-hidrazinopiridina (1,82 g, 10,0 mmol) y etanol anhidro (10,0 mL). Etóxido de sodio (21 % en peso en etanol, 11,8 mL, 31,5 mmol) se añadió durante 5 minutos y la temperatura interna se incrementó de 23 °C a 30 °C. La suspensión marrón clara resultante se volvió rosa claro después de agitar durante 10 minutos. 3-Etoxiacrilonitrilo (2,06 mL, 20,0 mmol) se añadió durante 5 minutos y la temperatura interna quedó en 30 °C. La mezcla amarilla se agitó a 78 °C bajo nitrógeno durante 5 horas y luego se enfrió hasta 15 °C. El ácido clorhídrico

(4 M en 1,4-dioxano, 2,90 mL) se añadió lentamente para neutralizar cualquier exceso de base formando una suspensión marrón clara. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón. El sólido se  
5 dividió en agua (30 mL) y acetato de etilo (50 mL). El sólido marrón claro insoluble se recolectó por filtración para obtener la primera porción de producto (0,340 g, >95% puro por  $^1\text{H}$  RMN). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos  
10 combinados se concentraron para obtener un sólido húmedo marrón oscuro. La mezcla se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se filtró y se lavó con heptano (20 mL) para obtener la segunda porción de producto como un sólido marrón (1,00 g, >95% puro por  $^1\text{H}$  RMN). El compuesto del  
15 título se obtuvo como un sólido marrón (1,34 g, 84%):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,93 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 8,33 (dd,  $J = 4,8, 1,2$  Hz, 1 H), 8,23 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 8,01 (ddd,  $J = 8,4, 2,8, 1,2$  Hz, 1 H), 7,42 (dd,  $J = 8,4, 4,8$  Hz, 1 H), 5,80 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 5,19 (bs, 2 H, -  
20  $\text{NH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  157,7, 144,7, 138,0, 136,2, 128,3, 123,9, 123,2, 97,1; EIMS  $m/z$  160 ( $[\text{M}]^+$ ); HPLC (columna Zorbax SB-C8, P/N: 863954-306; fase móvil: A = agua (0,1% de ácido fórmico), B = acetonitrilo (0,01% de ácido fórmico); gradiente del 5 al 100% de

acetonitrilo durante 15 minutos; flujo: 1,0 mL/minuto):  
 $t_R = 1,95$  minutos.

**Ruta de síntesis alternativa de:** 3-(3-Amino-1H-  
5 pirazol-1-il)piridina (8a)

Un recipiente de base redonda de 4 bocas (500 mL) se cargó con cloruro de cobre (I) (2,51 g, 25,3 mmol), 1H-pirazol-3-amina (15,8 g, 190 mmol), carbonato de potasio (35,0 g, 253 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (100 mL). La  
10 mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 10 minutos y la 3-bromopiridina (12,2 mL, 127 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 110 °C durante 18 horas, en cuyo momento el análisis de HPLC indicó que quedaba el ~15,5% de 3-bromopiridina. La reacción se dejó enfriar hasta 20 °C y  
15 se concentró para dar un residuo marrón. Luego se añadió agua (200 mL) y la suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas y se filtró. El sólido se enjuagó con agua (2 × 50 mL) y se secó para obtener un sólido verde pálido. El sólido se suspendió en agua (200 mL) y la  
20 suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas y se filtró en caliente a través de un taco de Celite®. El taco se enjuagó con agua caliente (50 mL). Los filtrados combinados se dejaron enfriar hasta 20 °C para obtener una suspensión amarilla, que se agitó a 20 °C  
25 durante 2 horas y se filtró. El sólido se enjuagó con

agua (2 × 50 mL) y se secó al aire para obtener el producto deseado en forma de un sólido cristalino amarillo claro (11,6 g, 57%).

5        **Ruta de síntesis alternativa de:** 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a)

**Etapas 1.** 1-(Piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amina (9a)

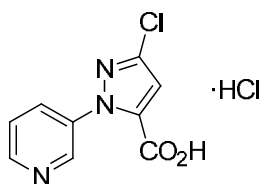
      A un recipiente de base redonda de 4 bocas (250 mL)  
10 se cargó etanolato de sodio (21 % en peso en etanol, 32 mL). El diclorhidrato de 3-Hidrazinopiridina (5,00 g, 27,5 mmol) se añadió, causando una exotermia de 20 °C a 58 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta 20 °C y se añadió acrilonitrilo (2,91 g, 54,9 mmol). La reacción se calentó  
15 a 60 °C durante 5 horas y se enfrió hasta 20 °C. El exceso de etanolato de sodio se neutralizó con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 6,88 mL, 27,5 mmol) a <20 °C. La mezcla se absorbió en gel de sílice (10 g) y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se  
20 purificó por cromatografía flash en columna usando 0–10% de metanol/diclorometano como eluyente. Las fracciones que contienen producto puro se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,28 g, 74%): p. f. 156–160 °C; <sup>1</sup>H  
25 RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (dd, *J* = 2,8, 0,8 Hz, 1 H),

8,01 (dd,  $J = 4,6, 1,4$  Hz, 1 H), 7,22 (ddd,  $J = 8,4, 2,8, 1,5$  Hz, 1 H), 7,12 (ddd,  $J = 8,4, 4,6, 0,8$  Hz, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 3,70 (t,  $J = 9,3$  Hz, 2 H), 2,92 (t,  $J = 9,3$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 154,23, 144,78, 139,22, 135,08, 123,44, 119,44, 49,23, 32,74; ESIMS  $m/z$  163 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Etapas 2.** 1-(Piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amina (8a)

A un recipiente de base redonda de 3 bocas (100 mL) se cargó 1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amina (1,00 g, 6,17 mmol) y acetonitrilo (20 mL). Se añadió óxido de manganeso (IV) (2,68 g, 30,8 mmol), causando una exotermia de 20 °C a 25 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, tras lo cual se filtró a través de un taco de Celite® y el taco se enjuagó con acetonitrilo (20 mL). Luego se añadió agua (20 mL) se añadió a los filtrados combinados y la mezcla resultante se concentró en 10 mL. Luego se añadió agua (20 mL) y la mezcla resultante se volvió a concentrar en 10 mL. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas y se filtró. La torta filtrante se enjuagó con agua (2 × 5 mL) y se secó para obtener el compuesto del título as un sólido marrón (0,680 g, 69%).

**Ejemplo 17:** Clorhidrato de ácido 3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6e)



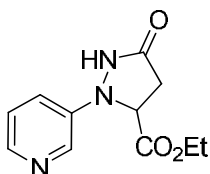
El 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato  
 5 de metilo (3,83 g, 16,1 mmol) se agitó en dioxano (53,7 mL). La suspensión naranja se calentó hasta obtener una solución. El hidróxido de litio hidratado (1,01 g, 24,2 mmol) en agua (26,9 mL) se añadió para obtener una solución roja más oscura. La reacción se agitó a  
 10 temperatura ambiente durante 1 horas, en cuyo momento la LCMS mostró que el correspondiente ácido es el producto principal. La mezcla anaranjada se concentró hasta sequedad y el residuo se mezcló con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (100 mL). La suspensión se calentó a reflujo  
 15 durante 1 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y la torta filtrante se enjuagó con dioxano. El sólido se secó al vacío a 50 °C para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco (4,00 g, 91%): p. f. 244–246 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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); <sup>13</sup>C

RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158,71, 146,00, 143,44, 140,36, 137,00, 136,83, 125,19, 111,71; ESIMS  $m/z$  224 ( $[M+H]^+$ ).

**Ruta de síntesis alternativa de:** clorhidrato de  
5 ácido 3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

El 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 6,0 mmol) se agitó en ácido clorhídrico concentrado (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo para obtener una solución amarilla. Después de  
10 calentar durante la noche, un sólido había precipitado y el análisis de LCMS de la mezcla indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió dioxano (50 mL). La mezcla se concentró hasta sequedad. El acetonitrilo (50  
15 mL) se añadió y la mezcla resultante se concentró. El residuo se secó al vacío a 40 °C para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (1,6 g, 97%).

**Ejemplo 18:** 5-oxo-2-(piridin-3-il)pirazolidin-3-  
20 carboxilato de etilo

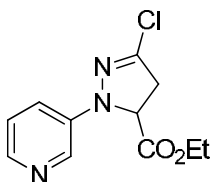


Un recipiente de base redonda de 4 bocas (250 mL) se cargó con etóxido de sodio (21 % en peso en etanol, 56

mL, 192 mmol). El diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina (10,0 g, 55,0 mmol) se añadió, causando una exotermia de 20 °C a 32 °C. La reacción se dejó enfriar hasta 20 °C y el maleato de dietilo (13,4 mL, 82,0 mmol) se añadió y la  
 5 reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta 20 °C y se neutralizó con ácido acético. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y el  
 10 residuo se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo como eluyente en el compuesto del título como un aceite azul (6,60 g, 51%): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 ([M+H]<sup>+</sup>).

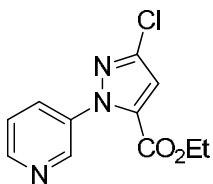
20

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



Un recipiente de base redonda de 3 bocas (100 mL) se cargó con 5-oxo-2-(piridin-3-il)pirazolidin-3-carboxilato de etilo (8,50 g, 36,1 mmol) y acetonitrilo (40 mL). El tricloruro de fosforilo (4,05 mL, 43,4 mmol) se cargó y la reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 20 °C y se añadió agua (100 mL). El carbonato de sodio se añadió para ajustar el pH a 8 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas se concentraron hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna usando 30–80% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (7,30 g, 79%): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 ([M+H]<sup>+</sup>).

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

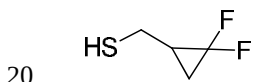


Un recipiente de base redonda de 3 bocas (100 mL) se cargó con 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-dihidropirazol-5-carboxilato de etilo (2,00 g, 7,88 mmol) y acetonitrilo (20 mL). El óxido de manganeso (IV) (3,43 g, 39,4 mmol) se añadió, causando una exotermia de 20 °C a 21 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se añadió óxido de manganeso (IV) adicional (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 sequedad y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna usando 10-60% de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones puras se concentraron hasta sequedad para obtener un sólido blanco después de secar (1,84 g, 93%): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,90, 149,88, 147,01, 141,41, 136,24, 135,27, 133,34, 123,11, 111,97, 61,87, 13,98; ESIMS *m/z* 252 ([*M*+*H*]<sup>+</sup>).

**Ruta de síntesis alternativa de: 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo**

Un vial (20 mL) se cargó con 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-dihidropirazol-5-carboxilato de etilo (0,500 g, 1,97 mmol) y acetonitrilo (5 mL). El persulfato de sodio (0,799 g, 2,96 mmol) se añadió, seguido por ácido sulfúrico (0,733 g, 7,88 mmol) (Se observó una exotermia). La reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 20 °C y se vertió en agua (20 mL). La mezcla se alcalinizó con sodio carbonato a pH 9 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se concentraron en un residuo, que se purificó por cromatografía flash en columna usando 50% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,280 g, 56%).

**Ejemplo PE-1:** preparación profética de (2,2-difluorociclopropil)metanotiol



A una solución de 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano (aproximadamente 1 eq) en un solvente, tales como metanol (a una concentración que va de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 1 M), a

temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C se puede añadir ácido tioacético (aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes) y una base, tales como carbonato de potasio (aproximadamente 1 equivalente a 2 equivalentes). Una cantidad adicional de una base, tales como carbonato de potasio (aproximadamente 1 equivalente a 2 equivalentes) se puede añadir después de un tiempo que va de aproximadamente 30 minutos a 2 horas a la mezcla para remover el grupo acilo. La reacción se puede agitar hasta determinar que estaba completa. El producto se puede obtener luego usando técnicas estándar de química orgánica para elaboración y purificación.

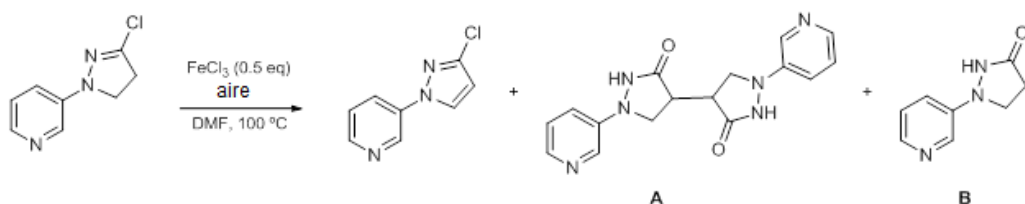
**Preparación profética alternativa de: (2,2-Difluorociclopropil)metanotiol**

A una solución de 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano (aproximadamente 1 eq) en un solvente, como metanol (a una concentración que va de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 1 M), a temperaturas de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C se puede añadir ácido tioacético (aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes) y una base, tales como carbonato de potasio (aproximadamente 1 equivalente a 2 equivalentes). El

producto intermediario de tioéster se puede obtener luego usando técnicas estándar de química orgánica para elaboración y purificación. Al tioéster (aproximadamente 1 equivalente) en un solvente, como metanol (a una  
 5 concentración que va de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 1 M), a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C se puede añadir una base, como carbonato de potasio (aproximadamente 1 equivalente a 2 equivalentes). La  
 10 reacción se puede agitar hasta determinar que estaba completa. El producto se puede obtener luego usando técnicas estándar de química orgánica para elaboración y purificación.

## 15 EJEMPLOS COMPARATIVOS

**Ejemplo CE-1:** Oxidación de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridina (5a) en 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b) usando cloruro de hierro (III)

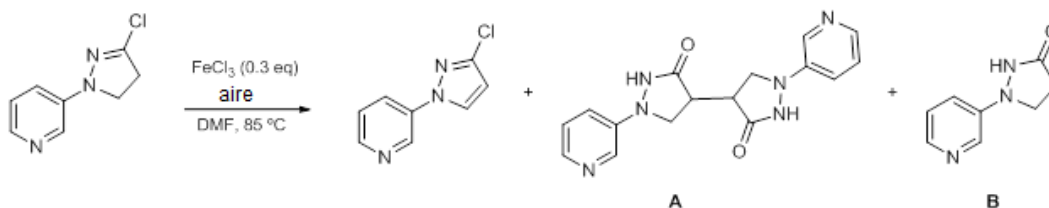


20 A una solución marrón transparente de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridina (0,480 g, 3,65 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (5,4 mL) en un recipiente de

base redonda (25 mL) se añadió cloruro de hierro (III) anhidro (0,215 g, 1,33 mmol, 0,5 eq.) que llevó a una solución marrón oscuro. Aire seco se burbujeó a través de la mezcla por medio de un tubo de Teflón. La mezcla se  
5 agitó a 100 °C durante 19 horas y se enfrió hasta 40 °C. La LC-MS indicó la desaparición de material de partida junto con una cantidad significativa (>50%) de subproductos de a-dimerización (A): ESIMS  $m/z$  325 ( $[M+H]^+$ ) e hidrólisis (B): ESIMS  $m/z$  164 ( $[M+H]^+$ ) de  
10 material de partida. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna usando 0-60% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para obtener el producto que contiene *N,N*-dimetilformamida. Después de secar a alto vacío durante  
15 16 horas, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,164 g, 35%).

Condiciones de LC-MS: columna Phenomenex Kinetex C<sub>18</sub>, 40 °C, inyección de 1 µL; 1 mL/min flujo; 95% agua (0,1% de ácido fórmico) / 5% de acetonitrilo (0,05% de ácido  
20 fórmico), gradiente al 50% de acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) durante 15 min., 3 min. tiempo post.  $t_r$  (B) = 2,18 min,  $t_r$  (A) = 5,16 min,  $t_r$  (producto) = 6,27 min.

**Ejemplo CE-2:** Oxidación de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5a) en 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) usando cloruro de hierro (III)

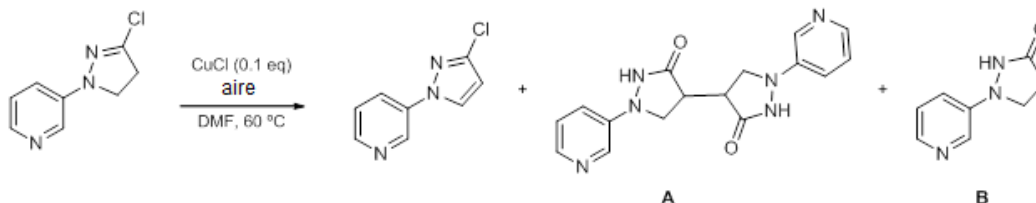


5        A una solución de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (0,543 g, 3,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (6,0 mL) en un recipiente de base redonda (25 mL) se añadió cloruro de hierro (III) anhidro (0,146 g, 0,900 mmol, 0,3 eq.) que llevó a una solución

10    marrón oscura. La mezcla se agitó a 85 °C usando se burbujeó aire seco a través de la mezcla por medio de un tubo de Teflón. La LC-MS indicó 7,3% de conversión en el producto deseado junto con 20% de conversión en subproducto dimérico (A) a 3,5 horas. Después de 22

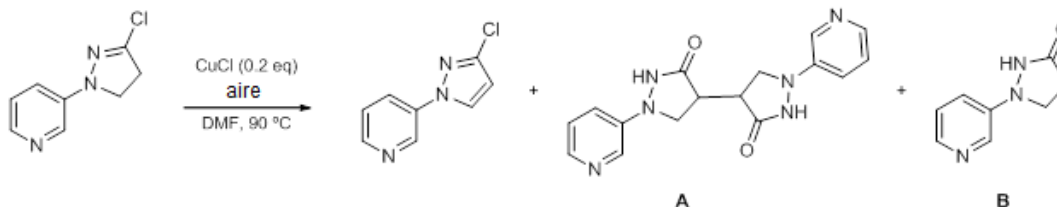
15    horas, la LC-MS indicó 9,6% de conversión en el producto deseado junto con 22% de conversión en subproducto dimérico (A). La reacción se detuvo y no se realizó un posterior aislamiento.

20    **Ejemplo CE-3:** Oxidación de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5a) en 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) usando cloruro de cobre (I) catalítico



A una solución de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (0,543 g, 3,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (3,0 mL) en un recipiente de base redonda (10 mL) se añadió cloruro de cobre (I) (0,300 g, 0,300 mmol, 0,1 eq.) que llevó a una suspensión verde. Aire seco se burbujeó a través de la mezcla. La mezcla verde oscura resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas y la LC-MS indicó 1,8% de conversión en el producto deseado junto con 0,7% de conversión en subproducto dimérico (A). La mezcla no se purificó.

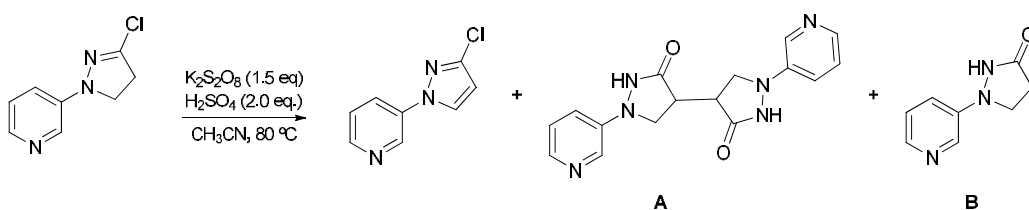
**Ejemplo CE-4:** Oxidación de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5a) en 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) usando cloruro de cobre (I) catalítico



A una solución de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (0,543 g, 3,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (3,0 mL) en un recipiente de base

redonda (10 mL) se añadió cloruro de cobre (I) anhidro (0,0590 g, 0,600 mmol, 0,2 eq.) que llevó a una suspensión verde oscura. La mezcla se agitó a 90 °C cuando se burbujeó aire seco a través de por medio de un tubo de Teflón. La solución se volvió marrón oscura y la LC-MS indicó un 31% de conversión en el producto deseado junto con 8,3% de conversión en subproducto dimérico (A) a 16 horas. Después de 22 horas, la LC-MS indicó un 35% de conversión en el producto deseado junto con un 8,5% de conversión en subproducto dimérico (A). La reacción se detuvo y no se realizó un posterior aislamiento.

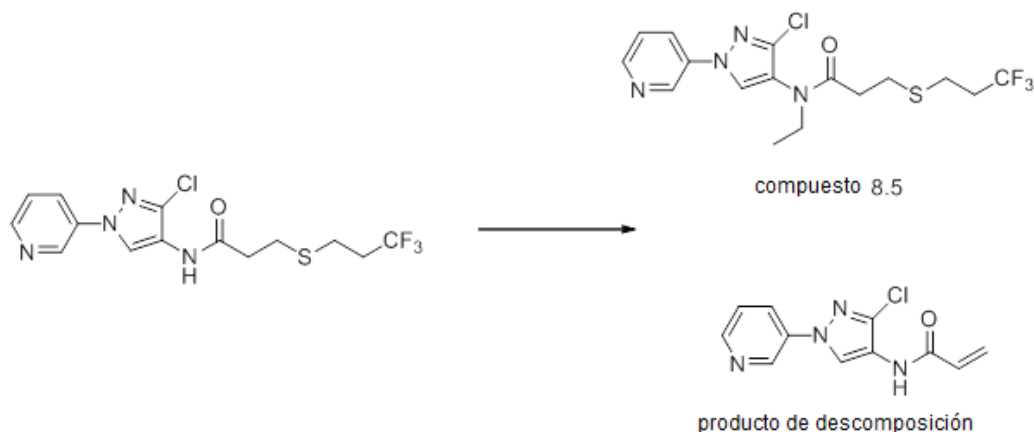
**Ejemplo CE-5:** Oxidación de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridina (5a) en 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b) usando persulfato de potasio en acetonitrilo



A una solución de 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridina (0,181 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo seco (3,0 mL) en un recipiente de base redonda (10 mL) se añadió persulfato de potasio (0,405 g, 1,50 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió ácido sulfúrico (conc., 0,106 mL, 2,00 mmol, 2,0

eq.) lentamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Se formó un sólido marrón viscoso en la parte inferior del recipiente y que contenía mayormente material de partida por LC-MS. La LC-MS de la solución  
 5 indicó sólo material de partida y ninguna conversión en producto deseado.

**Ejemplo CE-6:** Alquilación versus descomposición de tipo retro-Michael



10

Una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 1,03 eq) y solvente (1 vol) se agitó durante 5 minutos. *N*-(3-Cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-((3,3,3-trifluoropropil)tio)-propanamida (1 eq) disuelta en  
 15 solvente (2 vol) se añadió lentamente gota a gota durante 5 minutos. Bromuro de etilo (3,3 eq) y aditivo (0,22 eq) se añadieron secuencialmente. La suspensión luego se dejó bajo agitación a temperatura ambiente hasta observar el consumo de material de partida. Se determinó la

selectividad del compuesto 6.3 respecto del producto de descomposición por HPLC (ver la **Tabla 2**).

**Tabla 2**

| Entrada | Aditivo                    | Solvente                     | Time (horas) | Compuesto 8.5:producto de descomposición |
|---------|----------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------------------|
| 1       | yoduro de tetrabutilamonio | <i>N,N</i> -dimetilformamida | 24           | 81:19                                    |
| 2       | yoduro de potasio          | <i>N,N</i> -dimetilformamida | 72           | 94:6                                     |
| 3       | yoduro de potasio          | <i>N</i> -metilpirolidinona  | 20           | 92:8                                     |

- 5 **Ejemplo CE-7:** 3-Cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina



**Intento de descarboxilación con ácido sulfúrico:**

- clorhidrato de ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-  
 10 5-carboxílico (1,00 g, 2,50 mmol) se disolvió en sulfolano caliente (12,5 mL). Se añadió ácido sulfúrico

(1,35 mL, 25,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C. Después de agitar durante 1 hora, LCMS indicó que la reacción no se produjo. La reacción se calentó luego a 130 °C durante 2 horas, en cuyo momento  
5 la LCMS no indicó cambios. Más ácido sulfúrico (4 mL) se añadió y la reacción se calentó a 150 °C durante 2 horas, en cuyo momento la LCMS mostró un nuevo pico principal que no correspondía al producto deseado.

**Intento de descarboxilación con trifluoroacetato de  
10 paladio (II)/ácido trifluoroacético:** clorhidrato de ácido 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (1,00 g, 2,50 mmol) se disolvió en una mezcla de dimetilsulfóxido (0,625 mL) y *N,N*-dimetilformamida (11,9 mL). Ácido trifluoroacético (1,93 mL, 25,0 mmol) se  
15 añadió 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, en cuyo momento la LCMS indicó que se había producido una reacción, pero no se había formado ningún producto.

20

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo A: ensayos biológicos con el Áfido Verde de los Durazneros (GPA, Green Peach Aphid (*Myzus persicae*) (MYZUPE)

El GPA es la plaga de áfidos más significativa de los durazneros: causa un retardo del crecimiento, arrugamiento de las hojas, y la muerte de varios tejidos. También es una causa de riesgo por cuanto actúa como un vector para el transporte de virus de plantas, tales como el virus Y de la papa y el virus del enrollado de las hojas de la papa con respecto a los miembros de la familia de las solanáceas, papa inclusive, y de diversos virus mosaico con respecto a muchas otras plantas de cultivo alimenticias. El GPA ataca plantas tales como brócoli, bardana, col, zanahorias, coliflor, daikon, berenjena, porotos verdes, lechuga, macadamia, papaya, pimientos, batata, tomates, berro y calabacín, entre otras plantas. El GPA también ataca muchas plantas de cultivo ornamentales tales como claveles, crisantemo, col de floración blanca, flor de Pascua, y rosas. El GPA ha desarrollado una resistencia frente a muchos plaguicidas.

Varias de las moléculas reveladas en la presente fueron sometidas a ensayo con respecto al GPA mediante los procedimientos que se describen a continuación.

Unas plántulas de col cultivadas en macetas de 7,6 cm con dos o tres pequeñas hojas verdaderas (de 3 a 5

cm), fueron utilizadas como sustrato de ensayo. Las plántulas fueron infestadas con 20-5- GPA (etapas de adultos sin alas y de ninfa) un día antes de la aplicación del producto químico. Para cada tratamiento se  
5 utilizaron cuatro postes con plántulas individuales. Los compuestos de ensayo (2 mg) fueron disueltos en 2 ml de solvente acetona/metanol (1:1), formándose soluciones de trabajo de 1.000 ppm de compuestos de ensayo. Las soluciones de ensayo fueron diluidas 5X con 0.025% Tween  
10 20 en agua de manera de obtener la solución con 200 ppm de compuestos de ensayo. Se utilizó un rociador de tipo aspirador llevado en la mano para rociar una solución a ambos lados de las hojas de col hasta escurrimiento. Unas plantas de referencia (verificación con solvente) fueron  
15 rociadas con el diluyente que contenía solamente 20% en volumen de solvente acetona/metanol (1:1). Las plantas tratadas fueron conservadas en un ambiente de guarda durante tres días a una temperatura de aproximadamente 25 °C y bajo una humedad ambiente relativa (RH) antes de la  
20 evaluación. La evaluación fue llevada a cabo contando la cantidad de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. El porcentaje de control fue medido mediante la fórmula de corrección de Abbott (W.S. Abbott, "A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" J. Econ.  
25 Entomol. 18 (1925), pp.265-267) como sigue.

% de control corregido =  $100 * (X - Y) / X$

donde

X = cantidades de áfidos vivos sobre las plantas de verificación con solvente y

5 Y = cantidades de áfidos vivos sobre las plantas tratadas.

Los resultados se indican en la tabla titulada "Tabla 1: Tabla de evaluación para GPA (MYZUPE) y Oruga de Mosca Blanca de Batata (BEMITA)".

10

Ejemplo B: bioensayos para la oruga de mosca blanca de la (WF) (*Bemisia tabaci*) (BEMITA)

Se ha informado sobre la mosca blanca de la batata (*Bemisia tabaci*, Gennadius), en los EE. UU. desde fines  
15 del Siglo XIX. En 1986 en Florida, *Bemisia tabaci* se transformó en una plaga de importancia económica extrema. Las moscas blancas se alimentan habitualmente sobre la superficie inferior de las hojas de su planta huésped. De los huevos eclosiona una diminuta etapa de oruga que se  
20 mueve sobre la hoja hasta que inserta sus partes bucales, microscópicas y similares a un hilo, para alimentarse succionando el jugo del flema. Los adultos y las ninfas excretan una ligamasa (predominantemente azúcares de planta debido a la alimentación con el floema), un  
25 líquido viscoso, pegajoso, en el que crecen hongos

oscuros tiznados. Las infestaciones severas por adultos y de su progenie pueden causar la muerte de la plántula, o una reducción en el vigor y rendimiento de las plantas menos jóvenes, debidas simplemente a la extracción de los jugos. La ligamasa puede pegotear las hilachas del algodón entre sí, lo cual dificulta su procesamiento y por lo tanto reduce su valor. El hongo tiznado crece sobre los sustratos recubiertos de ligamasa, con lo que se oscurece la hoja y se reduce la fotosíntesis, y se reduce la calidad del fruto. Transmitió virus fitopatógenos que nunca habían afectado las plantas de cultivo e indujo trastornos fisiológicos en las plantas, tales como una maduración irregular del tomate y el trastorno de las hojas de plata de la calabaza. Las moscas blancas son resistentes a muchos insecticidas que anteriormente eran efectivos.

Unas plantas de algodón cultivadas en macetas de 3 pulgadas (7,6 cm), con una pequeña hoja verdadera (3-5 cm), fueron utilizadas como sustrato de ensayo. Las plantas fueron colocadas en un ambiente con moscas blancas adultas. Se permitió a los adultos depositar huevos durante 2-3 días. Después de un periodo de deposición de huevos de 2-3 días, las plantas fueron retiradas del ambiente de las moscas blancas adultas. Los adultos fueron retirados de las hojas mediante soplado

con un rociador Devilbliss llevado en la mano (23 psi). Las plantas infestadas con huevos (100 - 300 huevos por planta) fueron colocadas en un ambiente de guarda durante 5-6 días a 82°F y 50% de HR para permitir la eclosión de los huevos y la etapa de oruga. Se utilizaron cuatro plantas para cada tratamiento. Los compuestos de ensayo (2 mg) fueron disueltos en 1 mL de solvente acetona, formándose soluciones de trabajo de 2.000 ppm. Las soluciones de trabajo fueron diluidas 10X con 0,025% Tween 20 en agua de manera de obtener la solución con 200 ppm. Se utilizó un rociador Devilbliss manual para rociar una solución a ambos lados de las hojas de algodón hasta escurrimiento. Unas plantas de referencia (verificación con solvente) fueron rociadas con el diluyente solamente. Las plantas tratadas fueron conservadas en un ambiente de guarda durante 8 - 9 días a una temperatura de aproximadamente 82 °F y bajo una humedad ambiente relativa (RH) del 50% antes de la evaluación. La evaluación fue llevada a cabo contando la cantidad de ninfas vivas por planta bajo un microscopio. La actividad plaguicida se midió mediante la fórmula de corrección de Abbott (ver en lo que precede), y se presentó en la Tabla 1.

Tabla 1.- Tabla de evaluación para GPA (MYZUPE) y oruga de moca blanca de la batata (BEMITA)

| Compuesto ejemplo | BEMITA | MYZUPE |
|-------------------|--------|--------|
| 5a                | B      | B      |
| 5e                | A      | A      |
| Compuesto 5.5     | B      | A      |
| Compuesto 8.5     | A      | A      |
| Compuesto 9.5     | A      | A      |

% de control de mortalidad

Evaluación

80-100

A

Más de 0 - menos de 80

B

5 No se ensayó

C

No se observó actividad en este bioensayo

D

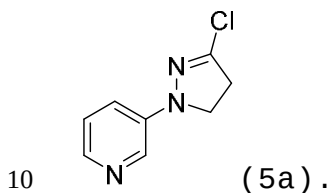
Debe entenderse que si bien esta invención ha sido descrita en la presente en términos de formas de realización específicas expuestas con detalle, tales formas de realización se presentan a modo de ilustración de los principios generales de la invención, y la invención no está necesariamente limitada a ellas. Determinadas modificaciones y variaciones en cualquier material, etapa de proceso o fórmula química, dados, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la presente invención, y debe considerarse que la totalidad de tales modificaciones y variaciones recaen dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

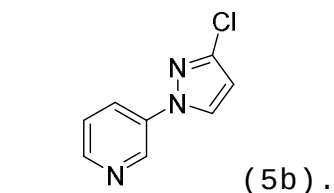
1. Un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con acrilato de metilo, en condiciones  
5 básicas, para obtener 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona;  
y

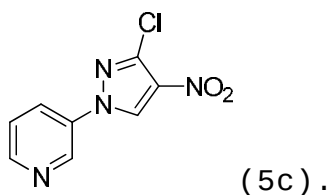
(b) clorar 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona con cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) para obtener cloruro de dihidropirazol (5a)



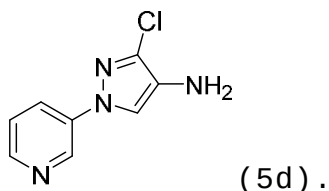
2. Un procedimiento que comprende oxidar cloruro de dihidropirazol (5a) para obtener 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b)



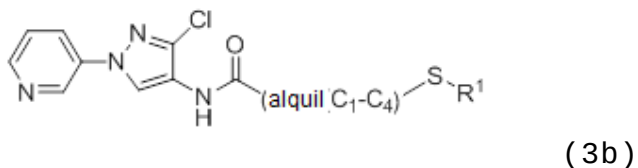
3. Un procedimiento que comprende nitrar la 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b) para obtener 3-(3-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridina (5c)



4. Un procedimiento que comprende reducir la 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c) para obtener 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d)



5. Un procedimiento que comprende hacer reaccionar la 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) con un carboniltioéter activado de la fórmula  $X^1C(=O)alquil$  C1-C4-S-R<sup>1</sup> para obtener tioéter plaguicida (3b)

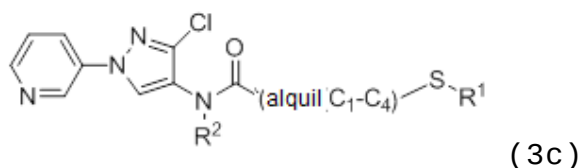


10 en donde,

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4-halocicloalquilo C3-C6, y

15 X<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en Cl, OC(=O)alquilo C1-C4 y un grupo que forma un ácido carboxílico activado.

6. Un procedimiento que comprende alquilar el tioéter plaguicida (3b) con R<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> para obtener tioéter plaguicida (3c),



en donde,

X<sup>2</sup> es un grupo saliente,

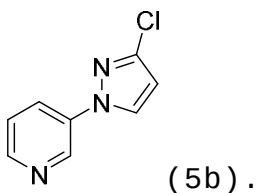
R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en  
 5 haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4- halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 y

R<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo  
 C1-C4 y alquinilo C2-C4.

7. Un procedimiento para producir 3-(3-cloro-1H-  
 10 pirazol-1-il)piridina (5b) que comprende

(a) hacer reaccionar diclorhidrato de 3-  
 hidrazinopiridina con 2-acetamidoacrilato de metilo para  
 obtener N-(3-oxo-1-(piridin-3-il)pirazolidin-4-  
 il)acetamida; y

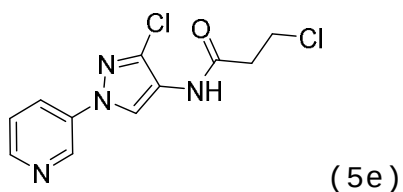
15 (b) clorar/eliminar la N-(3-oxo-1-(piridin-3-  
 il)pirazolidin-4-il)acetamida para obtener la 3-(3-cloro-  
 1H-pirazol-1-il)piridina (5b)



8. Un procedimiento que comprende

20 (a) hacer reaccionar la 3-cloro-N-etil-1-(piridin-3-il)-  
 1H-pirazol-amina (5d) con cloruro de 3-cloropropionilo

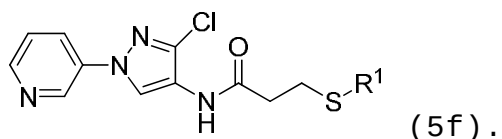
para obtener 3-cloro-*N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilpropanamida (5e);



**(b)** hacer reaccionar compuesto (5e) con HSR<sup>1</sup>

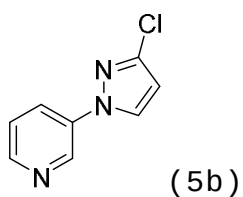
5 en donde

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4- halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para obtener el tioéter plaguicida (5f)

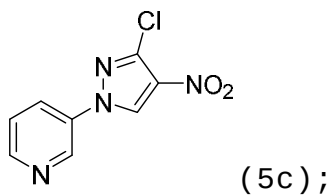


10 **9.** Un procedimiento que comprende:

**(a)** nitrar la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

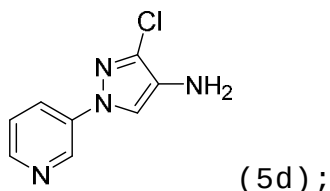


para obtener 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c)

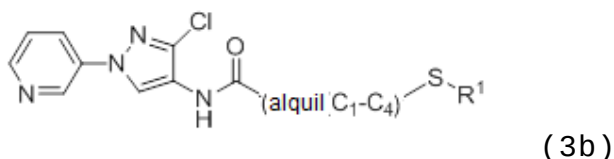


15

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



5 (c) hacer reaccionar la 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) con un carboniltioéter activado de la fórmula  $X^1C(=O)alquil\ C1-C4-S-R^1$  para dar el tioéter plaguicida (3b)

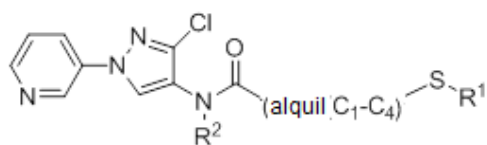


10 en donde,

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4-halocicloalquilo C3-C6, y

$X^1$  está seleccionado del grupo que consiste en Cl, 15  $OC(=O)alquilo\ C1-C4$  y un grupo que forma un ácido carboxílico activado; y

(d) alquilar tioéter plaguicida (3b) con  $R^2-X^2$  para obtener el tioéter plaguicida (3c),



(3c)

en donde,

$X^2$  es un grupo saliente, y

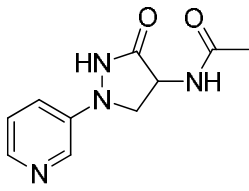
$R^2$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo

5 C1-C4 y alquínilo C2-C4.

**10.** Un procedimiento que comprende:

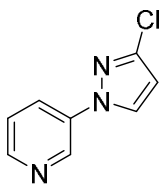
(a) hacer reaccionar el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con 2-acetamidoacrilato de metilo para obtener la N-(3-oxo-1-(piridin-3-il)pirazolidin-4-il)acetamida

10



;

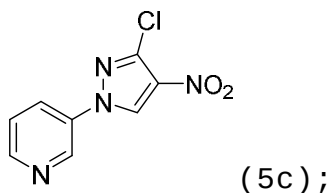
(b) clorar / eliminar la N-(3-oxo-1-(piridin-3-il)pirazolidin-4-il)acetamida para obtener la 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b)



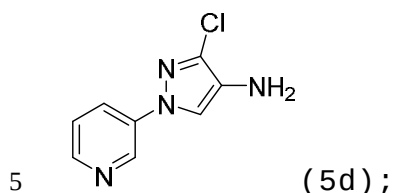
(5b);

15

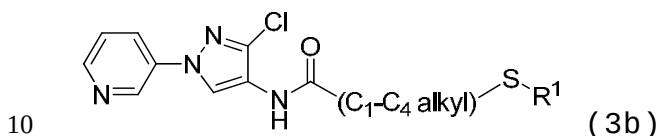
(c) nitrar la 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (5b) para obtener la 3-(3-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridina (5c)



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



(e) hacer reaccionar la 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d) con un carboniltioéter activado de la fórmula  $X^1C(=O)alquil\ C1-C4-S-R^1$  para obtener tioéter plaguicida (3b)

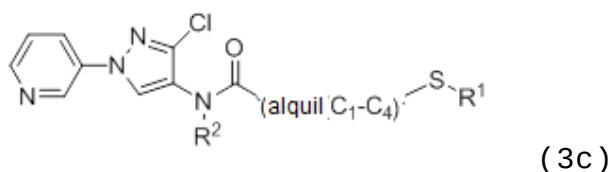


en donde

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4-halocicloalquilo C3-C6, y

15  $X^1$  está seleccionado del grupo que consiste en Cl,  $OC(=O)alquilo\ C1-C4$  y un grupo que forma un ácido carboxílico activado; y

(f) alquilar el tioéter plaguicida (3b) con  $R^2-X^2$  para obtener el tioéter plaguicida (3c),



en donde,

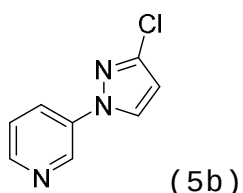
X<sup>2</sup> es un grupo saliente, y

R<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo

5 C1-C4 y alquinilo C2-C4.

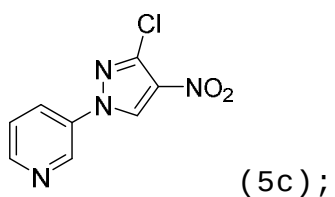
**11.** Un procedimiento que comprende:

**(a)** nitrar 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

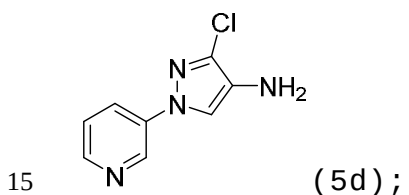


para obtener la 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c)

10

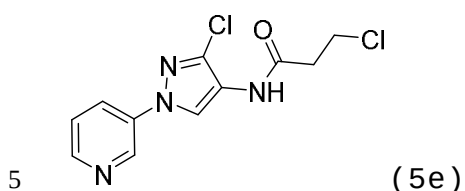


**(b)** reducir la 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c) para obtener 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d)



**(c)**

(1) hacer reaccionar la 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (5d) con cloruro de 3-cloropropionilo para obtener la 3-cloro-*N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilpropanamida (5e);

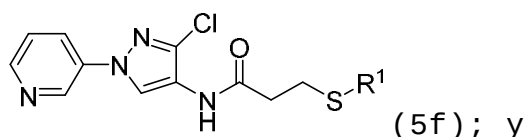


(2) hacer reaccionar compuesto (5e) con  $\text{HSR}^1$

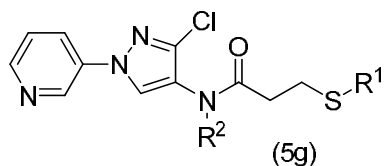
en donde,

$\text{R}^1$  está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4-halocicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$

10 para obtener el tioéter plaguicida (5f)



(d) alquilar el tioéter plaguicida (5f) con  $\text{R}^2\text{-X}^2$  para obtener tioéter plaguicida (5g),



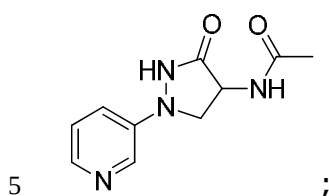
15 en donde,

$\text{X}^2$  es un grupo saliente y

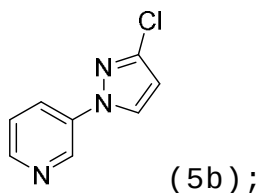
$\text{R}^2$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-C4 y alquinilo C2-C4.

**12.** Un procedimiento que comprende:

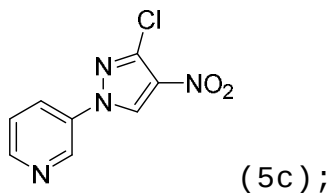
(a) hacer reaccionar el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con 2-acetamidoacrilato de metilo para obtener la *N*-(3-oxo-1-(piridin-3-il)pirazolidin-4-il)acetamida



(b) clorar / eliminar la *N*-(3-oxo-1-(piridin-3-il)pirazolidin-4-il)acetamida para obtener 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b)

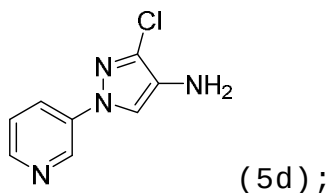


10 (c) nitrar la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5b) para obtener 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c)



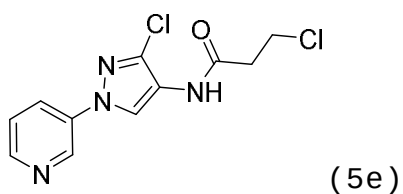
(d) reducir la 3-(3-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5c) para obtener 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (5d)

15



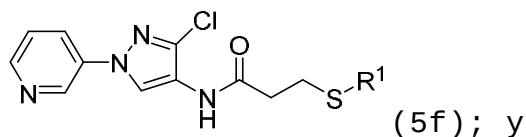
**(e)**

**(1)** hacer reaccionar la 3-cloro-*N*-etil-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-amina (5d) con cloruro de 3-cloropropionilo para obtener la 3-cloro-*N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-etilpropanamida (5e);

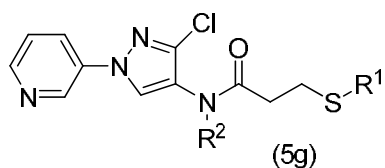


**(2)** hacer reaccionar el compuesto (5e) con HSR<sup>1</sup> en donde

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4- halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para obtener el tioéter plaguicida (5f)



**(f)** alquilar el tioéter plaguicida (5f) con R<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> para obtener el tioéter plaguicida (5g),

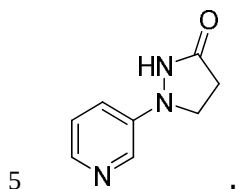


en donde,

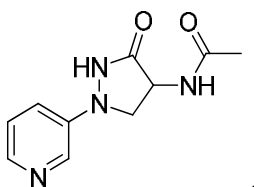
$X^2$  es un grupo saliente, y

$R^2$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-C4 y alquinilo C2-C4.

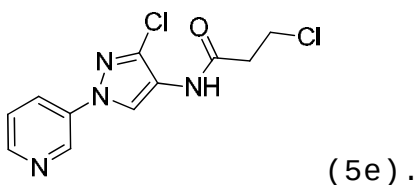
**13.** Un compuesto 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona



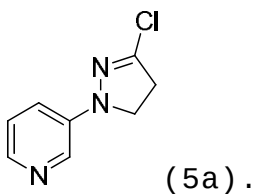
**14.** Un compuesto *N*-(3-oxo-1-(piridin-3-il)pirazolidin-4-il)acetamida



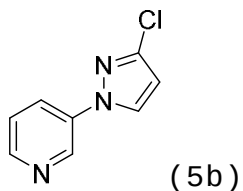
**15.** Un compuesto 3-cloro-*N*-(3-cloro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)propanamida (5e)



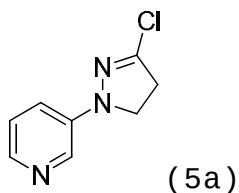
**16.** Un compuesto 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (5a)



**17.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2, 9 u 11, en donde la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina

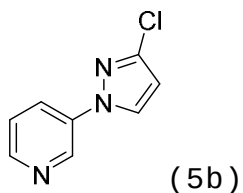


5 se prepara oxidando 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina



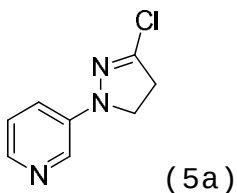
con aproximadamente 0,3 equivalentes a aproximadamente 0,5 equivalentes de sulfato de cobre (I) o cloruro de  
10 cobre (I), en presencia de oxígeno, en un solvente aprótico polar.

**18.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2, 9 u 11, en donde la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina



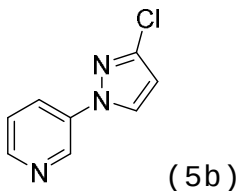
15

se prepara oxidando 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridina

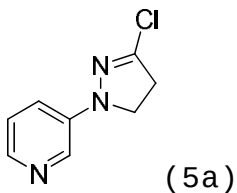


con aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 4 equivalentes de ferricianuro de potasio en agua en presencia de aproximadamente 2 equivalentes a  
 5 aproximadamente 20 equivalentes de una base de metal alcalino, a temperaturas que van de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C.

**19.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2, 9 u 11, en donde la 3-(3-cloro-1H-  
 10 pirazol-1-il)piridina

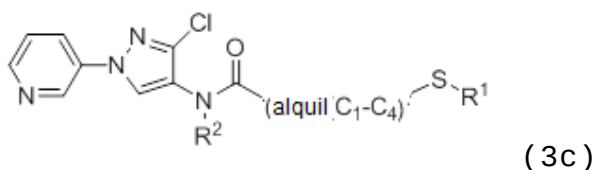


se prepara oxidando 3-(3-cloro-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridina

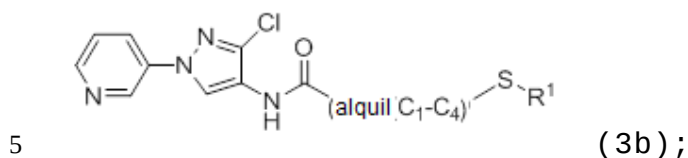


15 con aproximadamente 1,5 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes de óxido de manganeso (IV) in, a temperaturas que van de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C.

**20.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 6, 9 ó 10, en donde el tioéter (3c)



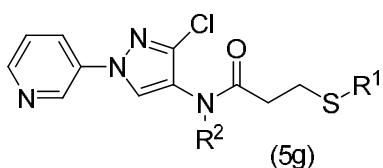
se prepara alquilando tioéter (3b) con  $R^2-X^2$



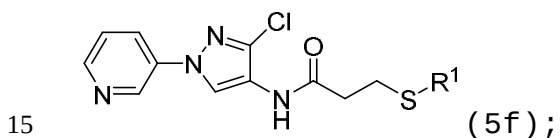
en donde  $R^2$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-C4 y alquinilo C2-C4, en donde  $X^2$  es un grupo saliente,

en presencia de una base, en presencia de un solvente  
10 aprótico polar y en presencia de un aditivo.

**21.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en donde el tioéter (5g)



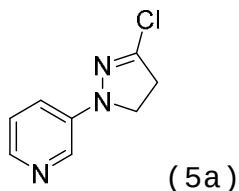
se prepara alquilando tioéter (5f) con  $R^2-X^2$



en donde  $R^2$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-C4 y alquinilo C2-C4, en donde  $X^2$  es un grupo saliente,

en presencia de una base, en presencia de un solvente aprótico polar y en presencia de un aditivo.

**22.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 17, 18 ó 19, en donde el cloruro de  
5 dihidropirazol (5a)

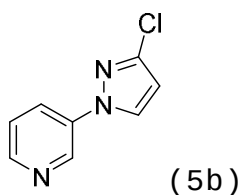


se prepara

**(1)** haciendo reaccionar diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con acrilato de metilo, en condiciones  
10 básicas, para obtener 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona;  
y

**(2)** clorando la 1-(piridin-3-il)pirazolidin-3-ona con tricloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ).

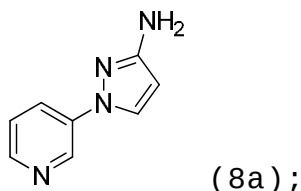
**23.** Un procedimiento de acuerdo con las  
15 reivindicaciones 2, 9 u 11, en donde la 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina



se prepara

a) tratando el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con 3-etoxiacrilonitrilo en un alcohol  
20 alifático C1-C4 a una temperatura de aproximadamente 25

°C a aproximadamente 100 °C en presencia de un alcóxido C1-C4 de metal alcalino para proporcionar la 3-(3-amino-1H-pirazol-1-il)piridina (8a)

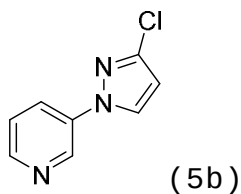


5        b) tratando la 3-(3-amino-1H-pirazol-1-il)piridina (8a) en ácido clorhídrico acuoso con nitrito de sodio a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C para proporcionar la correspondiente sal de diazonio; y

10       c) tratando la sal de diazonio con cloruro de cobre a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

24. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2, 9 u 11, en donde la 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina

15

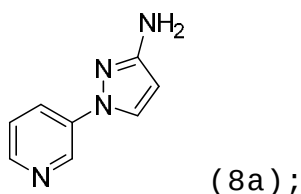


se prepara

a)        tratando la 3-bromopiridina con 3-aminopirazol en un solvente orgánico aprótico polar miscible en agua a

20        una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 155 °C en presencia de una cantidad

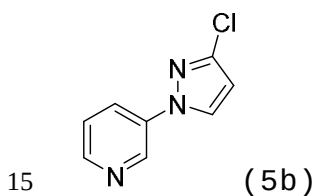
catalítica de cloruro de cobre y una base para proporcionar 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a)



b) tratando la 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina  
5 (8a) en ácido clorhídrico acuoso con nitrito de sodio a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C para proporcionar la correspondiente sal de diazonio; y

c) tratando la sal de diazonio con cloruro de cobre  
10 una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

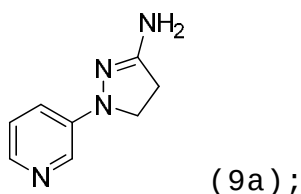
**25.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2, 9 u 11, en donde la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina



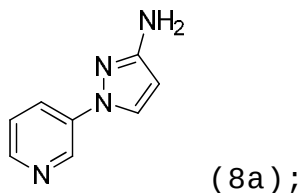
se prepara

a) tratando el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con acrilonitrilo en un alcohol alifático C1-C4 a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente  
20 100 °C en presencia de un alcóxido C1-C4 de metal

alcalino para proporcionar la 1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amina (9a)



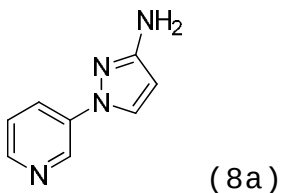
b) tratando la 1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amina (9a) con oxidante en un solvente orgánico a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C para proporcionar la 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a)



c) tratando la 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a) en ácido clorhídrico acuoso con nitrito de sodio a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C para proporcionar la correspondiente sal de diazonio; y

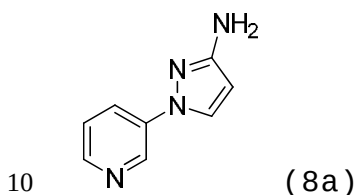
d) tratando la sal de diazonio con cloruro de cobre a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

**26.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 23, 24 ó 25, en donde la 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a)



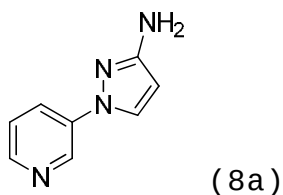
se prepara tratando la 3-bromopiridina con 3-aminopirazol en un solvente orgánico aprótico polar miscible en agua a una temperatura de aproximadamente 75 °C a  
 5 aproximadamente 155 °C en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de cobre y una base.

**27.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 23, 24 ó 25, en donde la 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a)



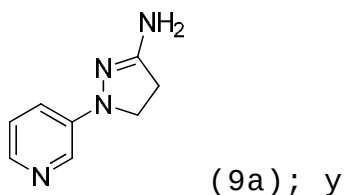
se prepara tratando el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con 3-etoxiacrilonitrilo en un alcohol alifático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C en presencia de un alcóxido  
 15 de metal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

**28.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 23, 24 ó 25, en donde la 3-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)piridina (8a)



se prepara

- a) tratando el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con acrilonitrilo en un alcohol alifático C1-C4 a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C en presencia de un alcóxido C1-C4 de metal alcalino para proporcionar la 1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amina (9a); y



- b) tratando la 1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amina (9a) con oxidante en un solvente orgánico a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C.

**29.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 5, 9 ó 10, en donde  $X^1C(=O)$ alquil C1-C4-S-R<sup>1</sup>,

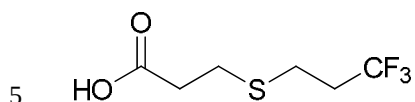
en donde,

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4-halocicloalquilo C3-C6,

y

X<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en Cl,  
OC(=O)alquilo C1-C4 y un grupo que forma un ácido  
carboxílico activado

se prepara a partir de



que se prepara por acoplamiento fotoquímico de radicales  
libres de ácido 3-mercaptopropiónico y sus ésteres con  
3,3,3-trifluoropropeno en presencia del iniciador de 2,2-  
dimetoxi-2-fenilaceto-fenona y luz UV de longitud de onda  
10 larga en un solvente orgánico inerte.

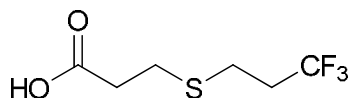
**30.** Un procedimiento de acuerdo con las  
reivindicaciones 5, 9 ó 10, en donde X<sup>1</sup>C(=O)alquil C1-C4-  
S-R<sup>1</sup>,

en donde,

15 R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en  
haloalquilo C1-C4 y alquil C1-C4-halocicloalquilo C3-C6,  
y

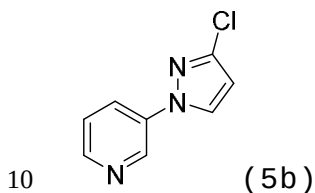
X<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en Cl,  
OC(=O)alquilo C1-C4 y un grupo que forma un ácido  
20 carboxílico activado

se prepara a partir de



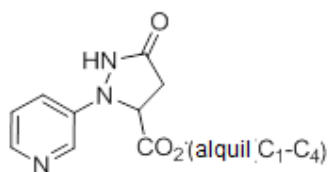
que se prepara por acoplamiento iniciado por radicales libres a baja temperatura de ácido 3-mercaptopropiónico con 3,3,3-trifluoropropeno en presencia de iniciador de 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetil)valeronitrilo (V-70) a 5 temperaturas de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 40 °C en un solvente orgánico inerte.

**31.** Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2, 9 u 11, en donde la 3-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina



se prepara

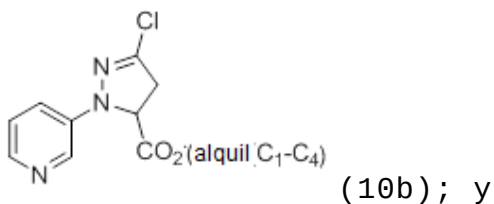
a) tratando el diclorhidrato de 3-hidrazinopiridina con un maleato de di-alquilo C1-C4 en un alcohol alifático C1-C4 a una temperatura de aproximadamente 25 °C a 15 aproximadamente 100 °C en presencia de un alcóxido C1-C4 de metal alcalino para proporcionar carboxilato de pirazolidina



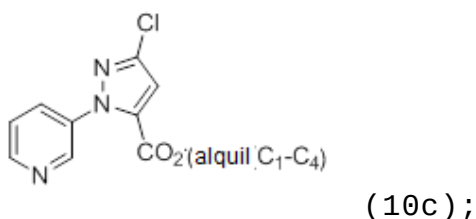
(10a); y

b) tratando el carboxilato de pirazolidina con un 20 reactivo clorante en un solvente orgánico inerte a una

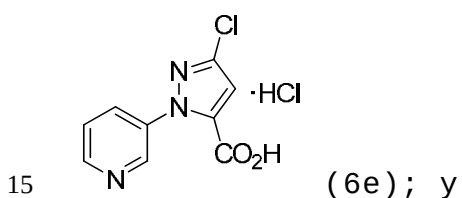
temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C para proporcionar carboxilato de dihidropirazol clorado



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



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



- 15 e) tratando ácido clorhidrato de 3-cloro-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (6e) con óxido de cobre

(II) en un solvente aprótico polar a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 140 °C.

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

5

**Claudia Serritelli**

## ASSIGNMENT BY INVENTORS

**THIS ASSIGNMENT**, made effective this 17 day of October, 2013, by Qiang Yang; Beth Lorschbach; Gregory T. Whiteker; Gary Roth; Carl DeAmicis; Daniel Knueppel; Ann M. Buysse; Kaitlyn Gray; and Xiaoyong Li (hereinafter referred to as Assignors), residing at ; 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; 8836 Weather Stone Crossing, Zionsville, Indiana 46077; 743 Alwyne Road, Carmel, Indiana 46032; 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623; and , 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. 61/892,129; 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.

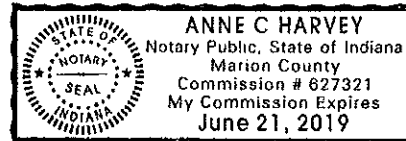
Qiang Yang

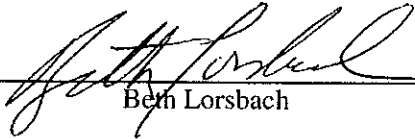
Date: 11/05/2013

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.

Anne C. Hargis  
Notary Public

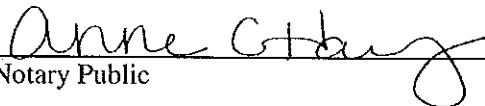


  
Beth Lorschbach

Date: 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



*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



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

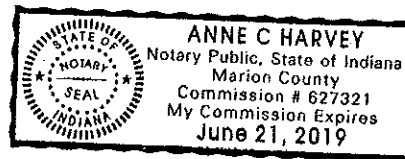
Carl DeAmicis  
Carl DeAmicis

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



[Signature]

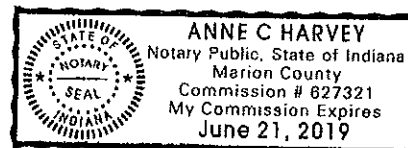
Daniel Knueppel

Date: 4/1/2013

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

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

[Signature]  
Notary Public



Ann M. Buysse  
Ann M. Buysse

Date: 11/1/2013

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

On this 1 day of November, 2013, before me  
personally came Ann M. Buysse, 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

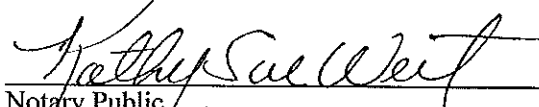


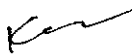
  
Kaitlyn Gray

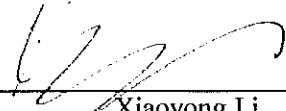
Date: November 4, 2013

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

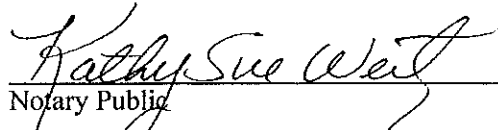


  
\_\_\_\_\_  
Xiaoyong Li

Date: 11/4/2013

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

On this 4 day of November, 2013, before me  
personally came Xiaoyong Li, 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 27<sup>th</sup> day of August, 2014, by Qiang Yang; Beth Lorschach; Gregory Whiteker; Gary Roth; Carl DeAmicis; Daniel I. Knueppel; Ann M. Buysse; Kaitlyn Gray; Xiaoyong Li; Joseck M. Muhuhi; Ronald Ross, Jr.; David E. Podhorez; 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; 8836 Weather Stone Crossing, Zionsville, Indiana 46077; 743 Alwyne Road, Carmel, Indiana 46032; 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623; ; 2140 N. Old Pine Trail, Midland, Michigan 48642; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077; 5604 Berry Court, Midland, Michigan 48640; and 13481 Lablanca Bend, Carmel, Indiana 46074, respectively;

**WHEREAS**, Assignors have invented certain new and useful improvements in **PROCESSES FOR THE PREPARATION OF PESTICIDAL COMPOUNDS**, set forth in a Patent application for Letters Patent of the United States, already filed on August 27, 2014 as U.S. Application No. 62/042,554; 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, Assignor has 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, Assignor hereby represents and warrants 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, Assignor is the sole and lawful owner 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 Assignor has good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner herein set forth.

AND for the same consideration, Assignor hereby covenants and agrees to and with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that Assignor 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 Assignor hereby requests 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** Assignor hereby grants 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** Assignor acknowledges an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.

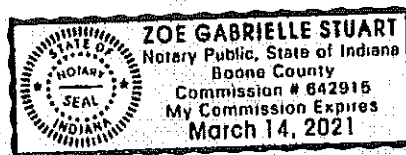
*Qiang Yang*  
Qiang Yang

Date: October 2, 2014

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

On this 2<sup>nd</sup> 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.

*Zoe Gabrielle Stuart*  
Notary Public



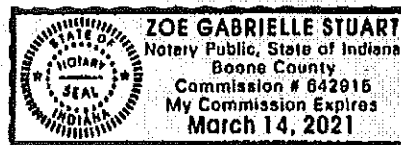
Beth Lorschbach  
Beth Lorschbach

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



Gregory Whiteker

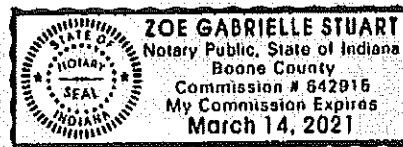
Gregory Whiteker

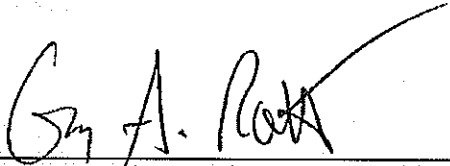
Date: October 3, 2014

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

On this 3rd day of October, 2014, before me  
personally came Gregory Whiteker, 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



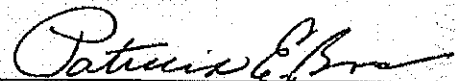
  
\_\_\_\_\_  
Gary Roth

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 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

  
\_\_\_\_\_  
Notary Public

Carl DeAmicis

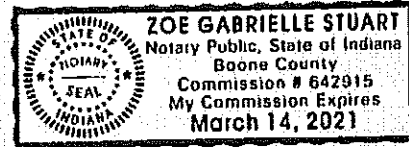
Carl DeAmicis

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

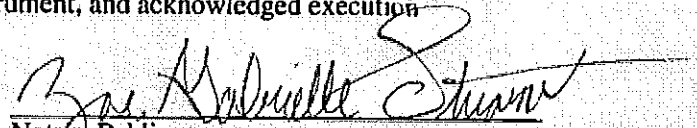


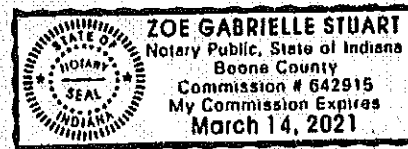
  
Daniel I. Knueppel

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 Daniel I. Knueppel, to me known to be the individual  
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution  
of the same.

  
Notary Public



Ann M. Buysse

Ann M. Buysse

Date: October 7, 2014

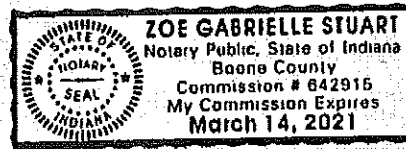
United States of America )

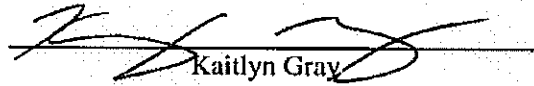
State of Indiana ) ss.:

County of Marion )

On this 7<sup>th</sup> day of October, 2014, before me  
personally came Ann M. Buysse, 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



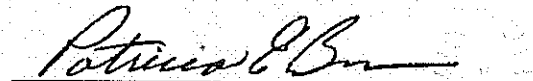
  
Kaitlyn Gray

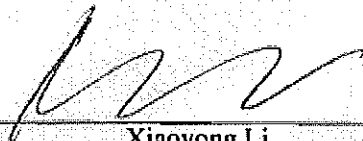
Date: OCTOBER 6, 2014

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

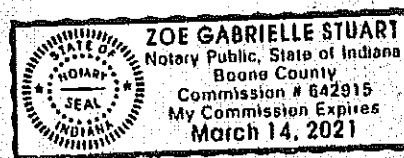
  
Xiaoyong Li

Date: October 9, 2014

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

On this 9<sup>th</sup> day of October, 2014, before me  
personally came Xiaoyong Li, to me known to be the individual  
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution  
of the same.

  
Notary Public



Joseck M. Muhuhi

Joseck M. Muhuhi

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 Joseck M. Muhuhi, 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



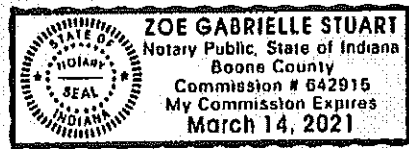
Ronald Ross, Jr.

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



  
David E. Podhorez

Date: OCTOBER 6, 2014

United States of America

State of

County of

MICHIGAN

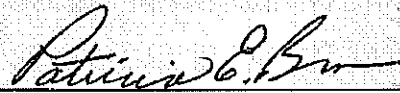
~~Indiana~~

~~Marion~~

MIDLAND

On this 6TH day of OCTOBER, 2014, before me  
personally came David E. Podhorez, 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

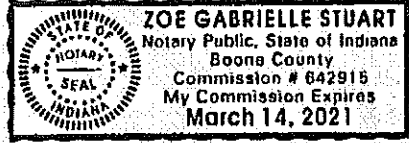
Yu Zhang  
Yu Zhang

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 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



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHAES DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS, ESCRITOS ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

---

## **CESIÓN DE INVENTORES**

**LA PRESENTE CESIÓN**, efectiva desde este día 17 de octubre de 2013 por Qiang Yang; Beth Lorsbach; Gregory T. Whiteker; Gary Roth; Carl DeAmicis; Daniel Knueppel; Ann M. Buysse; Kaitlyn Gray; y Xiaoyong Ling (conocidos en adelante como los Cedentes), con domicilio en 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; 8836 Weather Stone Crossing, Zionsville, Indiana 46077; 743 Alwyne Road, Carmel, 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. 61/892,129; 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 todos y cada uno de los Títulos Patente de los Estados Unidos que se obtengan a partir de y en relación con 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 que se obtenga como resultado de las mismas es legítima 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: 05/11/2013

Estados Unidos de América

Estado de

Indiana

Condado de

Marion

)

)

ss.:

)

Este día 5 de noviembre de 2013, 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:

**ANNE C. HARVEY**

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Marion

Nombramiento # 627321

Mi nombramiento vence el 21 de junio de  
2019

(firma ilegible)

Beth Lorschbach

Fecha: 12/11/2013

Estados Unidos de América

Estado de

Indiana

Condado de

Marion

)

)

ss.:

)

Este día 12 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Beth Lorschbach, 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)

Gregory T. Whiteker

Fecha: 5/11/13

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

Este día 05 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)

Gary Roth

Fecha: 05 de noviembre de 2013

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

Este día 05 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 07 DE  
ABRIL DE 2018

(firma ilegible)

Carl DeAmicis

Fecha: 5 de noviembre de 2013

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

Este día 05 de noviembre de 2013, 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:

**ANNE C. HARVEY**

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Marion

Nombramiento # 627321

Mi nombramiento vence el 21 de junio de

2019

(firma ilegible)

Daniel Knueppel

Fecha: 01/11/2013

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

Este día 01 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Daniel Knueppel, 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)

\_\_\_\_\_  
Ann M. Buysse

Fecha: 01/11/2013

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

Este día 01 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Ann M. Buysse, 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)

Kaitlyn Gray

Fecha: 04 de noviembre de 2013

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

Este día 04 de noviembre de 2013, 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:

*Kathy Sue Wertz*

NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE  
MIDLAND, MICHIGAN  
MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 07 DE  
ABRIL DE 2018

(firma ilegible)

Xiaoyong Li

Fecha: 04/11/2013

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

Este día 04 de noviembre de 2013, compareció personalmente ante mí Xiaoyong Li, 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 07 DE  
ABRIL DE 2018

## **CESIÓN DE INVENTORES**

**LA PRESENTE CESIÓN**, efectiva desde este día 27 de agosto de 2014 por Qiang Yang; Beth Lorsbach; Gregory T. Whiteker; Gary Roth; Carl DeAmicis; Daniel I Knueppel; Ann M. Buysse; Kaitlyn Gray; Xiaoyong Ling; Joseck M. Muhuhi; Ronald Ross, Jr.; David E. Podhorez; 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; 8836 Weather Stone Crossing, Zionsville, Indiana 46077; 743 Alwyne Road, Carmel, Indiana 46236; 8110 N River Rd, Freeland, Michigan 48623; 2140 N. Old Pine Trail, Midland, Michigan 48642; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, Indiana 46077; 5604 Berry Court, Midland, Michigan 48640; 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 COMPUESTOS PESTICIDAS, establecidas en una solicitud de patente para los Títulos Patente de los Estados Unidos, ya presentada el 27 de agosto de 2014 como la solicitud de EE.UU. No. 62/042,554; 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 con todos y cada uno de los Títulos Patente de los Estados Unidos que se obtengan a partir de y en relación con 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 con dichas invenciones, o dicha solicitud de Patente para Títulos Patente, o cualquier procedimiento relacionado con 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 que se obtenga como resultado de las mismas es legítima 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: 02 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 Lorsbach

Fecha: 02 de octubre de 2014

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

Este día 02 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**

Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Boone

Nombramiento # 642915

Mi nombramiento vence el 14 de marzo de

2021

(firma ilegible)

Gregory T. Whiteker

Fecha: 03 de octubre de 2014

Estados Unidos de América )

Estado de Indiana ) ss.:

Condado de Marion )

Este día 03 de octubre de 2014, 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:

**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: 06 de octubre de 2014

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

Este día 06 de octubre 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 GLADWIN, MI**  
**EJERCE EN EL CONDADO DE MIDLAND, MI**  
**MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 04 DE FEBRERO**  
**DE 2020**

(firma ilegible)

Carl DeAmicis

Fecha: 02 de octubre de 2014

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

Este día 02 de octubre 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)

Daniel I. Knueppel

Fecha: 03 de octubre de 2014

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

Este día 03 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Daniel I. Knueppel, 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)

Ann M. Buysse

Fecha: 07 de octubre de 2014

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

Este día 07 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Ann M. Buysse, 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: 06 de octubre de 2014

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

Este día 06 de octubre 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 GLADWIN, MI**  
**EJERCE EN EL CONDADO DE MIDLAND, MI**  
**MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 04 DE FEBRERO**  
**DE 2020**

(firma ilegible)

Xiaoyong Li

Fecha: 09 de octubre de 2014

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

Este día 09 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Xiaoyong Li, 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)  
Joseck M. Muhuhi

Fecha: 06 de octubre de 2014

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

Este día 06 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Joseck M. Muhuhi, 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 GLADWIN, MI***  
***EJERCE EN EL CONDADO DE MIDLAND, MI***  
***MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 04 DE FEBRERO***  
***DE 2020***

(firma ilegible)  
Ronald Ross, Jr.

Fecha: 02 de octubre de 2014

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

Este día 02 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)

David E.Podhorez

Fecha: 06 de octubre de 2014

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

Este día 06 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí David E.Podhorez, 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 GLADWIN, MI**

**EJERCE EN EL CONDADO DE MIDLAND, MI**

**MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 04 DE FEBRERO**

**DE 2020**

(firma ilegible)

Yu Zhang

Fecha: 02 de octubre de 2014

Estados Unidos de América

Estado de Indiana ) ss.:  
 Condado de Marion )

Este día 02 de octubre de 2014, compareció personalmente ante mí Yu Zhang, 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

MAM\MAM\ID-443553\WPC10975

CAVELIER  
ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4ª N° 72-35  
BOGOTÁ, 8 - 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, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION, RATIFICATION AND  
POWER OF ATTORNEY

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

Dow AgroSciences LLC

of/domiciliado (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 20 de mayo de 2010 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, enseñas, 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 20 May 2010 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 →

© CAVELIER ABOGADOS  
WPPODERE-21 (MINUTA N° 12.1.129.r.USA)

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, 1998

In/en Indianapolis, Indiana 46268

United States of America

Kenneth L. Loertscher 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/US2014/061010  
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 PÁEZ**  
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-10975-841-326-3

**"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) 875 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

La presente solicitud proporciona procesos para preparar compuestos plaguicidas y compuestos de utilidad  
5 tanto como plaguicidas como en la preparación de compuestos plaguicidas.