

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

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

2,6-DIHALO-5-ALCOXI-PIRIMIDINA-4-SUBSTITUIDA, PIRIMIDINA-CARBALDEHÍDOS Y LOS MÉTODOS DE FORMACIÓN Y EMPLEO

2 Datos del Solicitante / Titular

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

Dirección:	9330 ZIONSVILLE ROAD, INDIANAPOLIS, INDIANA 46268, Estados Unidos de America	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - INDIANA - INDIANAPOLIS
-------------------	---	--	--

Identificación:

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

Número: 155945-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. DOW AGROSCIENCES LLC.	EE	155945

4 Datos del Inventor

Nombre:		Thomas lyman SIDDALL	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:		1925 South 900 East, Zionsville, Indiana 46077	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - INDIANA - ZIONSVILLE
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	SIDDALL Thomas lyman	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
2.	ROTH Joshua John	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	INDIANA	ZIONSVILLE	1925 South 900 East, Zionsville, Indiana 46077
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	INDIANA	CARMEL	14390 Heather Knoll Parkway, Carmel, Indiana 46074, Estados Unidos de América
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com

Dirección:		Carrera 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 35456344-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		pct/US2012/072121	Fecha Solicitud:	28/12/2012
Número Publicacion:		WO 2013/102111 A1	Fecha Publicacion:	04/07/2013
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/582,156	(32) Fecha 30/12/2011
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		23	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				

12 Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☐ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

2,6-DIHALO-5-ALCOXI-PIRIMIDINA-4-SUBSTITUIDA, PIRIMIDINA-CARBALDEHÍDOS Y LOS MÉTODOS DE FORMACIÓN Y EMPLEO

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos de Norte América No. de serie 61/582.156, presentada el 30 de Diciembre del año 2011.

CAMPO TÉCNICO

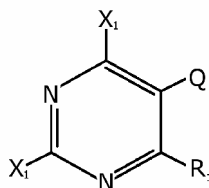
Las realizaciones de la presente revelación se refieren a 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituidas. Las realizaciones de la presente revelación también se relacionan con 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-pirimidina carbaldehídos. Las realizaciones de la presente revelación se refieren además a los métodos de formación de 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidinas-4-substituidas y de 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-pirimidina carbaldehídos y a los métodos para usar de los mismos.

ANTECEDENTES

Los ácidos y ésteres de 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxílico son intermediarios útiles para la preparación de productos químicos farmacéuticos y agrícolas, tales como herbicidas. Los métodos convencionales para formar estos compuestos pueden ser laboriosos, de bajo rendimiento, y no son fácilmente escalables.

REVELACIÓN

Una realización de la presente revelación incluye los compuestos de la Fórmula I:



donde

X₁ representa un halógeno;

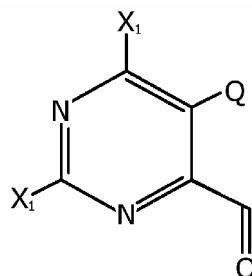
R₁ representa una cadena de hidrocarburos; y

Q representa alcoxi C₁-C₂.

En realizaciones particulares, los compuestos de la Fórmula I, independientemente, incluyen aquellos en los que X₁ representa cloro, en la que Q representa metoxi, y en la que R₁ representa una cadena de hidrocarburos oxidables a un ácido, por ejemplo, sin limitación, a un

alquilo, vinílico, arilo, alquenilo, o furanilo, siendo el más preferido R_1 que representa a un vinílico.

Otra realización de la presente revelación incluye a los compuestos de la Fórmula II:



donde

X_1 representa un halógeno; y

Q representa un alcoxi C_1-C_2 .

Los compuestos representativos de la Fórmula II, independientemente, incluyen aquellos en los que X_1 representa cloro y en la que Q representa metoxi.

Otra realización de la presente revelación incluye un método para formar un compuesto de la Fórmula II, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula I, es decir, un 2,6 -dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida con un oxidante.

Sin embargo, otra forma de realización de la presente revelación incluye un método para formar un compuesto de la Fórmula I, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida, que comprende hacer reaccionar una pirimidina 2,6-dihalo-5-alcoxi con un reactivo órgano-metálico para formar una 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituida-3-(metal-halo, o metal) pirimidina y oxidando el 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituida-3-(metal-halo, o metal) pirimidina para formar la 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-pirimidina sustituida.

Otra realización particular de la presente revelación incluye un método de utilización de una 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida para formar un alquilo de 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato. La 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida comprende un anillo de pirimidina que comprende una posición 4 y una posición 6. El anillo de pirimidina contiene una cadena de hidrocarburos en la posición 4. El anillo de pirimidina comprende un halógeno en la posición 6. El método para usar de la 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida comprende poner en contacto la cadena en la posición 4 con un oxidante para formar un grupo

carbonilo en la posición 4. El grupo carbonilo se pone en contacto en la posición 4 con bromo en un alcohol para formar un grupo carboalcoxi en la posición 4. El halógeno se pone en contacto en la posición 6 con una amina para formar un grupo amino en la posición 6.

MODO(S) PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un sustituyente acíclico, saturado, ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

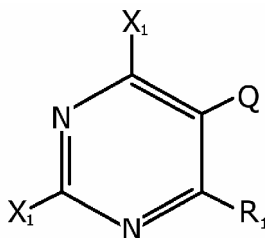
Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno, por ejemplo, metoxi y etoxi.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término reactivo de Grignard se refiere a un haluro de órgano-magnesio.

Los compuestos de la Fórmula I, como sigue, son intermediarios útiles en la formación de compuestos usados en la preparación de productos químicos farmacéuticos y agrícolas, tales como los herbicidas:



donde

X_1 representa un halógeno;

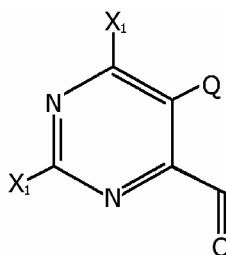
R_1 representa una cadena de hidrocarburos; y

Q representa un alcoxi C_1-C_2 .

Tal 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida puede incluir un anillo de pirimidina, que tiene halógenos en las posiciones 2 y 6, un alcoxi C_1-C_2 en la posición 5, y una cadena de hidrocarburos en la posición 4. Los halógenos en las posiciones 2 y 6 pueden ser cloro, de tal manera que el compuesto puede ser una 2,6-dicloro-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida. El grupo alcoxi en la posición 5 puede ser metoxi, de tal manera que el compuesto puede ser una 2,6-dihalo-5-metoxi-pirimidina-4-substituida. La

cadena de hidrocarburos en la posición 4 es un grupo de hidrocarburos oxidable a un ácido. La cadena puede incluir, por ejemplo y sin limitación, un grupo alquilo, vinílico, arilo, alquenilo, o furanilo. En algunas realizaciones, la cadena de hidrocarburos en la posición 4 puede ser un grupo vinílico, de tal modo que el compuesto es de 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-vinílico pirimidina. El compuesto de la Fórmula I puede ser 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinílico pirimidina.

Los compuestos de la Fórmula II, según se indica, son también compuestos intermediarios útiles para formar compuestos utilizados en la preparación de productos químicos farmacéuticos y agrícolas, tales como herbicidas:



donde

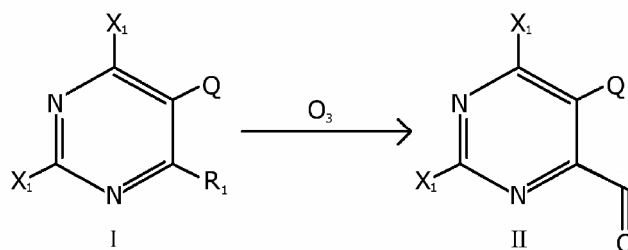
X_1 representa un halógeno; y

Q representa un alcoxi C_1-C_2 .

Tal 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído puede incluir un anillo de pirimidina, que tiene halógenos en las posiciones 2 y 6, un alcoxi C_1-C_2 en la posición 5, y un grupo carbonilo en la posición 4. Los halógenos en las posiciones 2 y 6 pueden ser cloro, de tal manera que el compuesto puede ser un 2,6-dicloro-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído. El grupo alcoxi en la posición 5 puede ser metoxi, de tal manera que el compuesto puede ser un 2,6-dihalo-5-metoxi-pirimidina-4-carbaldehído. El compuesto de la Fórmula II puede ser 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carbaldehído.

Una realización de la formación de un compuesto de la Fórmula II usando un compuesto de la Fórmula I se muestra en el Esquema 1, como sigue a continuación:

Esquema 1



Tal como se muestra en el Esquema 1, un compuesto de la Fórmula II, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído, se pueden preparar por oxidación de un compuesto de la Fórmula I, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida. El método del Esquema 1 incluye hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I con un oxidante para formar un compuesto de la Fórmula II.

En este caso, X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1-C_2 , y R_1 representa una cadena de hidrocarburos. El oxidante puede ser ozono (O_3).

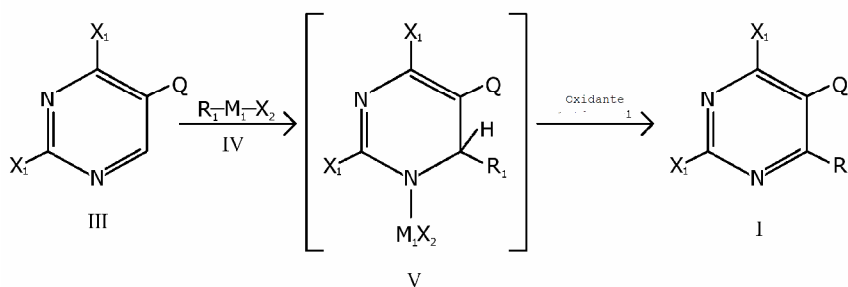
El método del Esquema 1 incluye poner en contacto la cadena de hidrocarburo en la posición 4 del anillo de pirimidina del compuesto de la Fórmula I con un oxidante para formar un grupo carbonilo en la posición 4 del anillo de pirimidina en el compuesto resultante de la Fórmula II. Así, el compuesto de la Fórmula II puede ser el derivado carbaldehído del compuesto de la Fórmula I.

El método del Esquema 1 puede incluir la introducción del oxidante con un solvente. El solvente puede ser un solvente halogenado, por ejemplo el diclorometano, (DCM). El solvente puede ser metanol.

El método del Esquema 1 se ilustra en cada uno de los Ejemplos 6 y 7.

Una realización de la formación, un compuesto de la Fórmula I se muestra en el Esquema 2, como sigue a continuación:

Esquema 2



Tal como se muestra en el Esquema 2, un compuesto de la Fórmula I, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi-4- pirimidina sustituida, se pueden

preparar usando un compuesto de la Fórmula III, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina. El método del Esquema 2 incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con un reactivo órgano-metálico de la fórmula IV para formar un intermediario de la fórmula V, y hacer reaccionar el intermediario de la Fórmula V con un oxidante para formar un compuesto de la Fórmula I.

En este caso, X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1-C_2 ; R_1 representa una cadena de hidrocarburos que es oxidable a un ácido, por ejemplo, un alquilo, vinílico o arilo. M_1 representa magnesio, y X_2 representa bromo, yodo o cloro, o M_1-X_2 y M_1X_2 representan, juntos, litio. "Oxidante₁" puede ser un oxidante apropiado, por ejemplo, un oxidante orgánico tal como la 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ); un oxidante inorgánico, tal como el dióxido de manganeso (MnO_2), una base de halógeno oxidante, o de oxígeno atmosférico en una reacción de oxidación catalizada por metales.

El reactivo órgano-metálico de la Fórmula IV puede ser un reactivo de Grignard, tal que M_1 representa magnesio y X_1 representa un halógeno. El reactivo de Grignard puede ser un reactivo de bromuro de magnesio. Por ejemplo, sin limitación, el reactivo de Grignard puede ser bromuro de magnesio vinilo. El uso de un reactivo de Grignard de órgano-bromuro de magnesio puede ser propicio para llevar a cabo el método del Esquema 2 a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente o, alternativamente, a temperaturas cercanas o superiores a 0° C. El reactivo órgano-metálico de la Fórmula IV puede ser alternativamente un reactivo de órgano-litio, tal que M_1-X_2 y M_1X_2 representan litio. El uso de un reactivo de órgano-litio puede incluir además llevar a cabo el Esquema 2 a temperaturas en, o por debajo de los -40° C.

Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III con el reactivo órgano-metálico de la Fórmula IV puede formar un compuesto intermediario de la Fórmula V, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituido-3-(metal-halo, o metal) pirimidina aniónico. En realizaciones en las que el reactivo órgano-metálico de la Fórmula IV es un reactivo de Grignard, el compuesto intermediario resultante de la Fórmula V es un 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituido-3-metal-halo, de pirimidina aniónico. En realizaciones en las que el reactivo órgano-metálico de la Fórmula IV es un reactivo de órgano-litio, el compuesto intermediario resultante de la Fórmula V es un 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituido-3-metal de pirimidina aniónico.

El reactivo órgano-metálico de la Fórmula IV puede estar provisto de un solvente adecuado para una reacción del reactivo órgano-metálico, tal como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, éter dietílico; dimetil óxido; o dimetoxietano.

Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula III con el reactivo de haluro órgano-metálico de la Fórmula IV puede formar una cadena de hidrocarburos en la posición 4 del anillo de pirimidina y puede formar un grupo de haluro de metal, o un grupo de metal, es decir, un grupo de metal (haluro), en la posición 3 del anillo de pirimidina. Hacer reaccionar el compuesto intermediario de la Fórmula V con un oxidante adecuado, pueden formar un compuesto de la Fórmula I, con la cadena de hidrocarburos en la posición 4 del anillo de pirimidina.

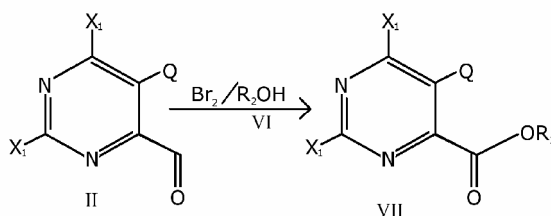
El método del Esquema 2 puede incluir además la introducción de una fuente de protones a la reacción. La fuente de protones puede ser acetona húmeda, ácido acético, o un compuesto que funcione en forma similar.

El método del esquema 2 puede llevarse a cabo sin el aislamiento del compuesto intermediario de la Fórmula V. Por lo tanto, la oxidación para formar un compuesto de la Fórmula I puede llevarse a cabo *in situ*. El compuesto preparado de la fórmula I puede, o puede no ser aislado antes de su utilización.

El método del Esquema 2 se ilustra en cada uno de los Ejemplos 1 a 5.

Una forma de realización de la utilización de un compuesto de la Fórmula II para formar un compuesto de la Fórmula VII se muestra en el Esquema 3, como sigue a continuación:

Esquema 3



Tal como se muestra en el Esquema 3, un compuesto de la Fórmula VII, es decir, un alquil 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato, se puede preparar usando un compuesto de la Fórmula II, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído.

En este caso, X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1-C_2 , y R_2 representa un alquilo. R_2 puede representar metilo.

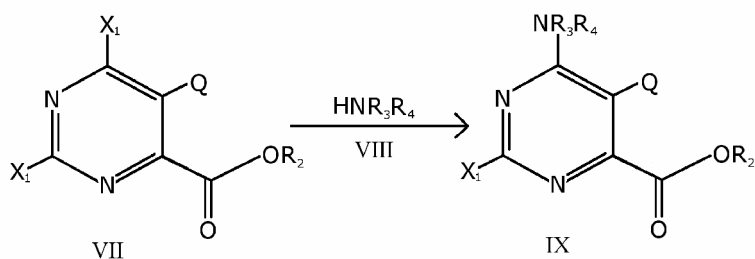
El método del Esquema 3 incluye poner en contacto el grupo carbonilo en la posición 4 del anillo de pirimidina del compuesto de la Fórmula II con bromo en un alcohol de la Fórmula VI para formar un grupo carboalcoxi en la posición 4 del anillo de pirimidina en el compuesto resultante de la Fórmula VII.

En consecuencia, el método del Esquema 3 proporciona un método para usar un compuesto de la Fórmula II para preparar un compuesto de la Fórmula VII. Además, los métodos combinados de los Esquemas 1 y 3 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula I para preparar un compuesto de la Fórmula VII. Además, los métodos combinados de los Esquemas 1, 2 y 3 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula III para preparar un compuesto de la Fórmula VII. Los compuestos formados pueden, o pueden no ser aislados entre los esquemas combinados.

El método del Esquema 3 se ilustra en cada uno de los Ejemplos 8 y 9.

Una forma de realización de la utilización de un compuesto de la Fórmula VII para formar un compuesto de la Fórmula IX se muestra en el Esquema 4, como sigue a continuación:

Esquema 4



Tal como se muestra en el Esquema 4, un compuesto de la Fórmula IX, es decir, un alquilo de 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato, se puede preparar usando un compuesto de la Fórmula VII, es decir, un alquilo 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato. El método del Esquema 4, incluye hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII con una amina de la Fórmula VIII (o sus sales) para formar el compuesto de la Fórmula IX.

En este caso, X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1-C_2 , R_2 representa un alquilo, y R_3 y R_4 representan, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , hidroxilo, alquilo C_1-C_6

alcoxi, amino, acilo C_1-C_6 , C_1-C_6 carboalcoxi, alquilcarbamilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , trialquilsililo C_1-C_6 o dialquil fosfonilo C_1-C_6 , o R_3 y R_4 tomados juntos con N representan un anillo saturado de 5 - o 6-miembros.

El método del Esquema 4 puede incluir además el uso de un solvente. Por ejemplo, sin limitación, un solvente utilizado en el procedimiento puede incluir sulfóxido de dimetilo.

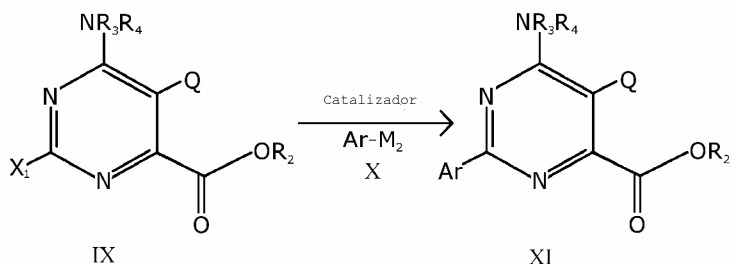
El método del Esquema 4 incluye poner en contacto el halógeno en la posición 6 del anillo de pirimidina del compuesto de la Fórmula VII con una amina de la Fórmula VIII para formar un grupo amino en la posición 6 del anillo de pirimidina en el compuesto resultante de la Fórmula IX.

En consecuencia, el método del Esquema 4 proporciona un método para usar un compuesto de la Fórmula VII para preparar un compuesto de la Fórmula IX. Además, los métodos combinados de los Esquemas 3 y 4 proporcionan un método para usar de un compuesto de la Fórmula II para preparar un compuesto de la Fórmula IX. Además, los métodos combinados de los Esquemas 1, 3 y 4 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula I para preparar un compuesto de la Fórmula IX. Además, los métodos combinados de los Esquemas 1 a 4 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula III para preparar un compuesto de la Fórmula IX. Los compuestos formados pueden, o pueden no ser aislados entre los esquemas combinados.

El método del esquema 4 se ilustra en cada uno de los Ejemplos 10 y 11. Otras formas de realización y ejemplos de este método se describen en la Patente de Estados Unidos de Norte América No. 7.642.220 a Epp y colaboradores ("Esquema 2" en el mismo).

Una forma de realización de la utilización de un compuesto de la Fórmula IX para formar un compuesto de la Fórmula XI se muestra en el Esquema 5, como sigue a continuación:

Esquema 5



Tal como se muestra en el Esquema 5, un compuesto de la Fórmula XI, es decir, un alquilo 2-(fenil sustituido)-6-amino-5-alcoxi-pirimidina-4-

carboxilato, se puede preparar usando un compuesto de la Fórmula IX, es decir, un alquilo de 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato. El método del Esquema 5 incluye hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto órgano-metálico de la Fórmula X para formar el compuesto de la Fórmula XI. El método puede incluir un solvente inerte.

En este caso, X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1-C_6 , R_2 representa un alquilo, y R_3 y R_4 representan, independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, acilo C_1-C_6 , C_1-C_6 carboalcoxi, alquilcarbamil C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , trialquilsililo C_1-C_6 o dialquil fosfonilo C_1-C_6 , o R_3 y R_4 tomadas juntas con N representan un anillo saturado de 5 - o 6 miembros.

Ar representa un grupo fenilo sustituido con uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, formilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxialquilo C_2-C_4 , alquilcarbonilo C_2-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_4 , alquiniloxi C_2-C_4 , alqueniltio C_2-C_4 , alquiniltio C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , haloalcoxialquilo C_2-C_4 , haloalquilcarbonilo C_2-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , trialquilsililo C_3-C_6 , haloalqueniloxi C_2-C_4 , haloalquiniloxi C_2-C_4 , haloalqueniltio C_2-C_4 , haloalquiltio C_2-C_4 , haloalquiltio C_2-C_4 , $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $C(O)OR_6$, $-C(O)NR_5R_6$, $-CR_5NOR_6$, $-NR_5R_6$, $-NR_5OR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-NR_5C(O)R_6$, $-NR_5C(O)OR_6$, $-NR_5C(O)NR_5R_6$ o $-NCR_5NR_5R_6$. R_5 representa H, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 . R_6 representa alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 .

M_2 puede ser tri-(alquilo C_1-C_4)estaño, o B (OR_7) (OR_8) donde R_7 y R_8 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o cuando se toman juntos forman un grupo etileno, o propileno. Un "catalizador" puede ser un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador de paladio, tal como el dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio(II).

El método del Esquema 5 incluye el remplazo del halógeno en la posición 2 del anillo de pirimidina del compuesto de la Fórmula IX con el grupo fenilo sustituido en la posición 2 del anillo de pirimidina en el compuesto resultante de la Fórmula XI.

En consecuencia, el método del Esquema 5 proporciona un método para usar un compuesto de la Fórmula IX para preparar un compuesto de

la Fórmula XI. Además, los métodos combinados de los Esquemas 4 y 5 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula VII para preparar un compuesto de la Fórmula XI. Además, los métodos combinados de los Esquemas 3, 4 y 5 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula II para preparar un compuesto de la Fórmula XI. Además, los métodos combinados de los Esquemas 1, 3, 4 y 5 proporcionan un método para usar de un compuesto de la Fórmula I para preparar un compuesto de la Fórmula XI. Además, los métodos combinados de los Esquemas 1 a 5 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula III para preparar un compuesto de la Fórmula XI. Los compuestos formados pueden, o pueden no ser aislados entre los esquemas combinados.

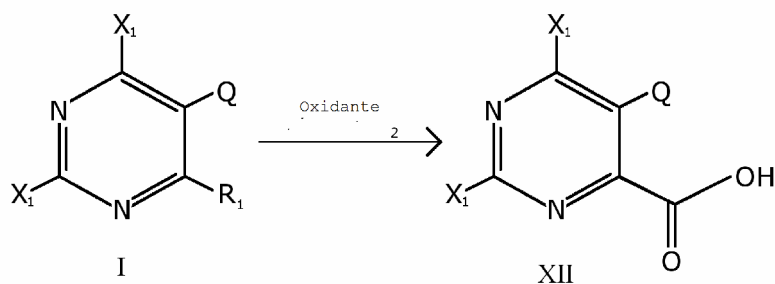
El método del Esquema 5 se ilustra en los ejemplos descriptos en la Patente de Estados Unidos de Norte América No. 7.642.220 a Epp y colaboradores ("Esquema 1" en el mismo).

Los compuestos de la Fórmula XI y sus correspondientes ácidos carboxílicos y/o las sales son conocidos por ser herbicidas superiores con un amplio espectro de control de malezas contra las malezas de hoja ancha, así como contra las malezas y juncias y con una excelente selectividad de los cultivos en pequeñas dosis. Estos compuestos poseen además, excelentes perfiles toxicológicos y ambientales. Los ácidos carboxílicos de la Fórmula XI se cree que son los compuestos que realmente matan o controlan la vegetación no deseada. Los análogos de estos compuestos en los que el grupo ácido o el grupo carboalcoxi del ácido, o éster carboxílico pirimidina es derivado para formar un sustituyente relacionado que se puede transformar dentro de las plantas, o el medio ambiente a un grupo ácido, o éster que poseen esencialmente el mismo efecto herbicida. Por lo tanto, la utilización de procedimientos de los Esquemas 1 a 5, individualmente, o en combinación, se pueden usar en los compuestos de pirimidina de las fórmulas I, II, III, V, VII y/o IX para preparar un compuesto herbicida con la Fórmula XI y/o derivados agrícolamente aceptables de los mismos. Un "derivado agrícolamente aceptable", cuando se usa para describir la funcionalidad del ácido carboxílico, o del carboxilato en la posición 4, se define como cualquier sal, éster, ácido carboxílico, acilhidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acilcianida, haluro de acilo, tioéster, tionoéster, ditioléster, nitrilo o cualquier otro éster o derivado de ácido bien conocido en la técnica que, (a) no afecte sustancialmente a la actividad herbicida

del ingrediente activo, es decir, 2-(fenil sustituido)-6-amino-5-alcoxi-4-pirimidina-carboxílico, y (b) es, o puede ser hidrolizada, oxidada o metabolizada en plantas, o en el suelo al ácido, o un éster de 2-(fenil sustituido)-6-amino-5-alcoxi-4-pirimidina carboxílico que, dependiendo del pH, está en forma disociada, o no disociada. Los derivados agrícolamente aceptables preferidos del ácido carboxílico son sales, ácidos, ésteres y amidas agrícolamente aceptables.

Otra forma de realización de la utilización de un compuesto de la Fórmula I se muestra en el Esquema 6, de la siguiente manera:

Esquema 6



Como se muestra en el Esquema 6, un compuesto de la Fórmula XII, es decir, un ácido 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina-4-carboxílico, se puede preparar usando un compuesto de la Fórmula I, es decir, una 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida.

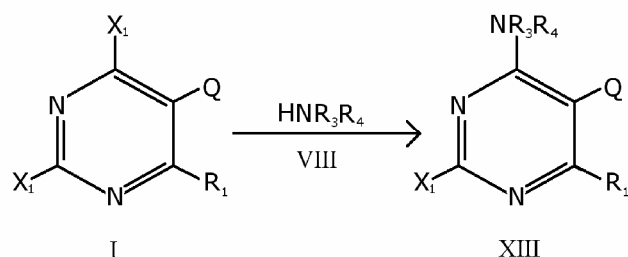
En este caso X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1 - C_2 , y R_1 representa una cadena de hidrocarburos. La cadena de hidrocarburos es oxidable a un ácido. Por ejemplo, sin limitación, la cadena de hidrocarburos puede ser un alquilo, vinílico, arilo, alquenilo, o furanilo. Un "Oxidante₂" representa un oxidante apropiado, por ejemplo, el permanganato de potasio o de oxígeno en una oxidación catalizada.

El método del Esquema 6 incluye poner en contacto la cadena de hidrocarburos en la posición 4 del anillo de pirimidina del compuesto de la Fórmula I con un oxidante para formar un grupo carboxilo en la posición 4 del anillo de pirimidina del compuesto resultante de la Fórmula XII.

En consecuencia, el método del Esquema 6 proporciona un método para usar un compuesto de la Fórmula I para preparar un compuesto de la Fórmula XII. Además, los métodos combinados de los Esquemas 2 y 6 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula III para preparar un compuesto de la Fórmula XII. Los compuestos formados pueden, o pueden no ser aislados entre los esquemas combinados.

Todavía otra forma de realización de la utilización de un compuesto de la Fórmula I se muestra en el Esquema 7, como sigue a continuación:

Esquema 7



Como se muestra en el Esquema 7, un compuesto de la Fórmula XIII, es decir, un 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida, se puede preparar usando un compuesto de la Fórmula I, es decir, un 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida. El método del Esquema 7 incluye hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula I con una amina de la Fórmula VIII para formar el compuesto de la Fórmula XIII.

En este caso, X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1-C_2 ; R_1 representa una cadena de hidrocarburos, y R_3 y R_4 representan, independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, acilo C_1-C_6 , carboalcoxi C_1-C_6 , alquilcarbamil C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , trialquilsililo C_1-C_6 o dialquil fosfonilo C_1-C_6 , o R_3 y R_4 tomadas juntas con N representan un anillo saturado de 5 - o 6 miembros.

El método del Esquema 7 puede incluir además el uso de un solvente. Por ejemplo, sin limitación, un solvente utilizado en el procedimiento puede incluir el sulfóxido de dimetilo.

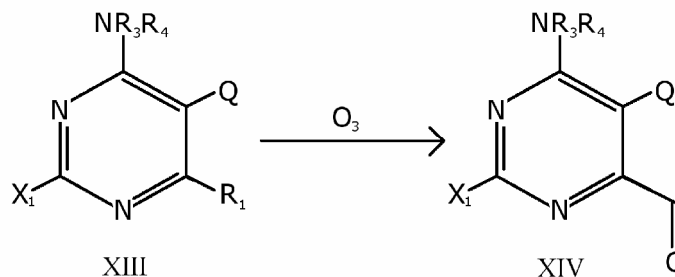
El método del Esquema 7 incluye poner en contacto el halógeno en la posición 6 del anillo de pirimidina del compuesto de la Fórmula I con la amina de la Fórmula VIII para formar un grupo amino en la posición 6 del anillo de pirimidina en el compuesto resultante de la Fórmula XIII.

En consecuencia, el método del Esquema 7 proporciona un método para usar un compuesto de la Fórmula I para preparar un compuesto de la Fórmula XIII. Además, los métodos combinados de los Esquemas 2 y 7 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula III para preparar un compuesto de la Fórmula XIII. Los compuestos formados pueden, o pueden no ser aislados entre los esquemas combinados.

El método del Esquema 7 se ilustra en el Ejemplo 12.

Una forma de realización de la utilización de un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula XIV se muestra en el Esquema 8, de la siguiente manera:

Esquema 8



Como se muestra en el Esquema 8, un compuesto de la fórmula XIV, es decir, un 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído, se puede preparar usando un compuesto de la Fórmula XIII, es decir, una 6-amino de 2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida. El método del Esquema 8 incluye hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIII con un oxidante para formar un compuesto de la Fórmula XIV.

En este caso, X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1-C_6 ; R_1 representa una cadena de hidrocarburos, y R_3 y R_4 representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenido C_3-C_6 , alquínilo C_3-C_6 , hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, acilo C_1-C_6 , carboalcoxi C_1-C_6 , alquilcarbamilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , trialquilsililo C_1-C_6 o dialquil fosfonilo C_1-C_6 , o R_3 y R_4 tomadas juntas con N representan un anillo de 5 - o 6 miembros saturado. El oxidante puede ser ozono (O_3).

El método del Esquema 8 incluye poner en contacto la cadena de hidrocarburos en la posición 4 del anillo de pirimidina del compuesto de la fórmula XIII con un oxidante para formar un grupo carbonilo en la posición 4 del anillo de pirimidina en el compuesto resultante de la Fórmula XIV. Así, el compuesto de la Fórmula XIV puede ser el derivado carbaldehído del compuesto de la Fórmula XIII.

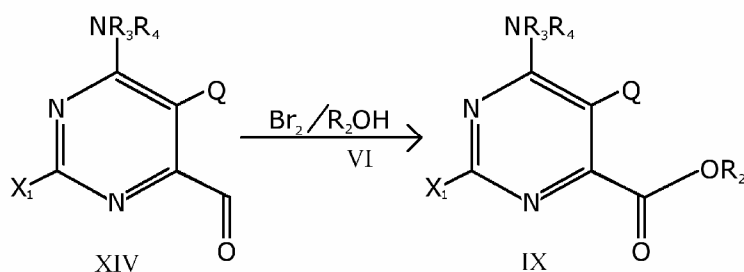
El método del Esquema 8 puede incluir la introducción del oxidante con uno o más solvente(s). El solvente puede ser un solvente halogenado, por ejemplo diclorometano, (DCM). El solvente puede ser metanol.

En consecuencia, el método del Esquema 8 proporciona un método para usar un compuesto de la fórmula XIII, para preparar un compuesto de la Fórmula XIV. Además, los métodos combinados de los Esquemas 7 y 8 proporcionan un procedimiento para usar un compuesto de la Fórmula I para preparar un compuesto de la Fórmula XIV. Además, los métodos

combinados de los Esquemas 2, 7 y 8 proporcionan un procedimiento para usar un compuesto de la Fórmula III, para preparar un compuesto de la Fórmula XIV. Los compuestos formados pueden, o pueden no ser aislados entre los esquemas combinados.

Otra forma de realización de la formación de un compuesto de la Fórmula IX se muestra en el Esquema 9, como sigue a continuación:

Esquema 9



Tal como se muestra en el Esquema 9, un compuesto de la Fórmula IX, es decir, un alquilo de 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato, se puede preparar usando un compuesto de la Fórmula XIV, es decir, un 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído.

En este caso, X_1 representa un halógeno, Q representa un alcoxi C_1-C_2 , R_2 representa un alquilo, y R_3 y R_4 representan, independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, acilo C_1-C_6 , C_1-C_6 carboalcoxi, alquilcarbamililo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , trialquilsililo C_1-C_6 o dialquil fosfonilo C_1-C_6 , o R_3 y R_4 tomadas juntas con N representan un anillo saturado de 5 - o 6 miembros.

El método del Esquema 9 incluye poner en contacto el grupo carbonilo en la posición 4 del anillo de pirimidina del compuesto de la Fórmula XIV con bromo en un alcohol de la Fórmula VI para formar un grupo carboalcoxi en la posición 4 del anillo de pirimidina en el compuesto resultante de la Fórmula IX.

En consecuencia, al igual que el método del Esquema 4, el método del Esquema 9 proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula IX. Además, el método del Esquema 9 proporciona un método para usar un compuesto de la Fórmula XIV para preparar un compuesto de la Fórmula IX. Además, los métodos combinados de los Esquemas 8 y 9 proporcionan un método para usar un compuesto de la fórmula XIII, para preparar un compuesto de la Fórmula IX. Además, los métodos combinados de los Esquemas 7 a 9 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula I para preparar un compuesto de la Fórmula IX.

Además, los métodos combinados de los Esquemas 2 y 7 a 9 proporcionan un método para usar un compuesto de la Fórmula III para preparar un compuesto de la Fórmula IX. Los compuestos formados pueden, o pueden no ser aislados entre los esquemas combinados.

Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de reacción descritas en este documento o en la bibliografía química para la preparación de compuestos de las fórmulas IX, XI, XII, o los derivados de las mismas, pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los intermediarios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o inter-conversiones de grupos funcionales en la síntesis, ayudará a obtener los productos deseados. El uso y elección de los grupos de protección será evidentes para un experto en la síntesis química.

El experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado, tal como se describe en el presente documento, o en la literatura química, puede ser necesario llevar a cabo pasos sintéticos adicionales de rutina que no se describen en detalle para completar la síntesis de los compuestos de pirimidina descritos anteriormente. Un experto en la técnica reconocerá también que puede ser necesario realizar una combinación de los pasos descritos en este documento, o en la bibliografía química en un orden distinto del que implica la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de pirimidina descritos anteriormente.

Por último, el experto en la técnica reconocerá también que los compuestos de pirimidina descritos anteriormente y los intermediarios de los mismos descritos en este documento, o en la bibliografía química pueden ser sometidos a diversas reacciones electrofílicas, nucleofílicas, de radicales, órgano-metálicas, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes, o modificar los sustituyentes existentes.

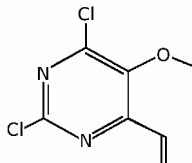
Se ha descubierto que los compuestos de la Fórmula XI son útiles como herbicidas de pre-brote y de post-brote. Por lo tanto, los compuestos de pirimidina descritos de las fórmulas I, II, III, V, VII, IX, XIII, o XIV, o los derivados agrícolamente aceptables de los mismos, incluyendo, por ejemplo, los compuestos de pirimidina de la Fórmula XII, son intermediarios útiles para la formación de herbicidas preparados con compuestos de la Fórmula XI o similares. El término herbicida se usa en el presente documento para significar un ingrediente activo que mata,

controla, o de otra manera modifica adversamente el crecimiento de las plantas.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar diversas realizaciones de la presente revelación con mayor detalle. Estos ejemplos no se han de interpretar como exhaustivos o exclusivos en cuanto al alcance de esta invención.

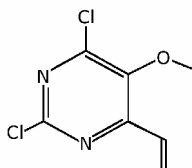
EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina



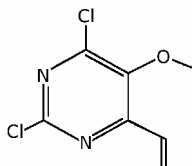
La 2,6-dicloro-5-metoxi-6-vinil-pirimidina se puede preparar usando 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina, la cual está disponible comercialmente. A una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina (100 g, 0,55 mol) en solvente tetrahidrofurano seco (THF) se le agregó, mediante goteo, 1M de bromuro de magnesio vinilo en solvente THF (124 g, 0,94 mol) durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a continuación, durante 4 horas a temperatura ambiente. El exceso del reactivo de Grignard se inactivó mediante la adición de acetona (200 mL) mientras que la temperatura de la mezcla se mantuvo a una temperatura por debajo de los 20° C. Después de esto, se le agregó de una vez 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) (151 g, 0,67 mol) y se agitó durante toda la noche. Se precipitó un sólido de color amarillo. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto en bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (2 L). Lo resultante no disuelto, oscuro, semi-sólido se separó por filtración usando acetato de etilo. Se concentró adicionalmente a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto se eluyó con un 5% de acetato de etilo al 10% en una mezcla de hexano para proporcionar el compuesto del título (70 g, 60% de rendimiento): mp 60-61° C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,99 (s, 3H), 5,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H).

Ejemplo 2: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina



La 2,6-dicloro-5-metoxi-6-vinil-pirimidina se puede preparar usando 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina, la cual está disponible comercialmente. Se combinaron en un matraz 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina (12,5 g, 69,8 mmol) con THF (125 mL) y se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente. Se le agregó bromuro de vinil magnesio (78 mL, 76,8 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó durante 5 horas. Se le agregó acetona para inactivar cualquier reactivo de Grignard restante. Se le agregó a la mezcla DDQ (19 g, 83,8 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró a continuación para retirar el THF. Se le agregó Diclorometano (DCM), se trituró, y se dejó reposar durante el fin de semana antes de ser filtrada, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de etil acetato/hexano al 5-30%. Esto produjo el compuesto del título (7,95 g), que se observó que era un sólido de color amarillo claro que se volvió gris a la luz.

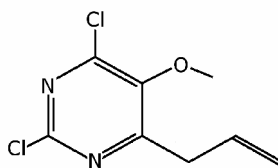
Ejemplo 3: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina



La 2,6-dicloro-5-metoxi-6-vinil-pirimidina se puede preparar usando 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina, la cual está disponible comercialmente. Se disolvió 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina (10 g, 56 mmol) en THF (15 mL). La solución se agregó mediante goteo a bromuro de vinil magnesio (60 mL de 1 M, 60 mmol) durante aproximadamente 15 minutos mientras se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de los 30° C mediante un enfriamiento externo. Se observó una formación rápida, limpia de un intermediario dihidro-vinil-pirimidina (que tiene un peso molar de 206 g/mol) mediante GC-MS y HPLC. La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. Una conversión de más del 95% se observó mediante GC/FID. La mezcla se enfrió por debajo de los 10° C y se trató en porciones con ácido cítrico (150 mL de ácido cítrico

al 10%). A continuación se diluyó con acetato de etilo (75 mL). Las fases fueron separadas y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con cloruro de sodio saturado (1 x 50 mL), después se secó, y se evaporó para proporcionar un producto intermediario bruto dihidro. Este material se disolvió en DCM (200 mL) y se trató con dióxido de manganeso (10,4 g, 120 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La rápida formación de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina (que tiene un peso molar de 204 g/mol) se observó. Después de aproximadamente 1 hora, se le agregó una cantidad adicional de dióxido de manganeso (15 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El dióxido de manganeso se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se lavó con DCM y acetona. El filtrado se concentró luego para permitir que los solventes se evaporen y se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice con una rampa de acetato de etilo/hexano al 0-10%. Esto proporcionó el compuesto del título (aproximadamente 500 mg, aproximadamente un 4% de rendimiento): mp 59-60° C.

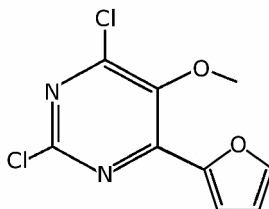
Ejemplo 4: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-alil pirimidina



La 2,6-dicloro-5-metoxi-6-alil pirimidina se puede preparar usando 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina, la que está disponible comercialmente. Se disolvió 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina (3,0 g, 17 mmol) en THF (30 mL) y se trató en porciones con bromuro de alil magnesio (17 mL de bromuro de alil magnésico 1 M en éter dietílico, 17 mmol). La reacción resultante fue exotérmica. El enfriamiento externo se utilizó para mantener la temperatura de la mezcla por debajo de los 30° C. Después de 20 minutos, la mezcla se sometió a HPLC y GC-MS. Después de 45 minutos, la mezcla se enfrió en hielo/sal y la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (30 mL) y después se diluyó con acetato de etilo (75 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado (30 mL), se secó, y se evaporó. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (50 mL), se trató con DDQ (3,9 g, 17 mmol), y se agitó durante 20 horas. El GC-MS mostró la presencia de 2,6-dicloro-5-metoxi-6-alil pirimidina (que tiene un peso molar de 218 g/mol). El residuo se lavó con agua y acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice con acetato de

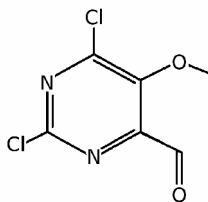
etilo y hexano. Esto proporcionó el compuesto del título (2,5 g, 67% de rendimiento): mp 61-62° C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,07 a 5,94 (m, 1H), 5,26 a 5,16 (m, 2H), 3,94 - 3,89 (s, 3H), 3,65 - 3,56 (m, 2H)); EIMS m/z 218.

Ejemplo 5: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-furan-2-il pirimidina



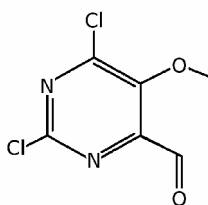
La 2,6-dicloro-5-metoxi-4-furan-2-il pirimidina se puede preparar usando 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina, la que está disponible comercialmente. Se disolvió furano (20,4 g, 300 mmol) en THF (44 mL) y éter dietílico (88 mL). La solución de furano se enfrió a aproximadamente -20° C y se trató en porciones con butil-litio (28 mL de 2,5 M, 70 mmol). La solución de furano y butil-litio se agitó a -15° a -5° C durante aproximadamente 75 minutos. Se le agregó bromuro de magnesio (19 g, 74 mmol) en éter dietílico a aproximadamente -2° C y se agitó durante 40 minutos, después se enfrió a -20° C. Esto se le agregó a continuación a 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina (10,0 g, 56 mmol) y se agitó a -15° C a -20° C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado. Se le agregó DDQ, a continuación, la solución se agitó durante 15 horas. GC-MS mostró la conversión completa cerca de 2,6-dicloro-5-metoxi pirimidina (con un peso molar de 178 g/mol) a 2,6-dicloro-5-metoxi-4-furan-2-il-pirimidina (con un peso molar de 244 g/mol). La mezcla se diluyó con THF (150 mL) y agua (100 mL). El pH de la mezcla se redujo a niveles ácidos mediante la adición de ácido clorhídrico (6 M). La fase orgánica se separó y se extrajo con 100 mL adicionales de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secó, y se concentró sobre gel de sílice (50 g). El material seco se agregó a la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano al 0% al 30% hasta que no se eluyó más producto. Esto proporcionó el compuesto del título aislado (7,4 g, 55% de rendimiento): mp 105-107° C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 a 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,71 a 6,57 (m, 1H), 4,31 a 3,48 (s, 3H). EIMS m/z 244.

Ejemplo 6: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carbaldehído



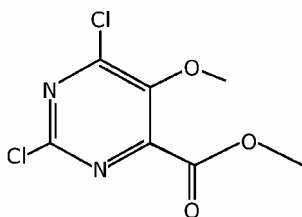
La solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina (50 g, 0,24 mol) en diclorometano: metanol (4:1, 2 L), preparada por el Ejemplo 1, se enfrió a -78° C. El gas ozono fue burbujeado en ella durante 5 horas. La reacción se inactivó con sulfuro de dimetilo (50 mL). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida a 40° C para proporcionar un material bruto que contiene el compuesto del título (50,5 g, 100% de rendimiento); HPLC (acetonitrilo 85% amortiguada con un 0,1% v/v de ácido acético. El compuesto del título no se aisló a partir del material bruto.

Ejemplo 7: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carbaldehído



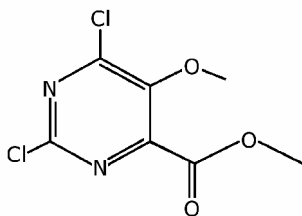
Una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinil pirimidina (6,64 g, 32,5 mmol, preparada en el Ejemplo 2), en metanol: diclorometano (1:4, 300 mL), se enfrió a -78° C en un baño de hielo seco/acetona. Se burbujeó ozono en la reacción hasta que el material de partida ya no estaba presente de acuerdo con la cromatografía de capa fina (TLC). Se le agregó sulfuro de dimetilo (6 mL). La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio a 0° C para eliminar el diclorometano. Esto proporcionó un material sin purificar que comprende el compuesto del título. El compuesto del título no se aisló a partir del material no purificado.

Ejemplo 8: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carboxilato



Se preparó una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carbaldehído (véanse en los Ejemplos 6 y 7 anteriores los métodos para la preparación de este compuesto) (50 g, 0,24 mol) en metanol (1 L) y agua (60 mL). A la solución, se le agregó bicarbonato de sodio (400 g). Se le agregó una solución 2 M de bromo (192 g, 1,2 mol) en metanol/agua (600 mL, 9:1) mediante goteo, a la solución de pirimidina durante 45 minutos a 0° C mientras se agitaba la mezcla. Se continuó la agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Mientras se agitaba, la mezcla de la reacción se vertió después en una mezcla de hielo picado (2 L), bisulfito de sodio (50 g), y cloruro de sodio (200 g). El producto se extrajo con acetato de etilo (1 L x 2), y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La evaporación del solvente a presión reducida produjo un material espeso, que se solidificó después de larga tiempo. Esto produjo el compuesto del título (50,8 g, 87% de rendimiento); LC-MS 238 (M +1), HPLC (95% de acetonitrilo amortiguado con un 0,1% v/v de ácido acético).

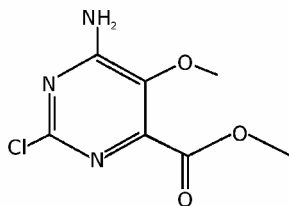
Ejemplo 9: Preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo



El material en bruto de 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carbaldehído (32,5 mmol), preparada en el Ejemplo 7, se enfrió a 0° C en un baño de hielo/agua. Se supuso que aproximadamente 60 mL de metanol todavía estaba presente en el material bruto. Se le agregó metanol adicional (60 mL) y agua (13 mL) al material en bruto enfriado. Se le agregó bicarbonato de sodio sólido (54,7 g), y la solución se agitó vigorosamente. Una solución de 2 M de bromo (81,4 mL, 163 mmol) en metanol y agua (9:1) se le agregó mediante goteo a la solución del

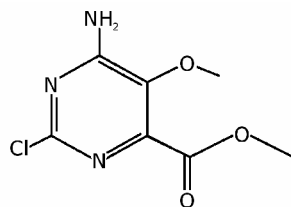
material crudo durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 hora. La mezcla se extrajo entonces del baño de hielo/agua, y la reacción se monitoreó mediante GCMS. Aproximadamente 6 horas después de iniciar la reacción con bromo, una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4,5 g), NaCl saturado (150 mL), y hielo (400 g) se preparó y, en esto, la mezcla de reacción se vertió. Esto se diluyó con acetato de etilo (200 mL), y se utilizó acetato de etilo adicional (200 mL) para extraer el producto. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se le agregó a continuación tolueno (50 mL). El producto se concentró en un evaporador rotatorio con un baño a una temperatura menor o igual a los 25° C. Se obtuvo un aceite de color amarillo que contenía el compuesto del título (3,1 g, 45% de rendimiento). El compuesto del título no se aisló de la solución.

Ejemplo 10: Preparación de 6-amino-2-cloro-5-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo



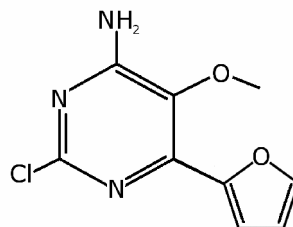
Se preparó una solución que contenía la mezcla de la reacción preparada en el Ejemplo 8, dicha mezcla de reacción contenía 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo (25 g, 0,1 mol), y sulfóxido de dimetilo (DMSO). A esta solución se le añadieron, a 0-5° C, una solución de amoníaco en DMSO (2 eq). Esta mezcla se agitó a la misma temperatura de 0-5° C durante 10 a 15 minutos. Posteriormente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, y el sólido resultante se filtró. El filtrado se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Tras la concentración, se obtuvo el producto bruto. El producto bruto se agitó en una cantidad mínima de acetato de etilo y se filtró para obtener el compuesto puro. El filtrado resultante, después de la concentración, fue purificado en columna. Esto produjo el compuesto del título (11 g, 50% de rendimiento): mp 158° C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,65 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H).

Ejemplo 11: Preparación de 6-amino-2-cloro-5-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo



A una solución que contenía la mezcla de la reacción (3,1 g) preparada en el Ejemplo 9, donde dicha mezcla de la reacción contenía 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo (aproximadamente 32,5 mmol), se le agregó DMSO (33 mL). Esta mezcla se enfrió a 0° C en un baño de hielo /agua. Se burbujeó amoníaco a través de la mezcla en intervalos de 1 minuto. La reacción resultante se siguió por TLC, controlando el consumo del material de partida. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y después se filtró. La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado y una solución de acetato de etilo al 50%, y de hexano al 50%. Entonces se volvió a extraer con acetato de etilo (200 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. A continuación, una cantidad mínima de acetato de etilo se le agregó antes de un filtrado adicional. El filtrado resultante se goteó en hexano (500 mL) y después se filtró de nuevo. El filtrado resultante se concentró y se guardó. Esto produjo el compuesto del título (1,38 g).

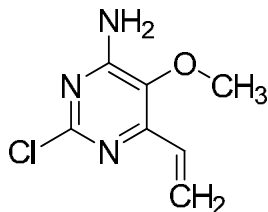
Ejemplo 12: Preparación de 6-amino-2-cloro-5-metoxi-4-furan-2-il pirimidina.



Se disolvió 2,6-dicloro-5-metoxi-4-furan-2-il pirimidina (500 mg, 2,0 mmol) (véase el Ejemplo 5 para la preparación de 2,6-dicloro-5-metoxi-4-furan-2-il pirimidina) en DMSO seco (10 mL) y se calentó a 60° C. Esta mezcla se trató con una corriente suave de amoníaco. Después de, aproximadamente 2 horas, la conversión fue completa hasta, aproximadamente una relación de 95:5 de mono-amino isómeros (que tienen un peso molar de 225 g/mol). Esta mezcla se enfrió y se diluyó con agua (50 mL), y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). A continuación, el producto se lavó con acetato de etilo, dos veces con agua (25 mL), y una vez con cloruro de sodio saturado (25 mL). El resultado se

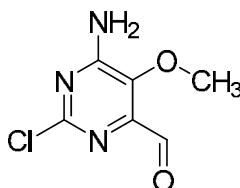
secó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice con una rampa de acetato de etilo/hexano al 5 a 20%, para dar el compuesto del título (400 mg, 89% de rendimiento). Los diversos isómeros no se separaron.

Ejemplo 13: Preparación de 2-cloro-5-metoxi-6-vinilpirimidin-4-amina



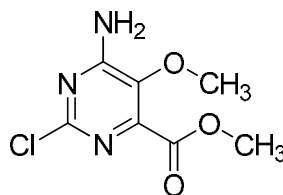
Una solución de 2,6-dicloro-5-metoxi-6-vinil pirimidina (que se preparó tal como se describe en el Ejemplo 2), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) se preparó. A esta solución se le añadió, a 0-5° C, una solución de amoníaco en DMSO (2 eq). Esta mezcla se agitó a la misma temperatura de 0-5° C durante 10 a 15 minutos. Posteriormente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, y el sólido resultante se filtró. El filtrado se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Tras la concentración, se obtuvo el producto bruto. El producto bruto se agitó en una cantidad mínima de acetato de etilo y se filtró para obtener el compuesto puro. El filtrado resultante, después de la concentración, fue purificado en columna. Esto produjo el compuesto del título.

Ejemplo 14: Preparación de 6-amino-2-cloro-5-metoxipirimidina-4-carbaldehído



Una solución de 2-cloro-5-metoxi-6-vinil pirimidin-4-en metanol: diclorometano (1:4), se enfría a -78 ° C en un baño de hielo seco/acetona. El ozono se burbujeó en la reacción hasta que el material de partida ya no esté presente de acuerdo con la cromatografía de capa fina (TLC). Se añade sulfuro de dimetilo. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio a 0° C para eliminar el diclorometano. Esto proporcionó un material bruto que comprende el compuesto del título.

Ejemplo 15: Preparación de 6-amino-2-cloro-5-metoxipirimidina-4-carboxilato de metilo.



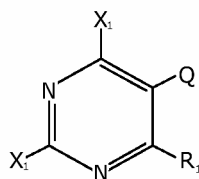
Una solución de 6-amino-2-cloro-5-metoxipirimidina-4-carbaldehído en metanol (1 L) y agua se preparó. A la solución, se le añadió bicarbonato de sodio. Se añadió, mediante goteo, una solución 2 M de bromo en metanol/agua (9:1), la solución de pirimidina durante 45 minutos a 0° C mientras se agitaba la mezcla. La agitación se continuó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Mientras se agitaba, la mezcla de reacción se viertió sobre una mezcla de hielo triturado, bisulfito de sodio, y cloruro de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La evaporación del solvente a presión reducida produjo el compuesto del título.

Aunque la invención puede ser susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, las realizaciones específicas se han descrito a modo de ejemplo en el presente documento en detalle. Sin embargo, se debe entender que la invención no pretende estar limitada a las formas particulares descritas. Más bien, la invención cubre todas las modificaciones, equivalencias y alternativas que caigan dentro del alcance de la invención como se define en las siguientes reivindicaciones adjuntas y sus equivalencias legales.

REIVINDICACIONES

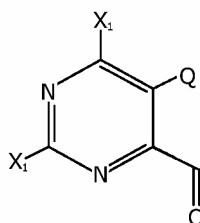
Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la fórmula I



donde

- X_1 representa un halógeno;
 - R_1 representa una cadena de hidrocarburos; y
 - Q representa un alcoxi C_1-C_2 .
2. El compuesto de la reivindicación 1 en la que X_1 representa cloro.
 3. El compuesto de la reivindicación 1 en la que Q representa metoxi.
 4. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R_1 representa vinílico.
 5. Un compuesto de la fórmula II



donde

- X_1 representa un halógeno; y
 - Q representa un alcoxi C_1-C_2 .
6. El compuesto de la reivindicación 5 en la que X_1 representa cloro.
 7. El compuesto de la reivindicación 5 en la que Q representa metoxi.
 8. Un método para formar un 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído que comprende hacer reaccionar 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida con un oxidante.
 9. El método de la reivindicación 8 en el que la reacción de 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida con un oxidante comprende la reacción de 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida con ozono.

10. El método de la reivindicación 8 en el que la reacción de 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida con un oxidante comprende hacer reaccionar 2,6-dicloro-5-metoxi-4-vinílico pirimidina con ozono para formar un 2,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina-4-carbaldehído.

11. Un método para formar 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida que comprende:

hacer reaccionar 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina con un reactivo de haluro órgano-metálico para formar una 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituido-3-(metal-halo, o metal) pirimidina; y

oxidar 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituido-3-(metal-halo, o metal) pirimidina para formar la 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida.

12. El método de la reivindicación 11, en el que hacer reaccionar 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina con un reactivo órgano-metálico comprende hacer reaccionar una 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina con un reactivo de Grignard.

13. El método de la reivindicación 12, en el que hacer reaccionar 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina con un reactivo de Grignard comprende hacer reaccionar una 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina con un bromuro de magnesio vinilo.

14. El método de la reivindicación 11, en el que hacer reaccionar 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina con un reactivo órgano-metálico comprende hacer reaccionar 2,6-dihalo-5-alcoxi pirimidina con un reactivo de órgano-litio.

15. El método de la reivindicación 11, en el que la oxidación de 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituido-3-(metal-halo, o metal) pirimidina comprende la reacción de 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-sustituido-3-(metal-halo o metal) con 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona.

16. Un método de utilización de 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida para formar un herbicida, 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida que comprende un anillo de pirimidina, que tiene una posición 4 y una posición 6, el anillo de pirimidina, que contiene además una cadena de hidrocarburos en la posición 4 y un halógeno en la posición 6, el método que comprende:

contactar en la cadena de hidrocarburos en la posición 4 con un oxidante para formar un grupo carbonilo en la posición 4;

contactar el grupo carbonilo en la posición 4 con bromo en un alcohol para formar un grupo carboalcoxi en la posición 4; y

contactar el halógeno en la posición 6 con una amina para formar un grupo amino en la posición 6.

17. El método de la reivindicación 16, en el que contactar la cadena de hidrocarburos en la posición 4 con un oxidante comprende contactar la cadena de hidrocarburos en la posición 4 del anillo de pirimidina de 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida con ozono para formar 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído que contiene el anillo de pirimidina que contiene el grupo carbonilo en la posición 4.

18. El método de la reivindicación 17, en el que contactar el grupo carbonilo en la posición 4 con bromo en un alcohol, comprende contactar el grupo carbonilo en la posición 4 del anillo de pirimidina de la 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído con bromo en el alcohol para formar alquil 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato que comprende el anillo de pirimidina que comprende el grupo carboalcoxi en la posición 4 y el halógeno en la posición 6.

19. El método de la reivindicación 18, en el que contactar el halógeno en la posición 6 con una amina comprende contactar el halógeno en la posición 6 del anillo de pirimidina del alquil 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato con la amina para formar alquilo 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato que comprende el anillo de pirimidina que comprende el grupo amino en la posición 6.

20. El método de la reivindicación 16, en el que contactar el halógeno en la posición 6 con una amina comprende contactar el halógeno en la posición 6 del anillo de pirimidina de 2,6-dihalo-5-alcoxi-4- pirimidina sustituida con la amina para formar una 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida que comprende el anillo de pirimidina que contiene el grupo amino en la posición 6 y la cadena de hidrocarburos en la posición 4.

21. El método de la reivindicación 20, en el que contactar la cadena de hidrocarburos en la posición 4 con un oxidante comprende contactar la cadena de hidrocarburos de 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida con un oxidante para formar un 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído que comprende el anillo de pirimidina que comprende el grupo carbonilo en la posición 4.

22. El método de la reivindicación 21, en el que contactar el grupo carbonilo en la posición 4 con bromo en un alcohol comprende contactar el grupo carbonilo

en la posición 4 de la 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carbaldehído con bromo en un alcohol para formar alquilo 6-amino-2-halo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxilato que comprende el anillo de pirimidina que comprende el grupo carboalcoxi en la posición 4.

23. Un método para usar 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-substituida para formar un ácido 2,6-dihalo-5-alcoxi-pirimidina-4-carboxílico, la 2,6 dihalo-5-alcoxi-4- pirimidina sustituida que contiene un anillo de pirimidina que comprende una posición 4, el anillo de pirimidina que contiene una cadena de hidrocarburos en la posición 4, el método comprende contactar la cadena de hidrocarburos en la posición 4 con un oxidante para formar un grupo carboxilo en la posición 4.

Buenos Aires, enero de 2013, p.p. de DOW AGROSCIENCES LLC.

Claudia Serritelli

CESION POR LOS INVENTORES

ESTA CESIÓN, vigente desde el día 30 de Diciembre de 2011, por Thomas L. Siddall y Joshua Roth (en adelante denominados como los Cedentes), residentes en 1925 South 900 East, Zionsville, Indiana 46077; y 14390 Heather Knoll Parkway, Carmel, Indiana, respectivamente;

POR CUANTO, los Cedentes han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles en 2,6-DIHALO-5-ALCOXI-PIRIMIDINA 4 SUSTITUIDA, PIRIMIDINA-CARBALDEHIDO, METODOS DE FORMACIÓN Y USO, establecida en una Solicitud Provisional para Certificado de Patente de los Estados Unidos, ya presentada el 30 de Diciembre de 2011 como Solicitud de los Estados Unidos No. 61/582,156, y

POR CUANTO, Dow AgroSciences LLC, una Compañía de Responsabilidad Limitada organizada de conformidad con las leyes de Delaware con lugar principal de negocios en 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268 (en adelante denominada como el Cesionario), tiene el deseo de adquirir el completo derecho, título e interés en y para la mencionada invención y la mencionada Solicitud para Certificado de patente de los Estados Unidos, y en cualquier y para cualquier Certificado de patente de los Estados Unidos a ser obtenido en adelante o en el futuro.

AHORA, por una buena y valorable contraprestación y/o remuneración recibida por mi/nuestro trabajo y/o otra buena y suficiente contraprestación, cuyo recibo por el presente se reconoce, los Cedentes han vendido, cedido, transferido y enajenado, y por el presente venden, ceden, transfieren y enajenan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, el completo derecho, título e interés en y para las invenciones antes mencionadas y solicitud de patentes, y en y para cualesquiera y todas las divisiones, continuaciones y continuaciones en parte directas o indirectas para tales solicitudes, y cualesquiera y todos los Certificados de patente en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros en los cuales se puedan otorgar sobre ella y en relación con ella, y re-expediciones, re-exámenes y prorrogas de tales Certificados de Patente, y todos los derechos bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, siendo los mismos disfrutados por el cesionario, para su propio uso y beneficio y por el uso y beneficio de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, hasta finalizar el término o términos para los cuales tales Certificados de patente fueron concedidos y/o prorrogados, como íntegramente y completamente los mismos hubieran sido disfrutados por el Cedente, si esta venta o cesión no se hubiere llevado a cabo.

Y por la misma contraprestación, los Cedentes por el presente declaran y garantizan al Cesionario, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, que al momento de la suscripción y entrega del presente, excepto por cualesquiera derechos, títulos y/o intereses que hubieren surgido para el Cesionario bajo la ley o que ya se hubieren transferido al Cesionario, los Cedentes son los únicos propietarios bajo la ley del completo derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones y solicitud de Certificado de patente antes mencionadas, y que las mismas no se encuentran gravadas y que los Cedentes tienen el derecho bueno e íntegro y la capacidad legal para vender el mismo de la manera aquí establecida.

Y por la misma contraprestación, los Cedentes por el presente se comprometen y acuerdan para y con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios a que los Cedentes firmarán todos los papeles y documentos, tomarán todos los juramentos y realizarán todos los actos necesarios o requeridos para llevarse a cabo para la obtención, mantenimiento, cumplimiento y defensa de cualesquiera Certificados de Patente y

solicitudes para certificados de patente para tales invenciones, sin cargo para el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios cuando así lo asesore el asesor del cesionario, o asesor de sus sucesores, representantes legales o cesionarios; que cualesquiera procesos en relación con cualesquiera Certificados de Patente o solicitudes para certificados de patente para dichas invenciones en cualquier país, incluyendo sin limitación, procesos de interferencia, es legal y deseable; o que cualquier división, continuación o continuación en parte para cualquier solicitud para certificado de patente, o cualquier reexpedición, re-examen o prórroga de cualesquiera certificados de Patente a ser obtenidas sobre ella, es legal y deseable.

Y los cedentes por el presente solicitan al Comisionado de Patentes y marcas expedir tales Certificados de Patente de los Estados Unidos al Cesionario, como el Cesionario de tales invenciones y los certificados de patente a ser expedidos en adelante, para el único uso y beneficio del Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios.

Y los cesionarios por el presente otorgan a los siguientes individuos la facultad para insertar en esta Cesión cualquier identificación adicional que pueda ser necesaria o deseable para cumplir con las reglas de la oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos por el registro de este documento:

Dow AgroSciences LLC

Todos los Practicantes en el Número de Cliente 25212

Y los cedentes reconocen una obligación de cesión de esta invención al cesionario al momento en la que la invención fue realizada.

(Firmado)

Thomas L. Siddall

Fecha 15 de Marzo de 2012

Estados Unidos de América

Estado de Indiana

Condado de Marion

En este día 15 de Marzo de 2012, ante mi personalmente compareció Thomas L. Siddall, a quien conozco como la persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior y reconoció la suscripción del mismo.

(Firmado)

Notario Público

Sello a tinta: Anne C. Harvey, Notario Público, Estado de Indiana

Condado de Marion, Comisión # 627321

Mi Comisión expira el 21 de Junio de 2019.

(Firmado)
Joshua Roth

Fecha 15 de Marzo de 2012

Estados Unidos de América
Estado de Indiana
Condado de Marion

En este día 15 de Marzo de 2012, ante mí personalmente compareció Joshua Roth, a quien conozco como la persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior y reconoció la suscripción del mismo.

(Firmado)
Notario Público
Sello a tinta: Anne C. Harvey, Notario Público, Estado de Indiana
Condado de Marion, Comisión # 627321
Mi Comisión expira el 21 de Junio de 2019.

Traducción efectuada por Hilda Aguilera de Piedrahita
COLO 10975 841 228 1 - Id. 268587

ASSIGNMENT BY INVENTORS

THIS ASSIGNMENT, made effective this 30th day of December, 2011, by Thomas L. Siddall and Joshua Roth (hereinafter referred to as Assignors), residing at 1925 South 900 East, Zionsville, Indiana 46077; and 14390 Heather Knoll Parkway, Carmel, Indiana, respectively;

WHEREAS, Assignors have invented certain new and useful improvements in 2,6-DIHALO-5-ALKOXY-4-SUBSTITUTED-PYRIMIDINES, PYRIMIDINE-CARBALDEHYDES, AND METHODS OF FORMATION AND USE, set forth in a Provisional application for Letters Patent of the United States, already filed on December 30, 2011 as U.S. Application No. 61/582,156; 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 therefor 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 Provisional application for Letters Patent, or any proceeding in connection with any Letters Patent or applications for Letters Patent for said inventions in any country, including but not limited to interference proceedings, is lawful and desirable; or, that any division, continuation or continuation-in-part of any application for Letters Patent, or any reissue, reexamination or extension of any Letters Patent, to be obtained thereon, is lawful and desirable.

AND Assignors hereby request the Commissioner of Patent 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.

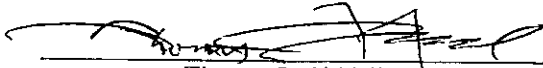
AND Assignors hereby grant the following individuals the power to insert on this Assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply

with the rules of the United States Patent and Trademark Office for recordation of this document:

DOW AGROSCIENCES LLC

All practitioners at Customer Number 80834

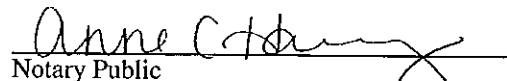
AND Assignors acknowledge an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.

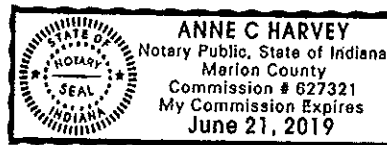

Thomas L. Siddall

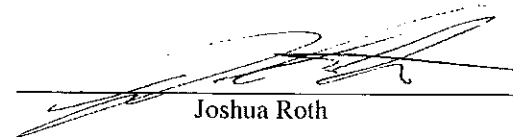
Date: 3/15/12

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

On this 15th day of March, 2012, before me
personally came Thomas L. Siddall, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public

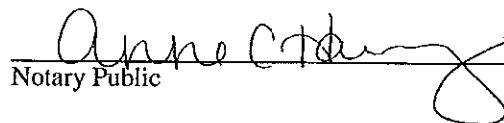


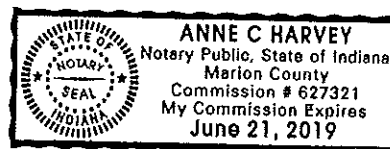

Joshua Roth

Date: 3/15/12

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

On this 15th day of March, 2012, before me
personally came Joshua Roth, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public



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

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

A la vuelta →

Over →

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

February 6, 1998

In/en Indianapolis, Indiana 46268

United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary
& General Patent Counsel





Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040
CHICAGO, ILLINOIS 60611

TEL (312)923-1196 FAX (312)923-1197

No. 254

Chicago, FEB 20 1998

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA, que el señor (a) MARY REEVER, quien como SECRETARIA DELEGADA ESTADO, IN., autenticó la firma del signatario del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la compañía DOW AGROSCIENCES LLC es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de DELAWARE y cumple su objeto conforme a las mismas; que el (a) señor (a) KENNETH L. WERTSCHER, quien en su carácter de REPRESENTANTE LEGAL de la citada compañía confiere el poder precedente, es su representante legal en este país.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES
US\$56.00 (Cincuenta y seis dólares)


CARLOS ALFONSO NEGRETE MOSQUERA
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 MAR 11 11:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COPIA FIRMADA PARA EL
COMPLETAMIENTO DE LA
FOLIO DE FUNCIONES INDICADAS

Bernarda R. de Marín
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 633 Minjusticia 1991

UNITED STATES OF AMERICA
CERTIFICATE OF OFFICE
STATE OF INDIANA

I, Sue Anne Gilroy, Secretary of State of Indiana, DO HEREBY CERTIFY: That,
according to records on file in my office, Lydia S. Owens was duly elected
or appointed to the office of Notary Public in and for Hendricks County
and that the term of said office included the date of February 6, 1998; that to all his/her official acts as said offi-

cial, full faith and credit ought to be given in all Courts of
Justice and elsewhere. In testimony whereof, I have here unto
set my hand and affixed the Great Seal of the State of Indiana,
at Indianapolis, this Tenth day of
February, 1998



Sue Anne Gilroy
Secretary of State
by: CHICAGO Deputy

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 6 días del mes de FEBRERO de 19 98
 ante mí, Notario Público de ESTADO DE INDIANA
 compareció(eron) personalmente KENNETH L. LOERTSCHER

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

Notario Público Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 6th day of February 19 98
 before me, a Notary Public of State of Indiana
 personally appeared Kenneth L. Loertscher

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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 6 de FEBRERO de 19 98
 compareció(eron) ante mí
KENNETH L. LOERTSCHER

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

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:
 CERTIFICADO DE CONSTITUCION, FECHADO 1 JULIO 1997
 CERTIFICADO DE MODIFICACION, FECHADO 1 OCT. 1997
 RESOLUCION JUNTA DIRECTIVA, FECHADO 23 OCT. 1997
 CONSENTIMIENTO ESCRITO DE LA JUNTA, 1 JULIO 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Dow AgroSciences LLC
 es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware, Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, Estados Unidos de America.

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

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) KENNETH L. LOERTSCHER
SECRETARIO ASISTENTE y ASESOR LEGAL PATENTES
 está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad INDIANAPOLIS
 Estado INDIANA

Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 6th day of February 19 98
 appeared before me
Kenneth L. Loertscher

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the ~~CORPORATION~~ Limited Liability Company named Dow AgroSciences LLC

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

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

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC
Limited Liability
is a ~~Corporation~~ Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the State of Delaware, United States of America

2.2. That the domicile of said ~~CORPORATION~~ Limited Liability Company is 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, United States of America.

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned ~~CORPORATION~~ Limited liability company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary and General Patent Counsel
 is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Indianapolis

State Indiana

This 6th day of Feb. 19 98

Lydia S. Owens

Lydia S. Owens
 Notary Public, State of Indiana
 Hendricks County
 My Commission Expires 03/05/00

* Documents must be identified with date and origin.

**CERTIFICACION NOTARIAL
Y AUTENTICACION CONSULAR**

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:

- 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
- 1.2. Su domicilio.
- 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
- 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.

2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:

- 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
- 2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.

3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

**NOTARIAL CERTIFICATION AND
CONSULAR AUTENTICATION**

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:

- 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
- 1.2. Its place of business.
- 1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.
- 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.

2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:

- 2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
- 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.

3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.

TRADUCCION OFICIAL No.03.075.98 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un documento escrito en inglés y español por medio del cual Dow AgroSciences LLC, otorga Poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.)

Dado y firmado hoy 6 de febrero de 1998, en Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., por Kenneth L. Loertscher, Subsecretario y Asesor General de Patentes.

(Sellos parciales en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO), en inglés y español referente a la capacidad legal que tenía KENNETH L. LOERTSCHER para otorgar el documento antes mencionado, expedido el 6 de febrero de 1998 en el Estado de Indiana.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD), en inglés y español referente a la existencia legal de la sociedad Dow AgroSciences LLC, expedido en la Ciudad de Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., el 6 de febrero de 1998.

(Firmado), Lydia S. Owens, Notario Público

(Sello notarial en tinta), LYDIA S. OWENS Notario Público,
Estado de Indiana, Condado de Hendricks Mi comisión expira el
03/05/00

(Sello notarial seco), LYDIA S. OWENS NOTARIO PUBLICO INDIANA

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en
Chicago.)

ESTADO UNIDOS DE AMERICA

CERTIFICADO DEL CARGO

ESTADO DE INDIANA

Yo, SUE ANN GILROY, Secretario de Estado de Indiana, POR EL
PRESENTE CERTIFICO: que, de acuerdo con los archivos que obran
en mi oficina, LYDIA S. OWENS fue debidamente elegido y
nombrado para el cargo de NOTARIO PUBLICO en y para el Condado
de Hendricks y que el término de dicho cargo incluía la fecha
del 6 de febrero de 1998: que a todos sus actos oficiales se
les debe dar completa fe y crédito dentro y fuera de todas las
Corte de Justicia. EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y
estampado el Gran Sello del Estado de Indiana, en Indianápolis,
hoy 10 de febrero de 1998.

(Firma facsimilar), Sue Ann Gilroy

Secretario de Estado

(Firmado),

Por: Mary Reeve

Suplente

(Adherido se encuentra sello de oblea dorado con texto en
relieve), SELLO DEL ESTADO DE INDIANA 1816

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

(En español), Certificación de la firma y cargo de MARY REEVER, de la existencia legal de la compañía DOW AGROSCIENCES LLC y de la autoridad que tenía su representante Legal, KENNETH L. LOERTSCHER, para otorgar el poder mencionado arriba. Esta certificación fue expedida por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el N° 254, de fecha 20 de febrero de 1998 y firmada por Carlos Alfonso Negret Mosquera, Cónsul General. Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiún dólares.

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 221220 de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual se remito.

Bogotá, 17 de marzo de 1998

COLO 6641-801-001-3

BRM.137



Bernarda R. de Martínez

Traductora e Interprete Oficial

Resolución 683 Minjusticia 1994

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

[Signature]

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAR 1998

[Notary Seal]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AMU 156

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

022686

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

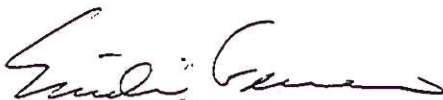
E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO AZUARO
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareado(aron) *Emilio Ferrer*
Williamson y Luz Clemencia
Soárez de Ríos
Quien(es) suscribió(aron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 3545634 TP 23555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que suscriben
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrer
Luz Clemencia Soárez



RESUMEN

Las 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-pirimidinas substituidas, 2,6-dihalo-5-alcoxi-4-pirimidina carbaldehídos, y los derivados de cada uno de los intermediarios útiles para la formación de potentes herbicidas que muestran un amplio espectro de control de las malezas. Estos compuestos se revelan, como así también los métodos para la formación y el uso de estos compuestos.