

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

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

MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN DE 4 AMINO 3 CLORO 6 (4 CLORO 2 FLUOR 3 METOXIFENIL) PIRIDIN 2 CARBOXILATO DE METILO

2 Datos del Solicitante / Titular

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

Dirección:	9330 ZIONSVILLE ROAD, INDIANAPOLIS, INDIANA 46268, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE 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:	Jossian OPPENHEIMER	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com	
Dirección:	1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - MICHIGAN - MIDLAND	
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica Número: -				
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	OPPENHEIMER Jossian	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
2.	EMONDS Mark V.M.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
3.	CLOUSE Robert C	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
4.	DERSTINE Christopher W	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	2561 Wilder Road, Midland, Michigan 48642, Esados Unidos de América

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	4412 Autumn Ridge Circle S., Midland, Michigan 48642, Estados Unidos de América
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	2369 Old Pine Trail, Midland, Michigan 48642, 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 Número: 35456344-		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2012/072071	Fecha Solicitud:	28/12/2012
Número Publicacion:		WO 2013/102078 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 61/582,166	(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				

MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN DE
4-AMINO-3-COLORO-6-(4-COLORO-2-FLUOR-3-METOXIFENIL) PIRIDIN-2-CARBOXILATO DE
METILO

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la Solicitud de Patente de Invención Provisional de los Estados Unidos Número de Acta 61/582,166, presentada el 30 de diciembre de 2011, para "MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN DE 4-AMINO-3-COLORO-6-(4-COLORO-2-FLUOR-3-METOXIFENIL)PIRIDIN-2-CARBOXILATO DE METILO."

CAMPO TÉCNICO

Las realizaciones de la presente descripción se relacionan con métodos para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo, tales como la utilización de metil isobutil cetona como disolvente en múltiples actos de la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo.

ANTECEDENTES

El ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico (PBA), otros derivados del ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilbórico sustituido, y 2-(4-cloro-2-fluor-3- metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinano (PBE) constituyen intermediarios útiles en la preparación de los compuestos 6-(arilo polisustituido)-4-aminopiridin-2-carboxilato y los compuestos ácidos 2-(arilo polisustituido)-6-amino-4-pirimidincarboxílico, que son útiles como herbicidas.

El PBA se puede sintetizar haciendo reaccionar 2-cloro-6-fluoranol (2,6-CFA) con n-butilitio (n-BuLi). Luego de reacciones posteriores, el PBA se aísla como un sólido. Por ejemplo, se extrae el PBA de una fase acuosa con el uso de acetato de etilo y se lo concentra hasta secarlo. De modo alternativo, el PBA sólido se aísla mediante un proceso de cristalización. El PBA sólido entonces se utiliza en una reacción posterior para formar el compuesto 6-(arilo polisustituido)-4-aminopiridin-2- carboxilato o el compuesto de ácido 2-(arilo polisustituido)-6-amino-4-pirimidincarboxílico.

El PBA también puede sintetizarse haciendo reaccionar el 2,6-CFA con n-BuLi y B(OMe)₃, agregando una base acuosa a la mezcla de la reacción, diluyendo la mezcla de la reacción con acetonitrilo, y acidificando la mezcla de la reacción con ácido clorhídrico. El PBA luego se aísla separando el acetonitrilo y las capas acuosas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Una realización de la presente descripción incluye un método para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil) piridin-2-carboxilato de metilo. El método comprende el agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3- metoxifenilbórico para formar una fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3- metoxifenilbórico y una fase acuosa. La fase orgánica y la fase acuosa se separan. El ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico se hace reaccionar con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil) piridin-2-carboxilato de metilo, el cual se desacetila para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3- metoxifenil)piridin- 2-carboxilato de metilo.

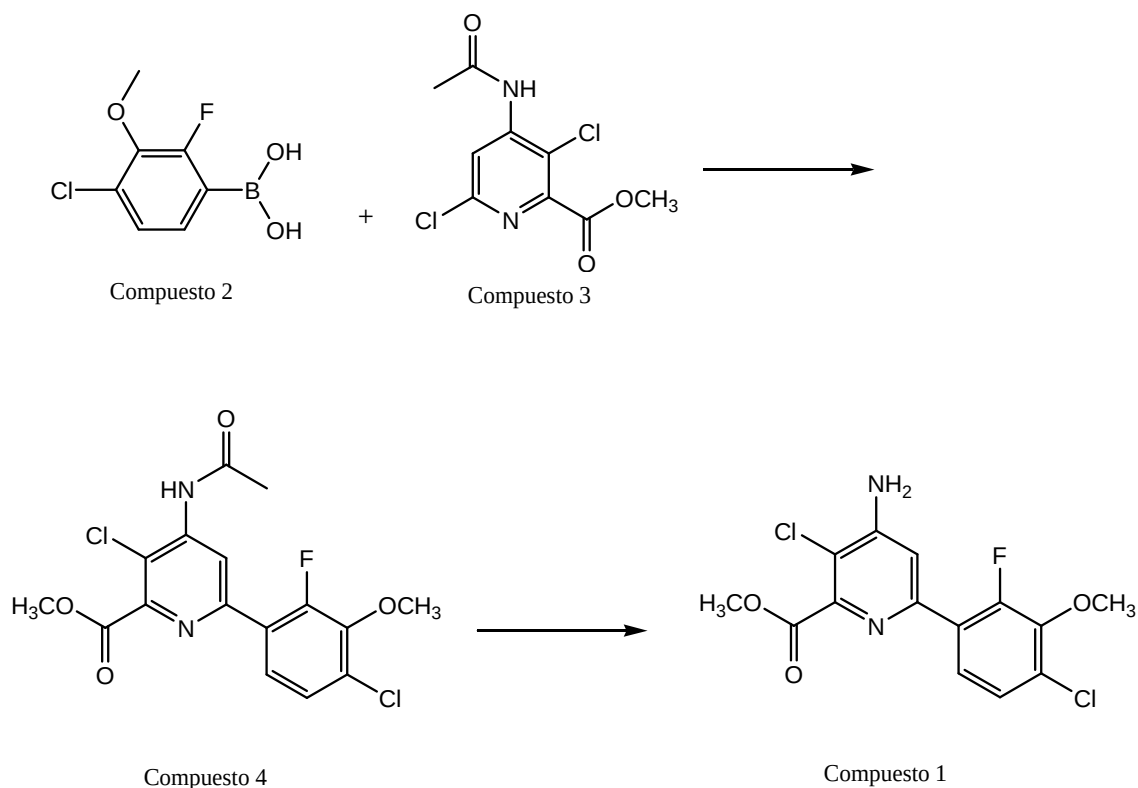
Otra realización de la presente descripción incluye un método para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin- 2-carboxilato de metilo. El método comprende la producción de una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico. A la solución acuosa se agrega metil isobutil cetona. El metil isobutil cetona y el ácido 4-cloro-2-fluor-3- metoxifenilbórico se separan del agua. El ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico se hace reaccionar con el 4-(acetilamino)-3,6- dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo, el cual se desacetila para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3- metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo

MODO(S) PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Se describe un método para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo utilizando metil isobutil cetona (MIBK) como disolvente extractor, un disolvente para una reacción de acoplamiento de Suzuki, y/o como disolvente para una reacción de desacetilación. El MIBK también se conoce como 4-metilpentan-2-ona. El método de la presente descripción brinda un rendimiento mayor del 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3- metoxifenil)piridin -2-carboxilato de metilo en comparación con técnicas convencionales que utilizan diferentes disolventes como disolvente extractor, disolvente de la reacción de acoplamiento de Suzuki, y disolvente de la reacción de desacetilación. Usando MIBK como disolvente para múltiples actos del proceso, se pueden minimizar los cambios de disolvente durante la producción del 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil) piridin

-2-carboxilato de metilo. Adicionalmente, se puede reducir la pérdida de productos intermedios, incrementando el rendimiento de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo. Además, se puede reducir la cantidad de disolventes utilizados en la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo, disminuyendo la complejidad y el costo del proceso.

El 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo se produce de un derivado del ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilbórico sustituido, tal como PBA. Como puede verse en el diagrama de reacción más abajo, el 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 1) se produce haciendo reaccionar el PBA (Compuesto 2) con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 3) para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 4), el cual se desacetila para producir el Compuesto 1:



Mientras que las realizaciones de la presente divulgación describen el derivado del ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilbórico sustituido como PBA, también se pueden utilizar otros derivados del ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilbórico sustituido. Por razones de conveniencia, sin embargo, el derivado del ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilbórico sustituido se describe en el presente como PBA. El MIBK se puede utilizar como disolvente extractor para la producción del Compuesto 2, el

disolvente para la reacción de acoplamiento de Suzuki para producir el Compuesto 4, y el disolvente para la reacción de desacetilación para producir el Compuesto 1.

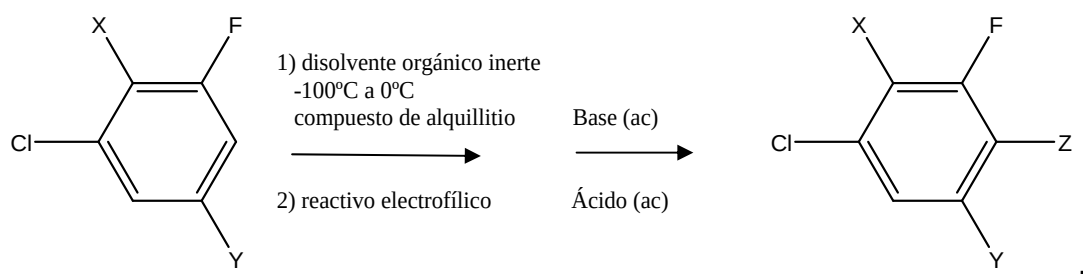
En la presente se brinda un método para recuperar el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico, que comprende el agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico para formar una fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3- metoxi-fenilbórico y una fase acuosa y la separación de la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3- metoxifenilbórico de la fase acuosa.

En algunas realizaciones, la recuperación del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico es de un mínimo de 85%. En algunas realizaciones, la recuperación del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico es de un mínimo de 90%.

El Compuesto 2 se puede sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de 1-cloro-3-fluor-2- benceno sustituido con un compuesto de alquillitio y un reactivo electrofílico en un disolvente orgánico inerte. El Compuesto 2 se aísla de una mezcla de la reacción que incluye el Compuesto 2, subproductos de la reacción, y agua utilizando MIBK, que es un disolvente orgánico inmiscible en agua. La mezcla de la reacción se hace entrar en contacto con MIBK para formar un sistema de extracción bifásico que incluye una fase acuosa (agua y subproductos de la reacción) y una fase orgánica (MIBK y el Compuesto 2).

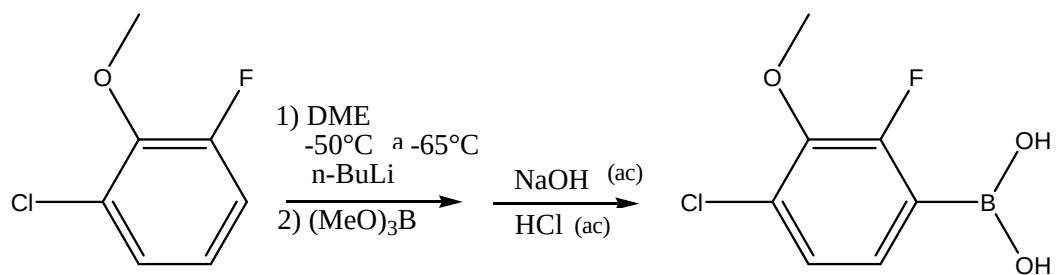
Dado que MIBK es inmiscible en agua, la extracción logra una mejor partición del Compuesto 2 en comparación con el uso del acetonitrilo como disolvente extractor. Cuando se separan las fases orgánica y acuosa, el Compuesto 2 se obtiene en solución en la fase orgánica (MIBK). La solución del Compuesto 2 puede entonces utilizarse directamente en reacciones adicionales, tales como la reacción para formar el Compuesto 4, sin llevar a cabo actos adicionales de concentración o aislamiento. Al eliminar la recuperación del Compuesto 2 como un sólido, se puede incrementar el rendimiento del Compuesto 2.

A continuación se presenta un diagrama de reacción para la preparación de un ácido derivado de 4-cloro-2-fluor-3-fenilbórico sustituido derivado de un material de partida 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido, un compuesto de alquillitio, y un reactivo electrofílico:



donde X es F, OR₁, o NR₂R₃, Y es H o F, cada uno de R₁, R₂, y R₃ es, de modo independiente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo butilo, y Z es un grupo sustituyente del reactivo electrofílico. El grupo alquilo puede ser una cadena recta, cadena ramificada, o grupo cíclico que incluye, entre otros, metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, ciclopropilo, butilo, 1,1-dimetiletilo, ciclobutilo, o 1-metilpropilo. El grupo alquilo también se lo puede nombrar como grupo alquilo normal (n), iso (i), secundario (s), o terciario (t). Z puede ser un grupo bromo, un grupo yodo, un grupo sulfanil, un ácido bórico o un grupo éster boronato, un grupo sulfonil, un grupo fosforilo, un grupo amino, un grupo alquil o acilo, o sus combinaciones. El producto de la reacción se puede poner en contacto con una base acuosa, seguido de contacto con un ácido acuoso, a fin de producir el derivado del ácido 4-cloro-2-fluor-3- fenilbórico sustituido. Según se describe en detalle más abajo, MIBK puede utilizarse como disolvente extractor para aislar el derivado del ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilbórico sustituido.

En una realización, el Compuesto 2 se sintetiza partiendo de 2,6-CFA por contacto de 2,6-CFA con n-BuLi y trimetil borato (B(OMe)₃). A continuación se muestra un diagrama de reacción para la síntesis del Compuesto 2 partiendo de 2,6-CFA, n-BuLi, y B(OMe)₃:



Mientras que varias de las realizaciones contenidas en el presente describen la síntesis del Compuesto 2 partiendo de 2,6-CFA, n-BuLi, y B(OMe)₃ y su posterior aislamiento, otros derivados del ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilbórico sustituido se pueden sintetizar de modo similar utilizando materiales de partida debidamente seleccionados. Para sintetizar el Compuesto 2, el 2,6-CFA se puede poner en contacto con el compuesto alquil-litio y el reactivo electrofílico en un recipiente del reactor. El 2,6-CFA puede producirse mediante técnicas convencionales, que no se describen en detalle en el presente. La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico inerte en el cual el 2,6-CFA es como mínimo parcialmente soluble. El disolvente orgánico inerte puede ser un disolvente hidrocarbonado C₅-C₈ de cadena recta, ramificada, o cíclico, tales como un pentano, un hexano o un ciclohexano, un iso-octano, un éter, o sus combinaciones. El éter puede incluir, entre otros, dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, o un glicol éter, tal como 1,2-dimetoxietano (DME). En una realización, el disolvente orgánico es DME. El 2,6-CFA puede ser sustancialmente soluble en

el disolvente orgánico soluble, formando una solución 2,6-CFA en la cual el 2,6-CFA se disuelve sustancialmente en el disolvente orgánico inerte.

El compuesto de alquil litio puede incluir, entre otros, metil litio, n-BuLi, o s-butil litio. En una realización, el compuesto de alquil litio es n-BuLi. Los compuestos de alquil litio se encuentran disponibles comercialmente en empresas dedicadas a productos químicos, tales como Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO). Al menos un equivalente molar del compuesto de alquil litio se puede utilizar en relación con el 2,6-CFA. A fin de garantizar una reacción completa, el compuesto de alquil litio se puede agregar en un leve exceso respecto del 2,6-CFA, tal como aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% de exceso molar relativo al 2,6-CFA, o aproximadamente 2% hasta aproximadamente 5% de exceso molar relativo al 2,6-CFA.

La reacción de litiación con el compuesto de alquil litio se puede llevar a cabo en condiciones anhidras. La reacción de litiación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 0°C, tal como aproximadamente -100°C hasta aproximadamente -50°C. La temperatura de la solución 2,6-CFA se puede reducir o mantener a fin de que quede dentro de este rango de temperatura antes de que se agregue el compuesto de alquil litio. La temperatura de reacción también se puede mantener dentro de este rango de temperatura durante el agregado del compuesto de alquil litio. Se puede permitir que el 2,6-CFA y el compuesto de alquil litio reaccionen durante una cantidad de tiempo suficiente para desprotonar el 2,6-CFA a la vez que se mantiene la temperatura de reacción dentro de este rango de temperatura. Se puede permitir que la reacción tenga lugar, con agitación, hasta que la desprotonación se encuentre sustancialmente completa. La reacción de litiación se puede llevar a cabo a la presión atmosférica o superior. La reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera inerte, tal como la resultante de la circulación de nitrógeno (N₂) u otro gas inerte a través del recipiente del reactor durante la reacción.

La reacción de litiación puede desprotonar el átomo de carbono del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido en la posición (C4) entre el átomo de carbono (C3) al cual el sustituyente de flúor se encuentra enlazado y el átomo de carbono (C5) al cual el grupo Y se encuentra enlazado. Entonces puede formarse un compuesto intermedio en el cual el litio se encuentra enlazado al átomo de carbono C4. El 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido litiado entonces puede hacerse entrar en contacto con el reactivo electrofílico, que reacciona en la posición C4 del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido. El reactivo electrofílico puede funcionar como una fuente del grupo Z, que se enlaza al C4 del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido. El reactivo electrofílico puede ser bromo, yodo, azufre, un disulfuro, dióxido de azufre, un éster de ácido borónico, dióxido de carbono, un haluro de sulfurido, un haluro de fosforilo, un aldehído, un amida, un haluro de

alquilo, un haluro de acilo, o sus combinaciones. El reactivo electrofílico puede ser un borato de alquilo, tal como $B(OMe)_3$. En una realización, el reactivo electrofílico es $B(OMe)_3$, que reacciona con C4 del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido para producir un derivado del ácido bórico. La mezcla de la reacción que incluye 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido litiado puede enfriarse, por ejemplo desde aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $-50^{\circ}C$, antes de agregarse el reactivo electrofílico. El reactivo electrofílico puede agregarse lentamente manteniéndose la temperatura de la mezcla de la reacción a una temperatura de aproximadamente $-65^{\circ}C$ o inferior. Se puede permitir que la mezcla de la reacción reaccione durante un período de tiempo suficiente para que el reactivo electrofílico reaccione con el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido litiado. Durante la reacción con el reactivo electrofílico, se puede permitir que la temperatura de la mezcla de la reacción aumente lentamente hasta la temperatura ambiente (desde aproximadamente $20^{\circ}C$ hasta aproximadamente $25^{\circ}C$).

Se puede agregar una base acuosa a la mezcla de la reacción a temperatura ambiente. La base acuosa puede incluir una base de fuerza suficiente para hidrolizar el producto de la reacción del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y el reactivo electrofílico. La base puede incluir, entre otros, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o sus combinaciones. La base acuosa y la mezcla de la reacción se pueden agitar durante un período de tiempo suficiente para que la base hidrolice el producto de la reacción del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y el reactivo electrofílico. La mezcla de la reacción puede entonces transferirse a un recipiente en el cual la fase orgánica (que contiene hidrocarburos y algunos DME) y la fase acuosa (base acuosa con algo de DME disuelto) se separan en capas diferentes, que entonces se separan. A modo de ejemplo, el recipiente puede ser un embudo de separación. La fase orgánica (hidrocarburos y algunos DME) puede desecharse, mientras que la fase acuosa, que incluye especies cargadas del producto de la reacción del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y el reactivo electrofílico, puede de modo opcional hacerse entrar en contacto con al menos un volumen de un disolvente orgánico, como por ejemplo metil terbutil éter (TBME), para recuperar el 2,6-CFA sin reaccionar. En el caso en que la cantidad del 2,6-CFA sin reaccionar es pequeña y no es importante para reacciones posteriores, este lavado con disolvente orgánico se puede omitir. En una realización, la fase acuosa incluye una sal de potasio del producto de la reacción del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y el reactivo electrofílico.

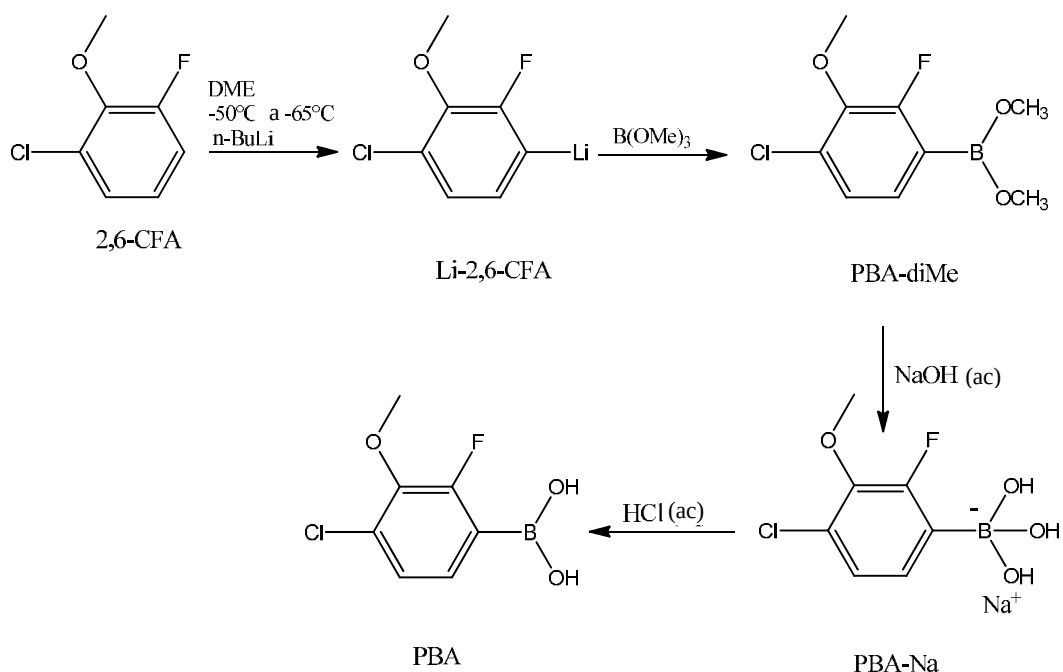
La fase acuosa, que incluye las especies cargadas del producto de la reacción del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y el reactivo electrofílico, se puede acidificar y diluir con MIBK. Dado que MIBK y el agua no son sustancialmente miscibles, se pueden formar distintas capas acuosas y orgánicas. La fase acuosa se puede acidificar y luego diluir con MIBK, o se puede diluir

con MIBK y luego acidificar. Se puede agregar a la fase acuosa un ácido acuoso, protonando las especies cargadas del producto de la reacción del 1-cloro-3-fluor-2- benceno sustituido y el reactivo electrofílico para producir el Compuesto 2. Luego de la acidificación, la solubilidad del Compuesto 2 en MIBK se puede incrementar en relación con la solubilidad del Compuesto 2 en acetonitrilo o agua. El ácido puede tener una fuerza suficiente para protonar las especies cargadas. Mediante un ejemplo no limitante, el ácido que como mínimo debe ser uno puede incluir ácido clorhídrico (HCl). Otros ácidos incluyen ácido bromhídrico (HBr), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido metansulfónico y ácido *para*-toluensulfónico. El ácido que como mínimo debe ser uno se puede utilizar neto o se puede diluir con un disolvente. En al menos algunas realizaciones, el ácido es HCl acuoso 6M. Se puede utilizar una cantidad equimolar del ácido relativo a las especies cargadas del producto de la reacción del 1-cloro-3-fluor-2- benceno sustituido y el reactivo electrofílico. Sin embargo, a fin de asegurar una protonación completa, se puede utilizar un exceso del ácido. Mediante la acidificación de las especies cargadas, la solubilidad del Compuesto 2 en la fase acuosa relativa a su solubilidad en la fase orgánica (MIBK) puede cambiar. Una vez protonado, el Compuesto 2 puede ser sustancialmente insoluble en la fase acuosa pero sustancialmente soluble en MIBK. Si un contenido de sal de la mezcla MIBK/agua que contiene el producto de la reacción acidificado del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y el reactivo electrofílico es lo suficientemente elevado, pueden formarse capas acuosas y MIBK distintas.

Sin embargo, si al agregarse MIBK a la fase acuosa no se forman con facilidad dos fases, puede agregarse una sal a la mezcla MIBK/agua. La sal puede ser cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, cloruro de amonio, o sus combinaciones. Por razones de simplicidad, un metal de la sal puede ser el mismo metal que el metal de la base utilizada en la base acuosa. A modo de ejemplo, si la base fuera hidróxido de sodio, la sal puede ser una sal sódica. De modo similar, si la base fuera hidróxido de potasio, la sal puede ser una sal potásica. El agregado de la sal puede darse mediante el agregado de una forma sólida de la sal directamente a la mezcla de MIBK/agua, o mediante el agregado de una solución acuosa de sal a la mezcla de MIBK/agua. La solución acuosa de sal puede ser una solución saturada de la sal en agua. A modo de ejemplo, si la sal es cloruro de sodio, la solución acuosa de sal puede ser una solución de salmuera, que incluye desde aproximadamente 20% por peso a aproximadamente 27% por peso de cloruro de sodio en agua, tal como aproximadamente 25% por peso de cloruro de sodio. La solución de salmuera también se puede conocer como solución de cloruro de sodio saturada. Al agregar la sal a la mezcla de MIBK/agua, la sal puede saturar la solución acuosa, dando lugar a la formación de capas acuosas y orgánicas distintas. Dependiendo del contenido de sal de la mezcla de MIBK/agua, se pueden

formar dos capas distintas sin el agregado de la sal. Sin embargo, aún si se forman dos capas distintas, se puede agregar sal adicional para asegurarse de que la solución acuosa se sature con la sal. Maximizando la saturación de la solución acuosa con la sal, se puede maximizar la recuperación del PBA de la mezcla de MIBK/agua. El agregado de la sal también puede dar lugar a una partición más rápida del Compuesto 2 a MIBK. El MIBK y la capa acuosa se pueden separar, con sustancialmente todo el Compuesto 2 en solución en el MIBK. Para recuperar cualquier remanente del Compuesto 2 en la solución acuosa, la solución acuosa se puede poner en contacto con volúmenes adicionales de MIBK. Los múltiples volúmenes de MIBK entonces se pueden combinar, aumentando el rendimiento del Compuesto 2 obtenido.

Como se muestra en el diagrama de reacción que aparece más abajo, el 2,6-CFA se puede litiar con n-BuLi en DME anhidro, formando un derivado litiado de 2,6-CFA (Li-2,6-CFA):



B(OMe)₃ puede entonces agregarse a la mezcla de la reacción calentada lentamente hasta la temperatura ambiente para formar un derivado del ácido bórico (PBA-di Me) de Li-2,6-CFA. Una solución de hidróxido de sodio en agua se puede agregar a temperatura ambiente al PBA-di Me, formando derivado de sodio cargado (PBA-Na⁺) de PBA-diMe. Después de agitarlo, el PBA-Na⁺ se puede transferir a un embudo de decantación, donde se permite que las capas acuosas y orgánicas se separen. La capa acuosa puede lavarse con TBME para eliminar el 2,6-CFA sin reaccionar. La capa acuosa, que incluye el PBA-Na⁺, puede transferirse a un matraz de Erlenmeyer, extraerse con MIBK, y acidificarse mediante la adición por goteo de HCl acuoso 6M, formando PBA (Compuesto 2). De modo alternativo, la capa acuosa inclusive el PBA-Na⁺ se puede acidificar mediante la adición por goteo de HCl acuoso 6M y luego diluir con MIBK. Mientras

que las realizaciones de la presente descripción describen el uso de MIBK como el disolvente extractor, MIBK también se puede utilizar en combinación con otros disolventes orgánicos, tales como una mezcla de MIBK y metanol o DME. Si el MIBK se utiliza en combinación con otro disolvente, el MIBK puede constituir una mayoría del volumen total de los disolventes combinados. Cuando otros disolventes se encuentran presentes la proporción de MIBK respecto de DME u otros disolventes en la solución final aislada de PBA por lo general se encuentra entre 2:1 y 0.7:1, y más comúnmente entre 1.6:1 y 1.2:1.

Dado que MIBK no es miscible con agua, opcionalmente puede agregarse una solución NaCl saturada o NaCl sólido a fin de ayudar en la formación de las capas acuosa y orgánica saturando la capa acuosa con sal. Dependiendo del contenido de sal de la mezcla MIBK/agua, pueden formarse dos capas distintas sin el agregado de NaCl. Sin embargo, aún si se forman las dos capas distintas, pueden agregarse NaCl adicional a fin de asegurar que la capa acuosa se sature con NaCl. Las capas de MIBK y acuosa pueden separarse, y la capa acuosa se puede extraer con volúmenes adicionales de MIBK. A fin de determinar el rendimiento del Compuesto 2 en el MIBK, el MIBK puede retirarse, por ejemplo, mediante evaporación. El sólido blanco que se obtiene se seca luego en un horno de vacío a fin de obtener un rendimiento superior a aproximadamente 90% del Compuesto 2. La pureza del Compuesto 2 puede ser superior a aproximadamente 90%, como, por ejemplo, superior a aproximadamente 95% o superior a aproximadamente 98%. De modo alternativo, el Compuesto 2 puede permanecer en solución en el MIBK y puede utilizarse de modo directo en reacciones posteriores sin más concentración o secado, reduciendo de este modo la cantidad de actos en la síntesis total. Dado que MIBK se utiliza como disolvente en reacciones posteriores, según se describe más abajo, puede omitirse el cambio de disolvente antes de llevar a cabo actos adicionales del método.

El Compuesto 2 en MIBK puede utilizarse de modo directo en una reacción de acoplamiento de Suzuki a fin de producir el Compuesto 4. La reacción de acoplamiento de Suzuki puede realizarse en MIBK solo o en combinación con otros disolventes orgánicos tales como el acetonitrilo, eliminando un acto de cambio de disolvente durante la producción del Compuesto 1. El Compuesto 2 se puede hacer reaccionar con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 3) en MIBK para producir el Compuesto 4. El Compuesto 3 (también conocido como 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato) puede combinarse con trifenilfosfina y un catalizador, como por ejemplo un catalizador de paladio, al cual se agrega el Compuesto 2 en MIBK. Una base acuosa, como por ejemplo una solución acuosa de carbonato de potasio, se puede agregar a la mezcla de la reacción, con agitación, y se puede dejar que la reacción tenga lugar hasta que se haya completado de modo sustancial, según el control por medio de

cromatografía de gases (GC). La solución acuosa de carbonato de potasio puede incluir desde alrededor de 20% hasta alrededor de 30% de carbonato de potasio. La mezcla de la reacción puede calentarse, por ejemplo, hasta una temperatura de alrededor de 40°C a alrededor de 65°C. Para asegurar una disolución sustancialmente completa de los productos de la reacción, la mezcla de la reacción se puede calentar hasta una temperatura de alrededor de 65°C. Luego de retirar el paladio reducido y las sales inorgánicas, por ejemplo mediante filtración, las fases orgánica y acuosa pueden separarse. La fase acuosa se puede extraer con múltiples volúmenes de MIBK para minimizar la pérdida de producto, desechándose la fase acuosa, y combinándose los múltiples volúmenes de MIBK. A la fase orgánica se puede agregar una solución acuosa de bisulfito de sodio y la mezcla se puede calentar hasta una temperatura de alrededor de 70°C hasta alrededor de 90°C. La solución acuosa de bisulfito de sodio puede incluir desde alrededor de 30% hasta alrededor de 50% de bisulfito de sodio en agua, y en algunas realizaciones, 20% a 50% de bisulfito de sodio en agua. Luego de retirar el paladio reducido y las sales inorgánicas, por ejemplo mediante filtración a una temperatura desde alrededor de 65°C hasta alrededor de 80°C, las fases orgánica y acuosa se pueden separar, con el Compuesto 4 presente en la fase orgánica. A fin de retirar el agua adicional, que puede provocar una pérdida de producto durante la reacción de desacetilación, la fase orgánica puede concentrarse en vacío, produciendo una lechada del Compuesto 4.

El Compuesto 4 se puede desacetilar para formar el Compuesto 1. MIBK se puede utilizar como disolvente para la reacción de desacetilación. El MIBK se puede usar solo o combinado con otro disolvente orgánico, como por ejemplo DME o exceso de metanol. Si el MIBK se utiliza en combinación con otro disolvente, el MIBK se puede utilizar en ciertas realizaciones en una proporción de desde 4:6 MIBK:otro disolvente (v/v) hasta alrededor de 6:4 MIBK:otro disolvente. En otras realizaciones la proporción es de alrededor de 1:2 MIBK:otro disolvente. Para desacetilar el Compuesto 4, se puede agregar metanol a la lechada que contiene el Compuesto 4, seguido del agregado de un exceso de HCl anhidro. La lechada se puede calentar hasta una temperatura desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C durante un período de tiempo que varía entre alrededor de 3 horas hasta alrededor de 6 horas. La mezcla de la reacción puede controlarse con GC a fin de determinar que la reacción se complete. La mezcla de la reacción se puede enfriar y se puede agregar una solución acuosa de carbonato de potasio a la mezcla de la reacción hasta alcanzar un pH final de alrededor de 7,95. La solución acuosa de carbonato de potasio puede incluir desde alrededor de 5% de carbonato de potasio hasta alrededor de 15% carbonato de potasio. Las fases orgánica y acuosa pueden separarse y la fase orgánica transferirse a un recipiente del reactor. A la fase orgánica se puede agregar una solución

saturada de cloruro de sodio y la mezcla agitarse durante varios minutos. Las fases orgánica y acuosa resultantes se pueden separar y la fase orgánica se puede concentrar, por ejemplo mediante destilación al vacío. Un disolvente, como por ejemplo el heptano u otro disolvente hidrocarburo alifático, se puede agregar a la fase orgánica concentrada a una temperatura desde alrededor de 65°C hasta alrededor de 80°C. El agregado del disolvente puede dar lugar a la precipitación del Compuesto 1. Al completarse el agregado del heptano, se puede enfriar la lechada, por ejemplo hasta alrededor de 5°C. El precipitado se puede recolectar mediante filtración, se puede limpiar con disolvente, tal como heptano adicional, y se puede secar, produciendo el Compuesto 1 a un rendimiento desde alrededor de 87% hasta alrededor de 90% en base al Compuesto 3.

Utilizando MIBK como disolvente extractor, el disolvente para la reacción de acoplamiento de Suzuki, y el disolvente para la reacción de desacetilización, el rendimiento del Compuesto 1 puede ser superior en comparación con el rendimiento obtenido utilizando técnicas convencionales para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)-piridin-2-carboxilato de metilo. Los métodos previos confiaban en llevar a cabo la reacción de acoplamiento de Suzuki utilizando una mezcla de tolueno y acetonitrilo (8:1 a 10:1, tolueno:acetonitrilo) y bromuro de tetrabutylamonio(TBAB) como aditivo (1 mol%) para producir el Compuesto 4 como un sólido aislado con un rendimiento de alrededor de 80% a alrededor de 90%. El proceso de cristalización para aislar el Compuesto 4 como un sólido da como resultado una pérdida en el rendimiento de alrededor de 5% hasta alrededor de 10% al agua de cristalización. El Compuesto 4 se redissuelve en MIBK y se desacetila para dar XDE729-Me en un rendimiento de 75-82% en base al Compuesto 3. Utilizando MIBK como disolvente para múltiples actos del proceso, se puede minimizar la cantidad de cambios de disolvente durante la producción del Compuesto 1, lo cual reduce la pérdida de productos intermedios y reduce la complejidad y el costo del proceso.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar las realizaciones de la presente descripción con mayor detalle. Estos ejemplos no deben interpretarse como taxativos o exclusivos respecto del alcance de esta invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis y aislamiento de PBA (Compuesto 2)

Una solución de 2,6-CFA (10 g, 62,28 mmol) se litió utilizando n-BuLi a una temperatura por debajo de alrededor de -65°C en DME anhidro en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó B(OMe)₃ y la mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. A la mezcla

de la reacción se agregó una solución de KOH en agua a temperatura ambiente. Luego del agregado, la temperatura de la mezcla de la reacción se incrementó hasta 30°C. La mezcla de la reacción se enfrió con un baño de agua fría para mantener una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 30°C. Sin embargo, la reacción se puede llevar a cabo sin el baño de agua fría, sin que se observe un cambio en el rendimiento. La mezcla de la reacción se agitó durante 90 minutos y los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación donde se permitió que las fases orgánica y acuosa se separaran. La capa acuosa inferior, que contenía el PBA-K, se vació en un matraz y se acidificó mediante el agregado por goteo de HCl acuoso 6M. De modo alternativo, se agregó KCl sólido al matraz antes de la acidificación a fin de minimizar la cantidad de agua extraída hacia la fase orgánica. El método para la conversión del PBA-K a PBA no produjo diferencia alguna en el rendimiento. Luego del agregado, la temperatura de la mezcla de la reacción aumentó hasta 30°C. El matraz se enfrió con un baño de agua fría a fin de mantener una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 30°C. Sin embargo, la reacción se puede llevar a cabo sin el baño de agua fría, sin que se observen cambios en el rendimiento. La mezcla se agitó durante 15 minutos a fin de lograr una disolución completa. Se agregó MIBK, y la mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos. Las fases orgánica y acuosa se separaron para dar una solución de PBA en MIBK. El análisis de la solución dio una recuperación de PBA con un rendimiento del 90%.

Ejemplo 2

Síntesis y aislamiento del PBA (Compuesto 2)

El 2,6-CFA (10 g, 62,28 mmol) se pesó en un matraz separado y se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 500 ml, equipado con un sensor de temperatura a termopar, barra de agitación, y un orificio de ingreso de N₂. El 2,6-CFA se transfirió al matraz de fondo redondo utilizando DME anhidro. Se agregó DME adicional al matraz de la reacción para dar un volumen total de DME de 106 ml. La reacción se enfrió hasta -78°C con un baño de hielo seco/acetona. Una vez que la reacción alcanzó -77°C, se agregó n-BuLi (29 ml, 71,62 mmol, 2,5 M en hexanos) lentamente, por goteo, utilizando una bomba de jeringa durante un período de 45 minutos. La temperatura más elevada alcanzada durante el agregado fue -70,1°C. Luego de completarse el agregado de n-BuLi, la reacción se dejó agitar durante 1 hora a -74,1°C. Luego de 1 hora, se agregó B(OMe)₃ (10,5 ml, 93,42 mmol) por goteo utilizando una bomba de jeringa durante un período de 22 minutos. La temperatura más elevada alcanzada durante el agregado de B(OMe)₃ fue -67,0°C. Luego del agregado completo de B(OMe)₃, se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente

(aproximadamente 23,1°C). Una vez que la mezcla de la reacción alcanzó la temperatura ambiente, la reacción se dejó agitar durante 1 hora adicional a esa temperatura. Este procedimiento se repitió varias veces para generar una gran cantidad de PBA-diMe en 1,2-DME. A un matraz de 1 litro con agitador magnético se agregó 244,0 g de solución PBA-diMe (base 10,3% PBA), 27,82 g de 45% KOH, y 108,70 g de H₂O desionizada. El matraz se enfrió con un baño de agua fría para mantener una temperatura de 25°C-30°C durante el agregado. Sin embargo, la reacción se puede llevar a cabo sin el baño de agua fría, sin que se observen cambios en el rendimiento. La mezcla se agitó durante alrededor de 2 horas y se filtró al vacío para retirar las sales de litio. Las fases orgánica y acuosa se separaron. A la fase acuosa se agregó 4,51 g de KCl y luego 40,48 g de HCl concentrado. En un procedimiento alternativo, se agregó KCl sólido a la fase acuosa antes de la acidificación a fin de minimizar la cantidad de agua extraída hacia la fase orgánica, sin que se hayan observado cambios en el rendimiento. La solución se enfrió con un baño de agua fría durante el agregado a fin de mantener una temperatura de 25°C-30°C durante el agregado. Sin embargo, la reacción se puede llevar a cabo sin el baño de agua fría, sin que se observen cambios en el rendimiento. La mezcla se agitó durante 15 minutos para lograr una disolución completa. Se agregó MIBK (35,91 g) y la solución se agitó durante alrededor de 15 minutos. Las fases orgánica y acuosa se separaron para dar 127,6 g de la fase orgánica. El análisis de la solución dio 17,57% por peso de PBA, para una recuperación de PBA de 89,1%.

Ejemplo 3

Síntesis de 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo
(Compuesto 4)

A un recipiente encamisado de 1 litro equipado con condensador, sonda de temperatura a termopar, agitador mecánico y orificio de ingreso de N₂ se agregó 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (AcAP-Me, 40 g, 152 mmol). Al recipiente se agrega trifenilfosfina (PPh₃, 598 mg, 2,28 mmol) seguido por bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, 368 mg, 1,14 mmol). Los sólidos se disuelven en tolueno (224 ml) y se los rocía con nitrógeno durante 30 min con agitación (180 rpm). Luego del rocío durante 30 min, se agrega 1,3-propandiilo 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato (PBE, 46,5 g, 190 mmol). En un matraz separado se agrega acetato de paladio(II) [Pd(OAc)₂, 256 mg, 1,4 mmol] y se disuelve en acetonitrilo (previamente rociado durante 30 min con nitrógeno, 28 ml). La solución de acetato de paladio(II) en acetonitrilo luego se agrega a la mezcla de la reacción y la agitación se incrementa hasta 300 RPM. La mezcla de la reacción se agita durante 5 min antes de agregar una solución acuosa de K₂CO₃ (22,8%,

228 ml, previamente rociado durante 30 min con nitrógeno). La mezcla de la reacción se calienta hasta 65°C y se agita durante 2 h. Luego de 2 h, GC toma una muestra de la reacción para determinar que la reacción se haya completado. Una vez que la reacción se completó, la agitación se detiene y se deja que las fases se asienten. La capa acuosa se vierte caliente (~60°C) en un matraz. GC toma una muestra de la fase orgánica utilizando una norma interna (valerofenona) para determinar un rendimiento en el recipiente. El análisis GC demostró un rendimiento en el recipiente de 53,98 g, 95% de Ac729-Me. La fase orgánica luego se lava a 65°C con una solución acuosa saturada de NaCl (26%, 150 ml). Luego de 30 min la agitación se detiene y se deja que las capas se asienten. La capa acuosa se vierte caliente (60°C) en una cubeta. El baño circulador luego se establece en 40,0°C y la mezcla de la reacción se deja enfriar lentamente hasta 40°C. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 45°C, la solución se enturbió y finalmente gran cantidad de producto sólido se cristalizó a 40°C. Luego se agregó Isopar C (265 ml) lentamente utilizando un embudo de adición a 40°C. La temperatura más baja alcanzada durante el agregado de isopar C es 37,6°C. El baño circulador entonces se establece en 24,0°C y la mezcla de la reacción se deja enfriar hasta el día siguiente. La mañana siguiente el producto se recupera mediante filtrado utilizando un embudo Buchner y un filtro de papel #1. La torta de filtro entonces se lava con una mezcla de 1:1 tolueno:isopar C (100 ml). El sólido además se seca en un horno de vacío a 55°C hasta el día siguiente para dar Ac729-Me como un sólido marrón claro (45,6 g, 81%). Rendimiento total (rendimiento aislado + producción en el filtrado) = 52,8 g, 93% de rendimiento de Ac729-Me.

Ejemplo 4

Síntesis de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 1)

4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil) piridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 4) (9,0352 g) se cargó en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con agitador magnético, manta de calentamiento, termómetro, y condensador en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó metanol (8,1 ml), seguido por 4-metil-2-pentanona (MIBK, 26 ml). La lechada resultante se mezcló, y se introdujo cloruro de hidrógeno anhidro agregando 1,2 ml de cloruro de acetilo con una jeringa durante 6 min. El cloruro de acetilo reacciona con el metanol para formar un equivalente del cloruro de hidrógeno anhidro y un equivalente del acetato de metilo. Al completar el agregado de cloruro de acetilo, la mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó a esa temperatura durante siete horas. El compuesto 4 sólido restante inicialmente se disolvió para dar una solución

transparente, que volvió a formar una lechada con el tiempo. La mezcla resultante entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se la trató con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrogeno de sodio (20 ml). Los sólidos se disolvieron y la evolución del gas (CO₂) fue evidente. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se separó. La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (20,5 ml). La fase orgánica resultante se transfirió entonces a un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, termómetro, manta de calentamiento, y cabezal de destilación. El sistema se colocó bajo vacío (115 mmHg) y se calentó para destilar una porción del disolvente. Aproximadamente 15,5 ml del disolvente se tomó en la parte superior, y se agregó MIBK adicional (4,8 ml) a los fondos de destilación y la mezcla se calentó hasta 55°C. Se agregó heptano (50 ml) por goteo a la solución transparente durante 20 min, dando como resultado la precipitación del producto. El producto se recuperó mediante filtración a través de papel Whatman #50 utilizando un embudo Buchner. La torta de filtro se lavó con heptano (20 ml), luego se la secó hasta el día siguiente en vacío. Se obtuvo un total de 4,3506 g de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil) piridin-2-carboxilato de metilo (91,9% puro mediante ensayo HPLC, 92,6% de rendimiento en base al compuesto 4 cargado).

Ejemplo 5

Síntesis de 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo (Compuesto 4)

En un reactor encamisado de 1 litro equipado con un condensador, agitador mecánico, sonda de temperatura a termopar, y orificio de ingreso de nitrógeno se agregó 40,0 g de 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridina-2- carboxilato de metilo (AcAP-Me), 0,4 g de trifenilfosfina, y 0,17 g de acetato de paladio(II) en una atmósfera de nitrógeno. Se empleó un enjuague de 25 ml con acetonitrilo (previamente desgasificado mediante rocío con nitrógeno durante 45 minutos) a fin de asegurar la transferencia de todos los sólidos al reactor. Se agregó un total de 157,1 g de una solución al 22% de PBA (preparada según lo descrito en el Ejemplo 1 o Ejemplo 2 previamente desgasificada mediante rocío con nitrógeno durante 45 minutos) en 1,2-dimetoxietano (DME) y metil isobutil cetona (MIBK) bajo nitrógeno con una bomba. La proporción de MIBK respecto de DME en la solución PBA varía entre 2:1 y 0.7:1 (MIBK:DME) dependiendo de los equivalentes de los disolventes utilizados para preparar la solución PBA, o más comúnmente entre 1.6:1 y 1.2:1. Se inició la agitación a 300 RPM. Se agregó un adicional del 100 ml de acetonitrilo (previamente desgasificado mediante rocío con nitrógeno durante 45 minutos) y se logró una disolución

completa. Se agregó un total de 275,3 g de una solución acuosa de carbonato de potasio al 22,9% (previamente desgasificada mediante rocío con nitrógeno durante 45 minutos) con una bomba. La solución se calentó hasta alrededor de 50°C durante 2,5 horas. Hacia el final de la reacción, el producto tendió a precipitar y en la pared del reactor se formó una pequeña costra de producto. Se tomó una muestra de la fase orgánica de la mezcla y se la analizó mediante GC para determinar que se haya cumplido la reacción.

La mezcla se calentó hasta alrededor de 65°C para asegurar la disolución completa del producto. La mezcla se filtró (filtración de residuos) a 65°C para eliminar el paladio reducido y las sales inorgánicas. Las fases orgánica y acuosa se separaron a 65°C y la fase orgánica (superior) se transfirió a un reactor de 1 litro equipado con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura a termopar, y orificio de ingreso de nitrógeno. Se agregó un total de 71,7 g de MIBK como enjuague para facilitar la transferencia. Se agregó un total de 380 ml de una solución de bisulfito de sodio al 40% y la mezcla se calentó hasta alrededor de 80°C durante alrededor de 6 horas. La mezcla se filtró a 80°C para eliminar el paladio reducido y las sales inorgánicas y las fases se separaron. La separación de las fases se puede llevar a cabo a una temperatura mínima de 65°C. La fase orgánica (superior) se transfirió a un reactor de 1 litro equipado con un agitador mecánico, cabezal de destilación, sonda de temperatura, y capacidad de vacío. La mezcla se concentró en vacío a fin de eliminar el agua de la mezcla, dando como resultado una lechada de 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo 6

Síntesis de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 1)

A la lechada de 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo (preparada según se describe en el Ejemplo 5) se agregó 144 ml de metanol a 25°C. A esta lechada se la roció con 6,0 g (1,3 equivalentes) de HCl anhidro y la lechada se calentó hasta 50°C durante 4 a 5 horas. Se tomó una muestra de la solución y se la analizó mediante GC para determinar que la reacción se haya completado. El tiempo de la reacción depende de los equivalentes del HCl anhidro utilizado en la reacción. La utilización de excesos más grandes de HCl, como por ejemplo los equivalentes 1.3 de HCl mencionados con anterioridad, da como resultado tiempos de reacción más cortos. Sin embargo, se requieren volúmenes más elevados de base en la neutralización/el trabajo para neutralizar el ácido excedente. La mezcla de la reacción se enfrió hasta 25°C y se agregó lentamente 127,1 g de una solución de carbonato de potasio al

10% hasta alcanzarse un pH de 7,95. Las fases orgánica y acuosa se separaron y la fase orgánica (superior) se transfirió a un reactor de 1 litro. Se agregó un total de 140 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se agitó durante varios minutos. Las fases orgánica y acuosa se separaron y la fase orgánica (superior) se transfirió a un reactor de 1 litro equipado con un agitador mecánico, cabezal de destilación, sensor de temperatura, y capacidad de vacío. La fase orgánica se concentró mediante una destilación al vacío hasta alrededor de un 30% por peso de la solución. A la solución a 70°C se agregó 662,8 g de heptano durante 45 minutos. Luego de agregar alrededor de la mitad del heptano, un producto comenzó a precipitar desde la solución. La temperatura mínima durante el agregado de heptano fue de 65°C. Al completarse el agregado de heptano, la lechada se enfrió hasta aproximadamente 5°C. El producto se recolectó mediante filtración y se lavó con 195 ml de heptano. El producto se secó en un horno de vacío a 55°C hasta el día siguiente para dar un rendimiento de entre 87%-90% (en base a AcAP-Me) de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin -2-carboxilato de metilo.

Mientras que la presente descripción puede ser susceptible de varias modificaciones y formas alternativas, en el presente se han descrito realizaciones específicas mediante ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que la presente descripción no pretende limitarse a las formas particulares descritas. La presente descripción cubre la totalidad de las modificaciones, equivalencias, y alternativas dentro del alcance de la presente descripción según se define en las siguientes reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes legales.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenil)piridin-2-carboxilato de metilo, que comprende lo siguiente:
agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico para formar una fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico y una fase acuosa;
separación de la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico de la fase acuosa;
reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo; y
desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.
2. El método de la reivindicación 1, donde el agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico comprende la formación de la fase orgánica que comprende metil isobutil cetona y el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y la fase acuosa que comprende agua y los subproductos de la reacción.
3. El método de la reivindicación 1, donde el agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico comprende la partición del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico en metil isobutil cetona.
4. El método de la reivindicación 1, donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil- bórico con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona comprende la reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico, 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, trifenilfosfina, y un catalizador de paladio en metil isobutil cetona.

5. El método de la reivindicación 1, donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo comprende la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona.

6. El método de la reivindicación 1, donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo comprende la reacción del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo con ácido clorhídrico anhidro.

7. El método de la reivindicación 1, comprende además el agregado de una sal a una mezcla de la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y la fase acuosa.

8. El método de la reivindicación 7, donde el agregado de una sal a una mezcla de la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y la fase acuosa comprende el agregado de una solución saturada de cloruro de sodio a la mezcla.

9. Un método para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenil)piridin-2-carboxilato de metilo, que comprende: producción de una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico; agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico; separación del metil isobutil cetona y el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico del agua; reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo; y desacetilación de 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.

10. El método de la reivindicación 9, donde la producción de una solución acuosa que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico comprende:

contacto de 2-cloro-6-fluoranol (2,6-CFA) con n-butilitio para producir un derivado litiado de 2,6-CFA;
contacto del derivado litiado de 2,6-CFA con trimetil borato para producir un éster de ácido borónico de 2,6-CFA;
contacto del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con hidróxido de sodio acuoso para producir una sal de sodio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA; y
contacto de la sal de sodio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con ácido clorhídrico acuoso.

11. El método de la reivindicación 9, donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi- fenilbórico con 4-(acetilamino)-3,6- dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo comprende:

agregado de una base acuosa a un producto de la reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin- 2-carboxilato de metilo para producir una primera fase acuosa y una primera fase orgánica;
separación de la primera fase acuosa y la primera fase orgánica;
agregado de una solución acuosa de bisulfito de sodio a la primera fase orgánica para producir una segunda fase acuosa y una segunda fase orgánica;
separación de la segunda fase acuosa y la segunda fase orgánica; y
concentración de la segunda fase orgánica *in vacuo*.

12. El método de la reivindicación 9, donde la producción de una solución acuosa que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico comprende:

contacto de 2-cloro-6-fluoranol (2,6-CFA) con n-butilitio para producir un derivado litiado de 2,6-CFA;
contacto del derivado litiado de 2,6-CFA con trimetil borato para producir un éster de ácido borónico de 2,6-CFA;
contacto del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con hidróxido de potasio acuoso para producir una sal de potasio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA; y
contacto de la sal de potasio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con ácido clorhídrico acuoso.

13. El método de la reivindicación 9, donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2- fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo comprende el

agregado de metanol y ácido clorhídrico anhidro al 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo.

14. El método de la reivindicación 9, donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2- fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3- metoxifenil) piridin-2-carboxilato de metilo comprende la formación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3- metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo con un rendimiento de alrededor de 87% a alrededor de 90% en base a 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo.

15. Un método para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenil)piridin-2-carboxilato de metilo, que comprende:

contacto de 2-cloro-6-fluoranol (2,6-CFA) con n-butilitio para producir un derivado litiado de 2,6-CFA;

contacto del derivado litiado de 2,6-CFA con trimetil borato para producir un éster de ácido borónico de 2,6-CFA;

contacto del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con hidróxido de sodio acuoso para producir una sal de sodio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA;

contacto de la sal de sodio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con ácido clorhídrico acuoso; agregado de metil isobutil cetona a la solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico;

separación del metil isobutil cetona y el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico del agua;

agregado de 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin- 2-carboxilato de metilo, un catalizador de paladio, un ligando de fosfina, y una base acuosa para producir un producto de reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico y 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, dando como resultado una primera fase acuosa y una primera fase orgánica;

separación de la primera fase acuosa y la primera fase orgánica;

agregado de una solución acuosa de bisulfito de sodio a la primera fase orgánica para producir una segunda fase acuosa y una segunda fase orgánica;

separación de la segunda fase acuosa y la segunda fase orgánica; y

concentración de la segunda fase orgánica *in vacuo*; y

desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6- (4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo para producir 4-amino-3- cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.

16. El método de la reivindicación 15, donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo comprende el agregado de metil isobutil cetona, metanol, y ácido clorhídrico anhidro al 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil) piridin-2-carboxilato de metilo.

17. El método de la reivindicación 15, donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo comprende la formación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo con un rendimiento de alrededor de 87% hasta alrededor de 90% en base a 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo.

18. Un método para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo, que comprende:

- contacto de 2-cloro-6-fluoranol (2,6-CFA) con n-butilitio para producir un derivado litiado de 2,6-CFA;
- contacto del derivado litiado de 2,6-CFA con trimetil borato para producir un éster de ácido borónico de 2,6-CFA;
- contacto del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con hidróxido de potasio acuoso para producir una sal de potasio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA;
- contacto de la sal de potasio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con el ácido clorhídrico acuoso;
- agregado de metil isobutil cetona a la solución acuosa que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico;
- separación del metil isobutil cetona y el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico del agua;
- agregado de 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, un catalizador de paladio, un ligando de fosfina, y una base acuosa para producir un producto de la reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y del 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, dando como resultado una primera fase acuosa y una primera fase orgánica;
- separación de la primera fase acuosa y la primera fase orgánica;
- agregado de una solución acuosa de bisulfito de sodio a la primera fase orgánica para producir una segunda fase acuosa y una segunda fase orgánica;
- separación de la segunda fase acuosa y la segunda fase orgánica; y

concentración de la segunda fase orgánica in vacuo; y
desacetilación de 4-(acetilamino)-3-cloro-6- (4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo para producir 4-amino-3-cloro-6- (4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.

19. El método de la reivindicación 18, donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6- (4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo comprende el agregado de metil isobutil cetona, metanol, y ácido clorhídrico anhidro al 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.

20. El método de la reivindicación 18, donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6- (4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo para producir 4-amino-3-cloro-6- (4-cloro-2-fluor-3- metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo comprende la formación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo con un rendimiento de alrededor de 87% hasta alrededor de 90% en base a 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo.

21. Un método para la recuperación del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico, que comprende:
agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi- fenilbórico para formar una fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3- metoxi-fenilbórico y una fase acuosa; separando la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico de la fase acuosa.

22. Un método de la reivindicación 21 donde la recuperación del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico es como mínimo 85%.

23. Un método de la reivindicación 22 donde la recuperación del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico es como mínimo 90%.

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

Claudia Serritelli

ASSIGNMENT BY INVENTORS

THIS ASSIGNMENT, made effective this 30th day of December, 2011, by Jossian Oppenheimer; Mark V. M. Emonds; Christopher W. Derstine; and Robert C. Clouse (hereinafter referred to as Assignors), residing at 1501 Carolina Street, Midland, Michigan 48642; 2561 Wilder Road, Midland, Michigan 48642-8701; 2369 North Old Pine Trail, Midland, Michigan 48642; and 4412 Autumn Ridge Circle S., Midland, Michigan 48642, respectively;

WHEREAS, Assignors have invented certain new and useful improvements in METHODS OF PRODUCING METHYL 4-AMINO-3-CHLORO-6-(4-CHLORO-2-FLUORO-3-METHOXYPHENYL)PYRIDINE-2-CARBOXYLATE, set forth in a Provisional application for Letters Patent of the United States, already filed on December 30, 2011 as U.S. Application No. 61/582,166; and

WHEREAS, Agrigenetics, Inc, a Corporation 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.

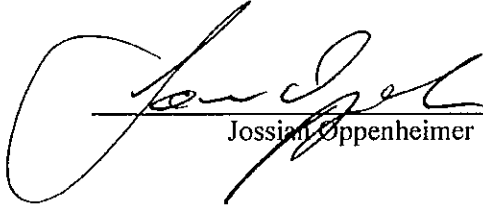
AND Assignors hereby grant the following individuals the power to insert on this Assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply

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

DOW AGROSCIENCES LLC

All practitioners at Customer Number 25212

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


Jossian Oppenheimer

Date: 3/27/2012

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

On this 27 day of March, 2012, before me
personally came Jossian Oppenheimer, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public

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

Ku

Kathy Sue Wolf
Notary Public

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

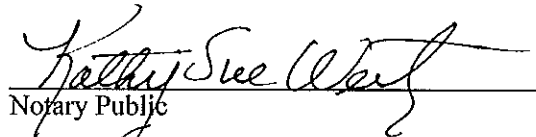


Christopher W. Derstine

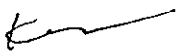
Date: 4-18-2012

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

On this 18 day of April, 2012, before me
personally came Christopher W. Derstine, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public

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



R.C. Clouse

Robert C. Clouse

Date: 3/26/12

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

On this 26 day of March, 2012, before me
personally came Robert C. Clouse, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.

Kathy Sue Weritz
Notary Public

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

K

CESIÓN DE INVENTORES

LA PRESENTE CESIÓN, efectiva a partir de este día 30 de diciembre de 2011, por parte de Jossian Oppenheimer; Mark V. M Emonds; Christopher W. Derstine; y Robert C. Clouse (conocidos en adelante como los Cedentes), domiciliados en 1501 Carolina Street, Midland, Michigan 48642; 2561 Wilder Road, Midland, Michigan 48642-8701; 2369 North Old Pine Trail, Midland, Michigan 48642; y 4412 Autumn Ridge Circle S., Midland, Michigan 48642, respectivamente;

CONSIDERANDO QUE los Cedentes han inventado una serie de mejoras nuevas y útiles para MÉTODOS PARA PRODUCIR 4-AMINO-3-CLORO-6-(4-CLORO-2-FLUORO-3-METOXIFENIL)PIRIDINA-2-CARBOXILATO DE METILO, establecidas en una solicitud provisional de Cartas de Patente de los Estados Unidos, ya presentadas el 30 de diciembre de 2011 como Solicitud de EE.UU. No. 61/582,166; y

CONSIDERANDO QUE Agrigenetics, Inc, una Sociedad constituida bajo y conforme a las leyes de Delaware, cuya sede principal se encuentra ubicada en 9330 Zionsville Road, Indianápolis, Indiana 46268 (conocido en adelante como el Cesionario), está interesada en adquirir la totalidad de los derechos, títulos e intereses en relación a dichas invenciones y dicha Solicitud para Cartas Patente de los Estados Unidos, y en relación a todas y cada una de las Cartas Patente de Estados Unidos que se obtengan a partir de y en relación a las mismas.

EN VIRTUD DE LO ANTERIOR, por contraprestación válida y onerosa y/o remuneración recibida por mi/nuestro trabajo y/o por otras contraprestaciones válidas y suficientes, cuyo recibo se reconoce por la presente, los Cedentes han vendido, cedido, transferido y pasado, y por la presente venden, ceden, transfieren

y pasan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses relacionados a las invenciones anteriormente mencionadas y las solicitudes de Cartas Patente, y en relación a todas y cada una de las divisiones, continuaciones y continuaciones parciales directas e indirectas de dicha solicitud, y todas y cada una de las Cartas Patente en los Estados Unidos y de todos los países extranjeros que se obtengan a partir de y en relación a las mismas, y las reemisiones, reexaminaciones y extensiones de dichas Cartas Patente, así como todos los derechos de acuerdo a la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, con los cuales también contará y gozará el Cesionario, para su propio uso y disfrute y para el uso y disfrute de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, durante todo el término o términos por los que las Cartas Patente sean otorgadas y/o extendidas, de la misma manera y por el mismo tiempo que tendrían y disfrutarían los Cedentes si no hubiese ocurrido la presente venta y cesión.

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

Y por la misma consideración, por medio de la presente los Cedentes aceptan y se comprometen con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a firmar todos los papeles y documentos, a prestar todos los

juramentos correspondientes y hacer todo lo necesario o exigido para obtener, mantener, hacer cumplir y defender a todas las Cartas Patente y las solicitudes para Cartas Patente para dichas invenciones, sin ningún cargo al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, toda vez que el apoderado del Cesionario, o el apoderado de sus sucesores, representantes legales y cesionarios indique: que algún procedimiento relacionado a dichas invenciones, o dicha solicitud Provisional de Cartas Patente, o cualquier procedimiento relacionado a cualquier Carta Patente o solicitudes de Cartas Patente para dichas invenciones en cualquier país, incluyendo mas no limitado a procedimientos de interferencia, es legítimo y deseable; o que cualquier división, continuación o continuación parcial de cualquier solicitud de Cartas Patente, o cualquier reemisión, reexaminación o extensión de cualquier Carta Patente que se obtenga como resultado de las mismas es legítima y deseable.

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

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

DOW AGROSCIENCES LLC

Todos los profesionales con el Número de Cliente 25212

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

70872-US-PSP
US 61/582,166

[Firma ilegible]

Jossian Oppenheimer

Fecha: 27/3/2012

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

Este día 27 de marzo de 2012 compareció personalmente ante mí Jossian Oppenheimer, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(Firma ilegible)

Notario público

Sello en tinta

Kathy Sue Wertz

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

70872-US-PSP
US 61/582,166

[Firma ilegible]

Mark V. M. Emonds

Fecha: 26 de marzo de 2012

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

Este día 26 de marzo de 2012 compareció personalmente ante mí Mark V. M. Emonds, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(Firma ilegible)

Notario público

Sello en tinta

Kathy Sue Wertz

NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MIDLAND, MICHIGAN

MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 07 DE ABRIL DE 2018

70872-US-PSP
US 61/582,166

[Firma ilegible]

Christopher W. Derstine

Fecha: 18-4-2012

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

Este día 18 de abril de 2012 compareció personalmente ante mí Christopher W. Derstine, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(Firma ilegible)

Notario público

Sello en tinta

Kathy Sue Wertz

NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MIDLAND, MICHIGAN

MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 07 DE ABRIL DE 2018

70872-US-PSP

US 61/582,166

[Firma ilegible]

Robert C. Clouse

Fecha: 26/3/2012

Estados Unidos de América)

Estado de Michigan) s.s.:

Condado de Midland)

Este día 26 de marzo de 2012 compareció personalmente ante mí Robert C. Clouse, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(Firma ilegible)

Notario público

Sello en tinta

Kathy Sue Wertz

NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MIDLAND, MICHIGAN

MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 07 DE ABRIL DE 2018

SBP\SBP\ID-268317\WPC10975

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
CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES
FUNCIONES INDICADAS

Bernarda R. de Mariluz
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 Harry Brewer
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.

INDIANAPOLIS

Ciudad

INDIANA

Estado

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 Dow AgroSciences LLC 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

is a Limited Liability 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 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 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.)

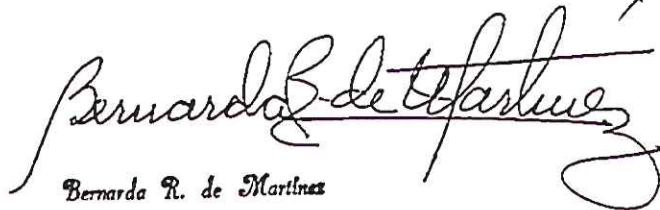
(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 221220 de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

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 LOCALIZACIONES
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

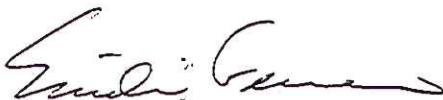
E. S. D.

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.
 Ante mí AMPARO QUINTERO AZUARO
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) Emilio Ferrer
Williamson y Luz Clemencia
Gómez de Ríos
 Quien(esa) suscribió(aron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 3545634 TP 23555
 y declaré(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 Gómez de Ríos



RESUMEN

Métodos para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo. Un método comprende el agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico para formar una fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y una fase acuosa. La fase orgánica y la fase acuosa se separan. El ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico se hace reaccionar con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo, que se desacetila para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.