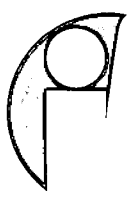


Chm



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-040327- -00000-0000

Fecha: 2014-02-26 12:18:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 150

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
METODOS PARA AISLAR ACIDOS 4-CLORO-2-FLUORO-3-
FENILBORONICOS SUSTITUIDOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO _____
INDIANAPOLIS, INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

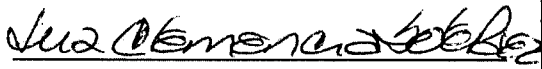
74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/048371	Fecha 2012/07/26
Publicación Internacional No.		WO 2013/016557 A3	Fecha 2013/01/31
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
MÉTODOS PARA AISLAR ÁCIDOS 4-CLORO-2-FLUORO-3-FENILBORÓNICOS SUSTITUIDOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07B 063/000, C07C 043/205, C07F 005/002			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
DOW AGROSCIENCES LLC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América	
CIUDAD		Indianapolis	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Indiana	
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
No. TELÉFONO		3 47 36 11	
CORREO ELECTRÓNICO		clientes@cavelier.com	
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		Estado de Delaware, Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. OPPENHEIMER		Jossian	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Michigan	Midland	1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN		Carrera 4ª No. 72-35	
CIUDAD		BOGOTA	
PAÍS		COLOMBIA	
No. TELÉFONO		3 47 36 11	
CORREO ELECTRÓNICO		cavelier@cavelier.com	
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
U.S.A		US	61/511,867	2011/07/26
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	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				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0021767	Fecha : 2014/02/25	
		N° 14-0021744	Fecha : 2014/02/25	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma 		
C.C 35.456.344 de Usaquén		TP #23555 CSJ-- Tarjeta Profesional 23.555		

SCT\SCT\NCA\ID-AF260837\WPC10975

4

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 24 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 17 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de DOW AGROSCIENCES LLC 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante (Declaración de acuerdo la Regla 4.17 del PCT) 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales a 10 por \$217.000.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/016557 A3

(43) International Publication Date
31 January 2013 (31.01.2013)

- (51) International Patent Classification:
C07F 5/02 (2006.01) C07B 63/00 (2006.01)
C07C 43/205 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2012/048371
- (22) International Filing Date:
26 July 2012 (26.07.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/511,867 26 July 2011 (26.07.2011) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **DOW AGROSCIENCES LLC** [US/US]; 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **OPPENHEIMER, Jossian** [US/US]; 1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640 (US).
- (74) Agent: **CATAXINOS, Edgar R.**; TraskBritt, PO Box 2550, Salt Lake City, Utah 84110 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(88) Date of publication of the international search report:
13 June 2013

(54) Title: METHODS OF ISOLATING 4-CHLORO-2-FLUORO-3-SUBSTITUTED-PHENYLBORONIC ACIDS

(57) Abstract: Provided herein are methods of isolating a 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid. The method comprises contacting a mixture of water, a water miscible organic solvent, and a 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid with a salt to form a water miscible organic solvent layer and a water layer. The 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid is partitioned into the water miscible organic solvent layer, which is separated from the water layer. Additional methods are disclosed, as is a 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid produced by one of the methods, wherein the 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid is obtained at a yield of greater than approximately 90%.

WO 2013/016557 A3

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/016557 A2

(43) International Publication Date
31 January 2013 (31.01.2013)

WIPO | PCT

(51) International Patent Classification:
C07F 5/02 (2006.01) C07B 63/00 (2006.01)
C07C 43/205 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/048371

(22) International Filing Date:
26 July 2012 (26.07.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/511,867 26 July 2011 (26.07.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **DOW AGROSCIENCES LLC** [US/US]; 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **OPPENHEIMER, Jossian** [US/US]; 1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640 (US).

(74) Agent: **CATAXINOS, Edgar R.**; TraskBritt, PO Box 2550, Salt Lake City, Utah 84110 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: METHODS OF ISOLATING 4-CHLORO-2-FLUORO-3-SUBSTITUTED-PHENYLBORONIC ACIDS

(57) Abstract: Provided herein are methods of isolating a 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid. The method comprises contacting a mixture of water, a water miscible organic solvent, and a 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid with a salt to form a water miscible organic solvent layer and a water layer. The 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid is partitioned into the water miscible organic solvent layer, which is separated from the water layer. Additional methods are disclosed, as is a 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid produced by one of the methods, wherein the 4-chloro-2-fluoro-3-substituted-phenylboronic acid is obtained at a yield of greater than approximately 90%.

WO 2013/016557 A2

MÉTODOS PARA AISLAR ÁCIDOS 4-CLORO-2-FLUORO-3-FENILBORÓNICOS SUSTITUIDOS

Reclamo de Prioridad

5 La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional Norteamericana No. 61/511,867, presentada el 26 de Julio, 2001 titulada "Métodos para aislar Ácidos 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónicos sustituidos".

Campo de la Invención

10 Las modalidades de la presente descripción se refieren a métodos de aislamiento de ácidos 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónicos sustituidos y especialmente a métodos de aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico (PBA, por sus siglas en inglés).

15 **Antecedentes de la Invención**

 PBA y otros ácidos 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónicos sustituidos son intermedios útiles en la preparación de los compuestos 6-(arilo poli-sustituido)-4-aminopicolinato y los compuestos de ácido 2-(arilo poli-sustituido)-6-amino-4-pirimidincarboxílicos, que son útiles como herbicidas. El PBA u
20 otros ácidos 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónicos sustituidos pueden ser esterificados utilizando 1,3-propanodiol para formar (4-cloro-2-fluoro-3-fenil sustituido)-[1,3,2]-dioxaborinano (PBE, por sus siglas en inglés).

25 PBA se puede sintetizar por reacción de 2-cloro-6-

fluoroanisol (2,6-CFA) con *n*-butillitio (*n*-BuLi) y un derivado de ácido borónico electrófilo. Después de las reacciones posteriores, el PBA se aisló en forma de sólido. Por ejemplo, el PBA se puede extraer de una fase acuosa usando acetato de etilo y concentrado hasta secarse. Alternativamente, el PBA sólido puede ser aislado por un proceso de cristalización. El PBA sólido se puede utilizar como un intermedio en una reacción posterior para formar el compuesto 6-(4-cloro-2-fluoro-3 metoxifenil)-4-aminopicolinato o el compuesto de ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-3 metoxifenil)-6-amino-4-pirimidincarboxílico.

Más específicamente, el PBA se puede sintetizar por reacción de 2,6-CFA con *n*-BuLi y trimetilborato B(OMe)₃, agregando una base acuosa a la mezcla de reacción, diluyendo la mezcla de reacción con acetonitrilo ("MeCN") y acidificando la mezcla de reacción con ácido clorhídrico. El PBA después se puede aislar separando MeCN y las capas acuosas, proporcionando un rendimiento de 80.3% de PBA.

Breve Descripción de la Invención

Una modalidad de la presente descripción incluye un método de aislamiento de un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido que comprende poner en contacto una mezcla de agua, un solvente orgánico miscible en agua, y el ácido fenilborónico 4-cloro-2-fluoro-ácido-3-sustituido con una sal para formar una capa orgánica de solvente miscible en agua y una capa de solución salina. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido puede

dividirse en la capa de solvente orgánico miscible en agua, que se puede separar de la capa de solución de sal.

Otra modalidad de la presente descripción incluye un método para aislar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido que comprende la adición de una sal a una mezcla de MeCN/agua que incluye ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido puede ser dividido en una capa de MeCN, que se puede separar a partir de una capa de agua.

Aún otra modalidad de la presente descripción incluye un método para sintetizar y aislar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico (PBA, por sus siglas en inglés) que comprende hacer reaccionar 2,6- CFA con *n*-BuLi para formar un derivado litiado de 2,6-CFA. El derivado litiado de 2,6-CFA puede hacerse reaccionar con $B(OCH_3)_3$ para formar un éster de ácido borónico de 2,6-CFA. El éster de ácido borónico de 2,6-CFA puede hacerse reaccionar con hidróxido de sodio acuoso para formar una sal de sodio de PBA. La sal de sodio de PBA puede hacerse reaccionar con ácido clorhídrico acuoso para formar una solución de PBA. Se puede agregar MeCN a la solución de PBA para formar una mezcla de MeCN, agua y PBA. Asimismo se puede agregar una sal a la mezcla de MeCN, agua y PBA para formar una capa de MeCN y una capa de agua, que se pueden separar.

Aún otra modalidad de la presente descripción incluye un

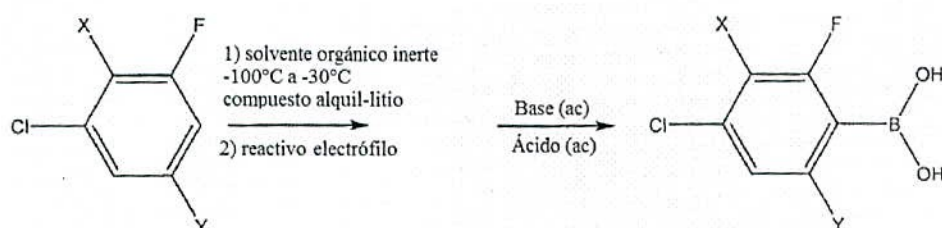
ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido producido por un proceso que comprende agregar una sal a una mezcla de MeCN/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido puede ser dividido en una capa de MeCN, que está separada de una capa acuosa. En modalidades particulares, el rendimiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido es mayor a aproximadamente 90 %.

Descripción Detallada de la Invención

Se proporcionan métodos de aislamiento de un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido, tal como PBA. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido se puede sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido con un compuesto de alquil-litio, enfriando el benceno litiado resultante con un reactivo derivado de ácido borónico electrófilo e hidrolizando el derivado de ácido borónico resultante. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido se puede aislar a partir de una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua mediante la adición de una sal en el mismo. Después de separar las capas del disolvente orgánico miscible en agua y el agua, se obtiene una solución del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el solvente orgánico miscible en agua. Mediante la adición de la sal a la mezcla de agua y el solvente orgánico miscible en agua, el rendimiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido se puede mejorar. La solución del

ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido se puede usar directamente en las reacciones adicionales, tales como una reacción de acoplamiento o de esterificación, sin llevar a cabo actos adicionales, tales como concentración o aislamiento. Mediante la eliminación de la recuperación del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido como sólido, el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido puede sintetizarse utilizando menos operaciones unitarias.

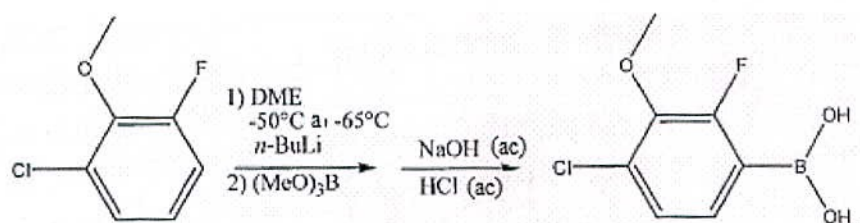
Un esquema de reacción para la preparación de un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido a partir de un compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido, de un compuesto de alquil-litio y de un reactivo electrófilo se muestran a continuación:



en donde X es F, OR₁, o NR₂R₃, Y es H o F y cada uno de R₁, R₂ y R₃ es independientemente un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada o un grupo cíclico incluyendo metilo, etilo, 1-metiletil, propilo, ciclopropilo, butilo, 1,1-dimetilo, ciclobutilo, 1-metilpropil o 2-metilpropilo. El grupo alquilo se puede referir también a un grupo de alquilo (*n*) normal, iso (*i*), secundario (*s*) o terciario (*t*). El producto de reacción se puede reaccionar con una base acuosa, seguida por reacción con un ácido acuoso, para obtener

ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido.

En una modalidad, PBA es sintetizado de 2,6-CFA por reacción del 2,6-CFA con n -BuLi y $B(OMe)_3$. El esquema de reacción para la síntesis de PBA de 2,6-CFA, n -BuLi y $B(OMe)_3$ se muestra a continuación



Mientras varias modalidades aquí describen la síntesis y aislamiento de PBA de 2,6-CFA, n -BuLi y $B(OMe)_3$ otros ácidos 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónicos sustituidos se pueden sintetizar de una manera similar utilizando diferentes materiales de partida.

Para sintetizar el PBA, se puede hacer reaccionar 2,6-CFA u otro compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido con el compuesto de alquil-litio, tal como n -BuLi y el reactivo electrófilo, tal como $B(OMe)_3$, en un recipiente de reacción. El 2,6-CFA se puede producir por técnicas convencionales, que no se describen en detalle en este documento. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente orgánico inerte en el cual 2,6-CFA es al menos parcialmente soluble. El solvente orgánico inerte puede tener una cadena lineal, ramificada de 5 a 8 átomos de carbono, o un solvente de hidrocarburo cíclico, tales como pentano, hexano, ciclohexano, un iso-octano, un éter, o combinaciones de los mismos. El éter puede incluir, pero no se limita a, éter dietílico,

tetrahidrofurano, dioxano o un éter de glicol, tal como 1,2-dimetoxietano (DME). En una modalidad, el solvente orgánico es DME. El 2,6-CFA puede ser sustancialmente soluble en el solvente orgánico inerte formando una solución de 2,6-CFA en la cual 2,6-CFA se disuelve sustancialmente en el solvente orgánico inerte. Los métodos de síntesis de PBA se describen en la patente de EE.UU. 7,611,647 B2, cuyos contenidos se incorporan por referencia en el presente documento.

El compuesto de alquil-litio puede incluir, pero no se limita a, MeLi, *n*-BuLi, o *s*-BuLi. En una modalidad, el compuesto de alquil-litio es *n*-BuLi. Los compuestos de alquil-litio están disponibles comercialmente. Al menos un equivalente molar del compuesto de alquil-litio se puede utilizar en relación con 2,6-CFA. Para asegurar la reacción completa, el compuesto de alquil-litio se puede agregar en un ligero exceso con respecto a 2,6-CFA, tal como desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de exceso molar relativo a 2,6-CFA, o desde aproximadamente 2% a aproximadamente 5% en exceso molar con respecto a 2,6-CFA.

La reacción de litiación con el compuesto de alquil-litio se puede llevar a cabo bajo condiciones anhidras. La reacción de litiación se puede realizar a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente -30°C. La solución de 2,6-CFA se puede enfriar a, o mantener a una temperatura dentro de este intervalo antes de la adición del compuesto de alquil-litio. La

temperatura de reacción también se puede mantener dentro de este intervalo de temperatura durante la adición del compuesto de alquil-litio. 2,6-CFA y el compuesto de alquil-litio se pueden dejar reaccionar durante un periodo de tiempo suficiente para desprotonar el 2,6-CFA mientras se mantiene la temperatura de reacción dentro de este rango de temperatura. La reacción se puede dejar que proceda con agitación, hasta que la desprotonación se completa sustancialmente. La reacción de litiación se puede realizar a presión atmosférica o mayor. La reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como con una corriente de nitrógeno (N_2) u otro gas inerte a través del recipiente de reacción durante la reacción.

La reacción de litiación puede desprotonar el átomo de carbono del compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido en la posición abierta adyacente al sustituyente 1-fluoro. Se forma un compuesto intermedio en el cual de litio está unido al átomo de carbono adyacente al sustituyente 1-fluoro. El compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido litiado, se puede posteriormente hacer reaccionar con el reactivo electrófilo, que reacciona en la posición C6 del compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido. El reactivo electrófilo, que funciona como una fuente del grupo Z, se une a C6 del compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido. El reactivo electrófilo puede ser un borato de trialquilo, tal como $B(OMe)_3$. En una modalidad, el reactivo electrófilo es $B(OMe)_3$ que reacciona con C6 del

compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido para producir un éster de ácido borónico. La mezcla de reacción que incluye el compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido litiado se puede enfriar, desde aproximadamente -100°C a aproximadamente -30°C , antes de agregar el reactivo electrófilo. El reactivo electrófilo se puede agregar lentamente, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción a o por debajo de aproximadamente -65°C . La mezcla de reacción se puede dejar reaccionar durante un periodo de tiempo suficiente para que el reactivo electrófilo reaccione con el compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido litiado. Durante la reacción con el reactivo electrófilo, la temperatura de la mezcla de reacción se puede aumentar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C).

Se puede agregar una base acuosa a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La base acuosa puede incluir una base de fuerza suficiente para hidrolizar el producto de reacción del compuesto de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido, el compuesto de alquil-litio y el reactivo electrófilo. La base puede incluir, pero no se limita a hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o combinaciones de los mismos. La base acuosa y la mezcla de reacción se pueden agitar por un periodo de tiempo suficiente para que la base hidrolice el producto de reacción de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido, el compuesto de alquil-litio y el reactivo electrófilo. La mezcla de reacción se puede

posteriormente transferir a un recipiente en el cual la fase orgánica y la fase acuosa (base acuosa) se separan en distintas capas, que después se separan. A modo de ejemplo, el recipiente puede ser un matraz de separación. La capa orgánica puede ser
5 desechada, mientras que la capa de DME/agua, que incluye especies cargadas del producto de reacción de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido, el compuesto de alquil-litio y el reactivo electrófilo, se puede hacer reaccionar con al menos un volumen de un solvente orgánico, tal como éter *t*-butil metil (TBME, por
10 sus siglas en inglés), para eliminar las impurezas orgánicas no deseadas.

La capa acuosa, que incluye las especies cargadas del producto de reacción de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido, el compuesto de alquil-litio y el reactivo electrófilo, se puede
15 acidificar y diluir con un solvente orgánico miscible en agua. La capa acuosa se puede acidificar y después diluir con el solvente orgánico miscible en agua o se puede diluir con solvente orgánico miscible en agua y después se acidificó. Se puede agregar un
ácido acuoso a la capa acuosa, protonando las especies cargadas
20 del producto de reacción de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido, el compuesto de alquil-litio y el reactivo electrófilo para producir el PBA u otro ácido fenilborónico 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido. El ácido del ácido acuoso debe tener la fuerza suficiente para protonar las especies cargadas. En una modalidad, el ácido
25 puede ser ácido clorhídrico (HCl) y el ácido acuoso incluye HCl

6M. Se puede utilizar una cantidad equimolar del ácido relativa a las especies cargadas del producto de reacción de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido, el compuesto alquil-litio y el reactivo electrófilo. Sin embargo, para asegurar la protonación completa, se puede utilizar un exceso del ácido. Una vez protonado, el PBA u otro ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido puede ser sustancialmente soluble en el solvente orgánico miscible en agua con respecto a su solubilidad en la capa acuosa.

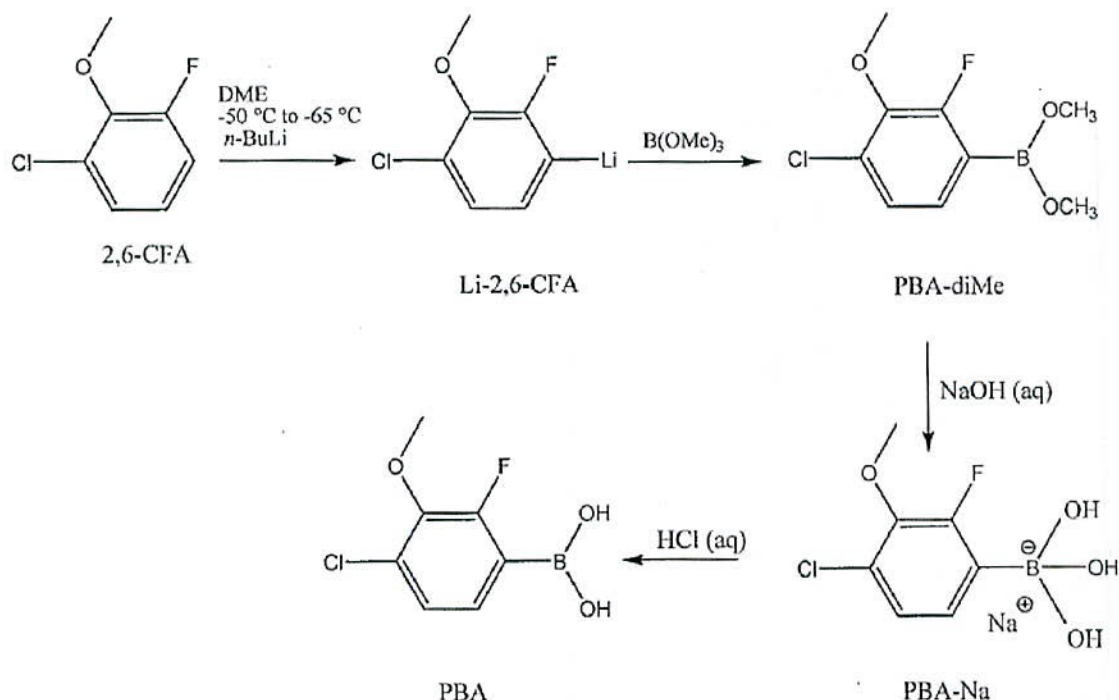
La capa acuosa, que incluye el producto de reacción acidificado de 3-cloro-1-fluoro-2-benceno sustituido, el compuesto alquil-litio y el reactivo electrófilo, se puede diluir con el solvente orgánico miscible en agua, tal como MeCN. El solvente orgánico miscible en agua también puede ser compatible con las reacciones posteriores a las cuales se somete el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido de manera que no se necesita realizar el cambio de solvente. Aunque las modalidades en el presente documento describen el solvente orgánico miscible en agua tal como MeCN, se pueden usar otros solventes orgánicos miscibles en agua. Puesto que MeCN y el agua son sustancialmente miscibles, puede que no se formen distintas capas acuosas y orgánicas. Sin embargo, si el contenido de sal de la mezcla de MeCN/agua que contiene el producto de reacción acidificado de 1-fluoro-2-sustituido-3-clorobenceno, el compuesto alquil-litio y el reactivo electrófilo es suficientemente alto, se

pueden formar capas acuosas y de MeCN distintas.

Para aislar el PBA u otros ácidos 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónicos sustituidos, se puede agregar una sal a la
5 mezcla de MeCN/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 combinaciones de los mismos. Por simplicidad, un metal de la sal puede ser el mismo metal que
10 el metal de la base utilizada en la base acuosa. A modo de ejemplo, si la base es hidróxido de sodio, la sal puede ser una sal de sodio. Del mismo modo, si la base es hidróxido de potasio, la sal puede ser una sal de potasio. La adición de la sal puede ocurrir mediante la adición de una forma sólida de
15 la sal directamente a la mezcla de MeCN/agua o mediante la adición de una solución acuosa de sal a la mezcla de MeCN/agua. La solución acuosa de sal puede ser una solución saturada de sal en agua. A modo de ejemplo, si la sal es cloruro de sodio, la solución salina acuosa puede ser
20 una solución salina que incluye desde aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 27% en peso de cloruro de sodio en agua, aproximadamente 25% en peso de cloruro de sodio. La solución de sal puede también ser conocida como una solución saturada de cloruro de sodio. Tras la adición de la
25 sal a la mezcla de MeCN/agua, la sal puede saturar el agua,

causando que se formen distintas capas acuosa y orgánica. Dependiendo del contenido de sal de la mezcla de MeCN/agua, dos capas distintas se pueden formar sin la adición de la sal. Sin embargo, incluso si se forman dos
5 capas distintas, se puede agregar sal adicional para asegurarse que el agua está saturada con sal. Al maximizar la saturación del agua con la sal, la recuperación del PBA u otros ácidos 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónicos sustituidos de la mezcla de MeCN/agua puede ser maximizada. La adición
10 de la sal también puede causar la partición del PBA u otros ácidos 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónicos sustituidos en MeCN. El MeCN y la capa acuosa (solución acuosa) se pueden separar, sustancialmente con todo el PBA o el ácido fenilborónico 4-cloro-2-fluoro-3sustituido en solución en el
15 MeCN. Para recuperar cualquier PBA o ácido fenilborónico 4-cloro-2-fluoro-3sustituido restante en la solución acuosa, la solución acuosa puede hacer reaccionar con volúmenes adicionales de MeCN. Los múltiples volúmenes de MeCN pueden entonces ser combinado, aumentando el rendimiento
20 del PBA o del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido obtenido.

Como se puede ver detalladamente en el esquema de reacción a continuación, 2,6-CFA se puede litiar con n-BuLi en DME anhidro, formando un derivado litiado de 2,6-CFA (Li-2,6-
25 CFA):



posteriormente se puede agregar B(OMe)_3 y la mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente para formar un derivado de ácido borónico (PBA-di Me) de Li-2,6-CFA.

Se puede agregar una solución de hidróxido de sodio en agua a temperatura ambiente al PBA-di Me, formando un derivado de sodio cargado (PBA-Na) de PBA-di Me. Después de la agitación, el PBA-Na se puede transferir a un matraz de separación, en donde se separan la capa acuosa y la orgánica. La capa acuosa se puede lavar con TBME para eliminar 2,6-CFA no reaccionado. La capa acuosa, que incluye PBA-Na, puede ser transferida a un matraz Erlenmeyer, diluida con MeCN y la mezcla se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl 6M acuoso formando PBA. Alternativamente, la capa acuosa que incluye el PBA-Na se puede acidificar mediante la adición gota a gota de HCl 6M acuoso y

después se diluye con MeCN para formar PBA. Puesto que el MeCN es miscible con agua, puede que no se formen capas acuosa y orgánica distintas. Una solución saturada de NaCl o NaCl sólido se puede añadir para ayudar en la formación de las

5 capas acuosa y orgánica por saturación de la capa acuosa con sal. Dependiendo del contenido de sal de la mezcla de MeCN/agua, se pueden formar dos capas distintas sin la adición de NaCl. Sin embargo, incluso si se forman dos capas distintas, se puede agregar NaCl adicional para asegurar que la capa

10 acuosa se satura con NaCl. MeCN y las capas acuosas se pueden separar y la capa acuosa se extrajo con volúmenes adicionales de MeCN. Para determinar el rendimiento de PBA o del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en MeCN, MeCN se puede eliminar, por ejemplo por evaporación. El sólido blanco

15 obtenido se puede secar adicionalmente en un horno de vacío para obtener un rendimiento de más de aproximadamente 90% de PBA o ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido. La pureza del PBA o del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido puede ser mayor a aproximadamente 90%, mayor a

20 aproximadamente 95% o mayor a aproximadamente 98%. En comparación, si el PBA o el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido se aíslan a partir de una mezcla de MeCN/agua sin la adición de una sal en la misma, se puede obtener un menor rendimiento de PBA o de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico

25 sustituido, tal como rendimiento de aproximadamente 80%.

Alternativamente, el PBA o el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido pueden permanecer en solución en el MeCN y se pueden usar directamente en las reacciones posteriores sin concentración o secado posterior, reduciendo así el número de operaciones unitarias en el proceso global. El rendimiento del PBA en este caso se determina por CG utilizando un estándar interno.

A modo de ejemplo, la solución de PBA o de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en MeCN se puede utilizar en una reacción de acoplamiento de Suzuki. El PBA o el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido se pueden esterificar con 1,3-propanodiol en MeCN para producir (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (PBE, por sus siglas en inglés) con un buen rendimiento, mayor o igual a aproximadamente 95%. El PBA en MeCN también se puede utilizar directamente en la reacción de acoplamiento de Suzuki sin primero producir el PBE. La reacción de acoplamiento de Suzuki es conocida en la técnica y, por lo tanto, no se describe en detalle en este documento. El PBE se puede utilizar, por ejemplo, como un intermedio en la formación de compuestos de 6-(4-cloro-2-fluoro-3 metoxifenil)-4-aminopicolinato o compuestos de ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-3 metoxifenil)-6-amino-4-pirimidincarboxílico, que son útiles como herbicidas. La conversión de PBE a los compuestos de 6-(4-cloro-2-fluoro-3 metoxifenil)-4-aminopicolinato o de ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-3 metoxifenil)-6-amino-4-pirimidincarboxílico se conoce en

la técnica y, por lo tanto, no se describe en detalle en este documento.

Mientras que las soluciones saturadas de sal se han utilizado en las extracciones de líquido/líquido, la solución saturada de sal se puede utilizar como un lavado inicial para eliminar el agua de un solvente orgánico, con agua adicional eliminada del solvente orgánico con sulfato de magnesio (MgSO_4). En contraste, la solución saturada de sal utilizada en los métodos de la presente descripción puede ser utilizada para producir capas orgánicas y acuosas distintas en una mezcla que incluye dos solventes solubles, es decir, una solución acuosa y MeCN. Puesto que el agua y MeCN son sustancialmente miscibles, la realización de una extracción líquido/líquido en una mezcla de este tipo es difícil. Sin embargo, mediante la adición de la sal para saturar la capa acuosa de la mezcla, el agua y MeCN se pueden separar en capas acuosa y orgánica distintas, que después se separan fácilmente. La adición de la sal a la capa acuosa disminuye la solubilidad de MeCN en la capa acuosa, esto resulta en el aumento de la cantidad de PBA que se divide en la capa de MeCN y por lo tanto la cantidad de PBA que se puede recuperar. La capacidad para separar las capas acuosa y orgánica también mejora el rendimiento del PBA o del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido que se puede obtener.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar las modalidades de la presente descripción con más detalle. Estos

ejemplos no deben interpretarse como exhaustivas o exclusivas en cuanto al alcance de esta invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Aislamiento de PBA de MeCN

2,6-CFA (10.0 g, 62.28 mmol) se pesó en un matraz separado y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml, de 3 cuellos equipado con una sonda de temperatura de termopar, barra de agitación y una entrada de N₂. El matraz se enjuagó con
10 DME anhidro. El DME adicional se agregó al matraz de reacción para obtener un volumen total de DME 106 ml. La reacción se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco/acetona. Una vez que la reacción alcanzó -77°C, se agregó lentamente *n*-BuLi (29 ml, 71.62 mmol, 2.5 M en hexanos), gota a gota, utilizando una
15 bomba de jeringa durante un periodo de 45 minutos. La temperatura más alta alcanzada durante la adición fue de -70.1°C. Después de completar la adición de *n*-BuLi, la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -74.1°C. Después de 1 hora, se agregó B(OMe)₃ (10.5 ml, 93.42 mmol) gota a gota usando una bomba de
20 jeringa durante un período de 22 minutos. La temperatura más alta alcanzada durante la adición del B(OMe)₃ fue -67.0°C. Después de la adición completa de B(OMe)₃, se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente (aproximadamente 23.1°C). Una vez que la
25 mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, la reacción

se dejó agitar por 1 hora adicional a esta temperatura. Usando un matraz de adición, NaOH (ac.) (78 ml, 77.85 mmol) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de separación de 500 ml y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con TBME (2 x 75 ml) para eliminar las impurezas no deseadas y/o 2,6-CFA sin reaccionar. Posteriormente, la capa acuosa se acidificó con HCl 6N (ac.) (42 ml, 249.1 mmoles) y se extrajo con MeCN (3x75 ml). Cuando se agregó el primer volumen (75 ml) de MeCN, la capa acuosa y la capa orgánica se separó claramente. El NaCl sólido se agregó a la mezcla de MeCN/agua para asegurar que la capa acuosa se saturó con sal, y las capas acuosa y orgánica distintas se separaron. Se agregaron dos volúmenes adicionales de 75 ml de MeCN y las capas acuosa y orgánica distintas se separaron. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio (MgSO_4) y se filtraron en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Para determinar el rendimiento de la reacción, la solución de PBA en MeCN se concentró hasta secarse bajo presión reducida. El sólido blanco se secó adicionalmente en un horno de vacío a 55°C para obtener 11.4 g (rendimiento de 90%) de PBA.

Ejemplo 2

Aislamiento alterno de PBA de MeCN

2,6-CFA (10.0 g, 62.28 mmol) se pesó en un matraz separado y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml de 3 cuellos equipado con una sonda de temperatura de termopar, barra de agitación y una entrada de N₂. El matraz se enjuagó con DME anhidro. DME adicional (volumen total de 106 ml) se agregó a la reacción. La reacción se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco/acetona. Una vez que la reacción alcanzó aproximadamente -77°C, *n*-BuLi (29 ml, 71.62 mmol, 2.5 M en hexanos) se agregó lentamente gota a gota usando una bomba de jeringa durante un periodo de 45 minutos. La temperatura más alta alcanzada durante la adición fue -70.1°C. Después de 1 hora, se agregó B(OMe)₃ (10.5 ml, 93.42 mmol) gota a gota usando una bomba de jeringa durante un período de 22 minutos. La temperatura más alta alcanzada durante la adición del B(OMe)₃ fue -67.0°C. Después de la adición completa de B(OMe)₃, se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la temperatura de la mezcla de reacción estaba a 22.7°C. Usando un matraz de adición, NaOH (ac.) (78 ml, 77.85 mmol) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de separación de 500 ml y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se lavó con TBME (2 x 75 ml) para eliminar las impurezas no deseadas y/o 2,6-CFA sin

reaccionar. La capa acuosa se acidificó con HCl 6N acuoso (42 ml, 249.1 mmol) y después se agregó MeCN (3x75 ml). Puesto que el agua y MeCN son miscibles, las dos capas distintas no eran distinguibles. Posteriormente, se agregó NaCl sólido para saturar la capa acuosa, lo que resultó en la formación de dos capas distintas: la capa de MeCN y la capa acuosa, que se separaron. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 y se filtraron en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Para determinar el rendimiento de la reacción, la solución de PBA en MeCN se concentró hasta secarse bajo presión reducida. El sólido blanco posteriormente se secó en un horno de vacío a 55°C para obtener 11.8 g (rendimiento 93%) de PBA.

Ejemplo 3

Aislamiento alterno de PBA de MeCN

2,6-CFA (10.0 g, 62.28 mmol) se pesó en un matraz separado y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml de 3 cuellos equipado con una sonda de temperatura de termopar, barra de agitación y una entrada de N_2 . El matraz se enjuagó con DME anhidro. DME adicional (volumen total de 106 ml) se agregó a la reacción. La reacción se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco/acetona. Una vez que la reacción alcanzó aproximadamente -72.7°C , *n*-BuLi (29 ml, 71.62 mmol, 2.5 M en hexanos) se agregó lentamente gota a gota usando una bomba de jeringa durante un periodo de 45 minutos. La temperatura más alta alcanzada durante la adición fue -71.5°C . Después de la adición completa de

n-BuLi, la reacción se dejó agitar por 1 hora a -71.5°C . Después de 1 hora, se agregó $\text{B}(\text{OMe})_3$ (10.5 ml, 93.42 mmol) gota a gota usando una bomba de jeringa durante un período de 22 minutos. La temperatura durante la adición se mantuvo debajo de -65°C .

5 Después de la adición completa de $\text{B}(\text{OMe})_3$, se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la temperatura de la mezcla de reacción estaba a 24.9°C . Usando un

10 matraz de adición, NaOH 1N (ac.) (78 ml, 77.85 mmol) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de separación de 500 ml y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se lavó con TBME (2x75 ml)

15 para eliminar las impurezas no deseadas y/o 2,6-CFA sin reaccionar. La capa acuosa se acidificó con HCl 6N acuoso (42 ml, 249.1 mmol). Inicialmente se agregaron 100 ml de MeCN a la mezcla acuosa y se agitó. Puesto que el agua y MeCN son miscibles, las dos capas distintas no eran distinguibles. Se

20 agregó una solución salina (aproximadamente 25% de cloruro de sodio en agua) se agregó para saturar la capa acuosa, que resultó en la formación de dos capas distintas: la capa de MeCN y la capa acuosa, las cuales se separaron. La capa acuosa se extrajo con MeCN (2x75 ml). Las capas orgánicas se combinaron,

25 se secaron con MgSO_4 y se filtraron en un matraz de fondo

redondo de 500 ml. Para determinar el rendimiento de la reacción, la solución de PBA en MeCN se concentró hasta secarse bajo presión reducida. El sólido blanco posteriormente se secó en un horno de vacío a 55°C para obtener 11.3 g (rendimiento 89 %) de PBA.

Ejemplo 4

Ejemplo comparativo

Se preparó una solución de 2,6-CFA (9.6 g) en DME anhidro (75 ml) en matraz de 100 ml, con tres cuellos con un agitador magnético, con una sonda de temperatura de termopar, un tapón de caucho y un condensador con entrada de N₂. La solución se agitó y enfrió a -71.0°C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Una solución de *n*-BuLi (31.5 ml de butil-litio 2.5 M en hexanos) se añadió lentamente durante 1.57 horas utilizando una bomba de jeringa, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -65°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a una temperatura de -72.0°C a -73.4°C, posteriormente se agregó B(OMe)₃ (10.5 ml) lentamente durante 43 minutos utilizando una bomba de jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Al término de la adición de B(OMe)₃, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Una solución de KOH en agua (133 ml de KOH acuoso al 5.6 %, aproximadamente 1M) se agregó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente (aproximadamente 23.1°C) durante 17 minutos usando un matraz de adición. La mezcla se agitó durante

60 minutos y después se transfirió a un matraz de separación donde se dejó que las capas orgánica y acuosa se separaran. La capa acuosa se lavó con TBME (2x73 ml) para eliminar el 2,6-CFA sin reaccionar. Después, la capa acuosa se transfirió a un matraz
5 Erlenmeyer de 250 ml, se extrajo con MeCN (76 ml) y se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl 6M acuoso (40 ml). La capa orgánica (27.87 g) se separó y se encontró que contenía 5.00 g de PBA por el ensayo de CG. La capa acuosa se extrajo con acetonitrilo adicional (2x76 ml) y las dos capas orgánicas
10 adicionales (24.88 g y 156.48 g) se ensayaron del mismo modo. El producto total recuperado en MeCN fue 9.85 g (rendimiento 80.3 %). Mientras que una solución de KOH se usó como base acuosa en este experimento, no se encontró ninguna diferencia en el rendimiento de PBA cuando se utilizó una solución de
15 NaOH.

Mientras que la invención puede ser susceptible a diversas modificaciones y formas alternativas, han descrito modalidades específicas a modo de ejemplo en detalle en este documento. Sin embargo, debe entenderse que la invención no se pretende limitar
20 a las formas particulares descritas. Más bien, la invención es destinada a cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que caen dentro del alcance de la invención como se define por las siguientes reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes legales.

REIVINDICACIONES

1. Un método para aislar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido comprende:

5 hacer reaccionar una mezcla de agua, un solvente orgánico miscible en agua y un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido con una sal para formar una capa de solvente orgánico miscible en agua y una capa de agua;

10 separar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en la capa de solvente orgánico miscible en agua; y

 separar la capa de solvente miscible en agua que comprende ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido de la capa de agua.

2. El método de la reivindicación 1, en donde se hace
15 reaccionar una mezcla de agua, un solvente orgánico miscible en agua y un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido con una sal que comprende hacer reaccionar una mezcla de agua, acetonitrilo y ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido con la sal.

20 3. El método de la reivindicación 2, en donde se hace reaccionar una mezcla de agua, un solvente orgánico miscible en agua y un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido con una sal que comprende hacer reaccionar una mezcla de agua, acetonitrilo y ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico con la
25 sal.

4. Un método para aislar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido comprende:

agregar una sal a una mezcla de acetonitrilo/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido;

5 separar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en una capa de acetonitrilo; y

separar la capa de acetonitrilo que comprende el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido de una capa de agua.

10 5. El método de la reivindicación 4, en donde agregar una sal a una mezcla de acetonitrilo/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido comprende agregar una sal seleccionada del grupo que consiste de cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, cloruro de amonio
15 y combinaciones de los mismos a la mezcla de acetonitrilo/agua.

6. El método de la reivindicación 4 en donde agregar una sal a una mezcla de acetonitrilo/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido comprende agregar una solución de sal saturada a la mezcla de acetonitrilo/agua.

20 7. El método de la reivindicación 4 en donde agregar una sal a una mezcla de acetonitrilo/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido comprende agregar una solución saturada de cloruro de sodio a la mezcla de acetonitrilo/agua.

25 8. El método de la reivindicación 4 en donde agregar una

sal a una mezcla de acetonitrilo/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido comprende agregar una sal sólida a la mezcla de acetonitrilo/agua.

9. El método de la reivindicación 4 en donde agregar una
5 sal a una mezcla de acetonitrilo/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido comprende agregar el cloruro de sodio sólido a la mezcla de acetonitrilo/agua.

10. El método de la reivindicación 4 posteriormente comprende recuperar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico
10 sustituido de la capa de acetonitrilo.

11. Un método para sintetizar y aislar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico comprende:

hacer reaccionar 2-cloro-6-fluoroanisol (2,6-CFA, por sus siglas en inglés) con *n*-butillitio para formar un derivado litiado de
15 2,6-CFA;

hacer reaccionar el derivado litiado de 2,6-CFA con $B(OCH_3)_3$ para formar un éster de ácido borónico de 2,6-CFA;

hacer reaccionar el éster de ácido borónico de 2,6-CFA con hidróxido de sodio acuoso para formar una sal de sodio del ácido
20 borónico de 2,6-CFA;

hacer reaccionar la sal de sodio del ácido borónico de 2,6-CFA con ácido clorhídrico acuoso para formar una solución de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico;

agregar acetonitrilo a la solución de ácido 4-cloro-2-fluoro-
25 3-metoxifenilborónico para formar una mezcla de acetonitrilo,

agua y ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico;

agregar una sal a la mezcla de acetonitrilo, agua y ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico para formar una capa de acetonitrilo y una capa de agua; y

5 separar la capa de acetonitrilo y la capa de agua.

12. El método de la reivindicación 11, en donde agregar una sal a la mezcla de acetonitrilo, agua y ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico comprende agregar cloruro de sodio sólido a la mezcla.

10 13. El método de la reivindicación 11, en donde agregar una sal a la mezcla de acetonitrilo, agua y ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico comprende agregar una solución saturada de cloruro de sodio a la mezcla.

14. El método de la reivindicación 11, en donde separar la
15 capa de acetonitrilo y la capa de agua comprende recuperar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico en acetonitrilo.

15. El método de la reivindicación 14, en donde recuperar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico en acetonitrilo
20 comprende obtener un rendimiento de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico de más de aproximadamente 90%.

16. El método de la reivindicación 14, posteriormente comprende utilizar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico en acetonitrilo sin concentración o secado.

17. Un derivado de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico
25 sustituido producido por un proceso que comprende:

agregar una sal a una mezcla de acetonitrilo/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido;

separar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en una capa de acetonitrilo; y

5 separar la capa de acetonitrilo que comprende ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido de una capa acuosa,

en donde el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido es obtenido en un rendimiento de más de aproximadamente 90%.

RESUMEN

Se proporcionan métodos para aislar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido. El método comprende hacer reaccionar una mezcla de agua, un solvente orgánico miscible en agua y un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido con una sal para formar una capa de solvente orgánico soluble en agua y una capa de agua. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido es dividido en la capa de solvente orgánico soluble en agua, la cual se separa de la capa de agua. Se describen métodos adicionales, por ejemplo el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido es producido por uno de estos métodos, en donde el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido es obtenido con un rendimiento de más de aproximadamente 90%.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO WISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, S. COLOMBIA

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
Dow AgroSciences LLC
of/domiciliado (s) en 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, United
States of America,

por el presente ratificamos la
presentada por
como agente oficioso ante
en

el
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,
ejercen 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.

37
unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

February 6, 1978

in/en Indianapolis, Indiana 46268

United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary
& General Patent Counsel





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
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Carlos

221220

Dejant

COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 MAR 11 11:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 653 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: *Alley 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 qu(en) es doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y qu(en) es tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

a qu(en) 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 América

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

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) KENNETH L. LOERTSCHER
SECRETARIO ASISTENTE y ASESOR LEGAL PATENTES

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad INDIANAPOLIS

Estado INDIANA

Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (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.

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
Limited Liability
is a corporation Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the State of Delaware, United States of America

2.2. That the domicile of said 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 incluído 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 AUTENTIFICATION**

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.

42

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 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 1991

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



BO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AM 11 56

JEFE DE REALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

022686

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

45

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998 .

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

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



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARIAS
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparecedo(aron) **Emilio Ferrero**
Williamson y Luz Clemencia
Gómez de Paez
 Quien(ese) escribió(eron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 354563-41 TP 23555
 y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 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 Ferrero
Luz Clemencia Gómez de Paez



PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application DOW AGROSCIENCES LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from OPPENHEIMER, Jossian to DOW AGROSCIENCES LLC, dated 02 September 2011 (02.09.2011)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

47



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0021767

Bogotá D.C., Febrero 25 de 2014 - 16:49:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651483932	25/02/2014	19.213.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-040327- -00000-0000

Fecha: 2014-02-26 12:18:46

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 49

COLO: 10975-841-205-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 25 de 2014 - 16:49:19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

40



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0021744

Bogotá D.C., Febrero 25 de 2014 - 16:49:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651483932	25/02/2014	19.213.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
7 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	217.000.00
				\$217.000.00

SON: **DOSCIENTOS DIECISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-040327-00000-0000

Fecha: 2014-02-26 12:18:46

Tra. 11 PATENTE I/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 49

Código: 10975-841-205-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

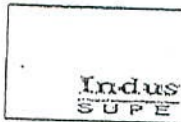
Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 25 de 2014 - 16:49:18

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/511,867 2011/07/26 US		(51) Int Cl: C07F 005/002 (71) Solicitante(s) DOW AGROSCIENCES LLC (72) Inventor(es) JOSSIAN OPPENHEIMER (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/02/26 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/07/26 No. de solicitud PCT/US2012/048371		(87) Publicación internacional Fecha: 2013/01/31 N° publicación: WO 2013/016557 A3	
(54) Título: MÉTODOS PARA AISLAR ÁCIDOS 4-CLORO-2-FLUORO-3-FENILBORÓNICOS SUSTITUIDOS			

Resumen:

Se proporcionan métodos para aislar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido. El método comprende hacer reaccionar una mezcla de agua, un solvente orgánico miscible en agua y un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido con una sal para formar una capa de solvente orgánico soluble en agua y una capa de agua. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido es dividido en la capa de solvente orgánico soluble en agua, la cual se separa de la capa de agua. Se describen métodos adicionales, por ejemplo el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido es producido por uno de estos métodos, en donde el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido es obtenido con un rendimiento de más de aproximadamente 90%.



No. 14-040327- -00000-0000

Fecha: 2014-02-26 12:18:46

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 48

50

LISTA DE CHEQUEO
A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE I.

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐