

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-040327- -00005-0000

Fecha: 2016-01-25 16:11:08 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

A

Referencia : Expediente No. 14.040.327
Asunto : Solicitud de patente para: "MÉTODOS PARA AISLAR
ÁCIDOS 4-CLORO-2-FLUORO-3-FENILBORÓNICOS
SUSTITUIDOS"
Solicitante : DOW AGROSCIENCES LLC
Fecha de solicitud : 26 de febrero de 2014

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 10605 notificado por fijación en lista el 15 de Septiembre de 2015.

2. Mediante memorial del 22 de Octubre de 2015 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. 10605.

3. Mediante oficio No. 10605 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la novedad de la reivindicación 17 en vista del documento D1: US7611647, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 16 en vista de los documentos D1: US7611647 y D2: J. Am. Chem. Soc., 1933, 55(11) páginas 4430-4440.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Suzuki - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel: (57-1) 347 3511 - Fax: (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Proterón Oficina 952 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4700 / (57-4) 528 0789 / (57) 317 385 6662 / (57) 319 532 2365 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-25 - Oficina 201 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel: (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 1, 3, 4 y 11 se han modificado, y las reivindicaciones 2, 10 y 14 a 17 han sido eliminadas.
- Por otra parte, se han añadido nuevas reivindicaciones 12 y 13.
- La reivindicación 1 se ha modificado para incluir la materia objeto de la reivindicación 2, recitando acetonitrilo (MeCN) para el disolvente orgánico miscible en agua.
- La reivindicación 3 se ha modificado para depender de la reivindicación 1.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.2. Argumentos con respecto a la falta claridad del Pliego Reivindicatorio

4.2.1 Con respecto a los términos "un solvente orgánico" y "sustituido con una sal"

Tal como se mencionó anteriormente, se reemplazó la expresión "disolvente orgánico miscible con agua" por "acetonitrilo". Adicionalmente, se ha incluido la estructura química de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido tal como se encuentra en las nuevas reivindicaciones.

Por otra parte, con respecto al término "sal", mi representada desea manifestar su desacuerdo debido a que un experto en la técnica química reconoce que una sal es un compuesto obtenido a partir de una reacción entre el ácido y la base, y que al ser disuelta en agua, una sal se disocia en un catión y un anión para proporcionar una solución de sal (vease, por ejemplo, [https://en.wikipedia.org/wiki/Salt_\(chemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Salt_(chemistry))). El uso de la sal en la presente invención es facilitar la separación entre la fase de acetonitrilo y la fase acuosa. Por lo tanto, sería indebidamente limitado el hecho de restringir las reivindicaciones a sólo ciertos tipos de sales. Además, es una mera rutina e indebida experimentación utilizar otros tipos de sales en la presente invención.

4.2.2 Con respecto a la solución saturada de sal

A este respecto, mi representada también pone de presente su desacuerdo debido a que la descripción tal como fue presentada da a conocer que la sal se puede añadir como un sólido, como una solución de sal, o en algunas realizaciones como una solución saturada. Por ejemplo, se describe en la página 12, líneas 13-18 que: "La adición de la sal puede ocurrir mediante la adición de una forma sólida de 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". Además, los Ejemplos 1 y 2 describen la adición de sal en la forma sólida, mientras que el Ejemplo 3 describe la adición de una solución de sal.

4.2.3 Con respecto a la reivindicación 3

El señor Examinador afirma que la reivindicación 3 es redundante, ya que repite la materia de la reivindicación 1. A este respecto, mi representada desea señalar que la reivindicación 1 recita el método que involucra ácido 4-cloro-2-fluoro-3-**fenilborónico sustituido**, mientras que la reivindicación 3 (nueva 2) recita el método que consiste ácido 4-cloro-2-fluoro-3-**metoxifenilborónico**. Por lo tanto, la reivindicación 3 (nueva 2) depende correctamente de la reivindicación 1 y no es redundante con la reivindicación 1.

4.2.4 Con respecto a las reivindicaciones 16 y 17

Las reivindicaciones 16 y 17 han sido eliminadas y por lo tanto, las objeciones con respecto a dichas reivindicaciones han sido superadas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.3 Argumentos a favor de la falta de Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

'Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización,

comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida."

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

Con base en lo anterior, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

Tal como se mencionó anteriormente, la reivindicación 17 ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, por lo tanto, es claro que D1 no afecta la novedad del nuevo capítulo reivindicatorio. De esta forma, se ven superadas las objeciones con respecto a novedad para la presente invención toda vez que es claro que el documento D1 no anticipan como un todo las características técnicas esenciales del método objeto de protección tal como se encuentra reivindicado en el nuevo pliego reivindicatorio.

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, la invención de la presente solicitud de patente es novedosa sobre el documento del estado de la técnica D1 citado por el Examinador.

4.4 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

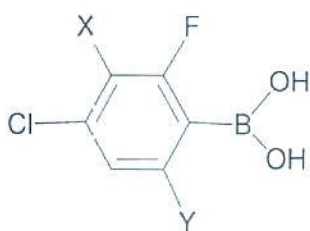
Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado

en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

En primer lugar, mi representada desea señalar que la reivindicación 1 tal como ha sido modificada de manera que corresponde a un método que comprende "hacer reaccionar una mezcla de agua, acetonitrilo, y un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido con una sal para formar una capa de acetonitrilo y una capa de agua; separar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en la capa de acetonitrilo; separar la capa de acetonitrilo que comprende ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido de la capa de agua; y usar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo, en donde el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido tiene la siguiente estructura



, 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 C₁-C₄."

Por otra parte, el documento D1 enseña la preparación de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico ("PBA") en los Ejemplos 2 y 3, usando un disolvente orgánico para extraer PBA de la fase acuosa en la fase orgánica. En el Ejemplo 2 de D2, el acetato de etilo se usó como el disolvente orgánico para extraer PBA de la fase acuosa a la fase orgánica. El documento **D1 enseña que la fase orgánica que contiene PBA se**

concentró y se secó en vacío para proporcionar un sólido blanco de PBA. En el Ejemplo 3 de D2, el acetonitrilo fue utilizado como el disolvente orgánico para extraer PBA de la fase acuosa en la fase orgánica.

La presente solicitud tal como fue originalmente presentada divulga un método conocido y practicado en el momento de la presente invención, en los Antecedentes de la Invención en la página 1, línea 25 a página 2, línea 10, de la siguiente manera:

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.

Por lo tanto, el documento D1 enseña solamente un método que es conocido en el momento de la presente invención, en donde el PBA sintetizado se concentra de un solvente orgánico, y luego se aísla como un sólido.

Por otra parte, en el método de la actual invención, "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" y con mayor rendimiento en comparación con los métodos típicos en el momento de presente invención (por ejemplo, el método de D1) (ver presente solicitud página 4, línea 23- página 5, línea 8).

Así las cosas, el documento D1 no enseña ni sugiere un método en donde PBA en un disolvente orgánico se utiliza directamente para la reacción posterior (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki o reacción de esterificación) sin concentración o el aislamiento de la PBA a partir del primer disolvente orgánico.

Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere un método que comprende "usar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo", tal como se recita en la reivindicación 1 modificada.

El examinador se basa en D2 para la enseñanza de la "salting out" y efectos de "salting out", y no para el elemento antes mencionado de la reivindicación 1 modificada. Así, D2 no remedia las deficiencias de la reivindicación 1.

Por lo tanto, basado en las enseñanzas de D1 y D2, no habría sido evidente para un experto en la técnica en el momento de la presente invención llegar a un método que comprende "usar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo" como el expuesto en la reivindicación 1 modificada.

Reivindicación 4 (nueva 3) tal como ha sido modificada recita un método 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; separar la capa de acetonitrilo que comprende el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido de una capa de agua; y **hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo...**"

Así mismo, la reivindicación 11 (nueva 9) tal como fue modificada recita un método que comprende "hacer reaccionar 2-cloro-6-fluoroanisol (2,6-CFA, por sus siglas en inglés) con *n*-butillitio para formar un derivado litiado de 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 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-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; separar la capa de acetonitrilo y la capa de agua; y **hacer reaccionar el ácido**

4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo..”

Así las cosas, sustancialmente por las mismas razones expuestas anteriormente con respecto a la reivindicación 1 modificada, las reivindicaciones 4 (nueva 3) y 11 (nueva 9) modificadas implican nivel inventivo frente a D1 y D2.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente solicitud tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

4.5 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1 no resulta una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la invención de la presente solicitud. De la misma manera, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 10605, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente

solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones

Señor Director,



LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

REIVINDICACIONES

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

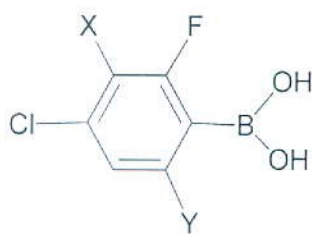
hacer reaccionar una mezcla de agua, acetonitrilo, y un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido con una sal para formar una capa de acetonitrilo y una capa de agua;

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

separar la capa de acetonitrilo que comprende ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido de la capa de agua; y

usar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo,

en donde el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido tiene la siguiente estructura



, 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 C₁-C₄.

2. El método de la reivindicación 1, en donde se hace reaccionar una mezcla de agua, acetonitrilo 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 sal.

3. Un método para aislar y usar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-

fenilborónico sustituido comprende:

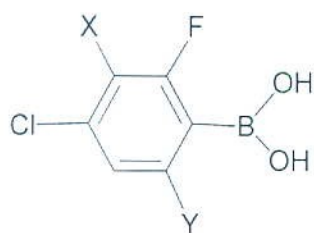
agregar una sal a una mezcla de acetonitrilo/agua que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido;

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

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

hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo,

en donde el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido tiene la siguiente estructura



, 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 C₁-C₄.

4. El método de la reivindicación 3, 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 y combinaciones de los mismos a la mezcla de acetonitrilo/agua.

5. El método de la reivindicación 3 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.

6. El método de la reivindicación 3 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.

7. El método de la reivindicación 3 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.

8. El método de la reivindicación 3 en donde agregar una 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.

9. Un método para sintetizar, aislar y usar 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 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 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;

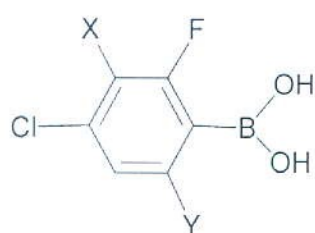
agregar acetonitrilo a la solución de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico para formar una mezcla de acetonitrilo, agua y ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico;

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;

separar la capa de acetonitrilo y la capa de agua; y

hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo,

en donde el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido tiene la siguiente estructura



, 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 C₁-C₄.

10. El método de la reivindicación 9, 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.

11. El método de la reivindicación 9, 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.

12. El método de la reivindicación 1, en donde el uso del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki comprende:

hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo con un reactivo de acoplamiento Suzuki, sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo, para proporcionar 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-aminopicolinato.

13. El método de la reivindicación 1, en donde el uso del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo para una reacción de acoplamiento Suzuki comprende:

hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido en el acetonitrilo con un reactivo de acoplamiento Suzuki, sin concentración o aislamiento del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-fenilborónico sustituido del acetonitrilo, para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-amino-4-pirimidincarboxílico.