

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

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

MÉTODOS DE FORMACIÓN DE ÉSTERES PINACÓLICOS DE ÁCIDO 4-CLORO-2-FLUORO-3-SUSTITUIDO-FENILBORÓNICO Y SUS MÉTODOS DE USO

2 Datos del Solicitante / Titular

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

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

Identificación:

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

Número: 155945-

3 Solicitantes

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

4 Datos del Inventor

Nombre:	Jossian OPPENHEIMER	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com								
Dirección:	1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - MICHIGAN - MIDLAND								
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica Número: -											
5	Inventor(es)										
Apellidos - Nombres 1. OPPENHEIMER Jossian		Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA									
6	Datos Inventor(es)										
<table><tr><th>País de Residencia</th><th>Departamento/Estado</th><th>Ciudad</th><th>Dirección</th></tr><tr><td>1. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA</td><td>MICHIGAN</td><td>MIDLAND</td><td>1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América</td></tr></table>				País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección	1. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América
País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección								
1. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América								
7	Datos del Representante Legal / Apoderado										
Nombre:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com								
Dirección:	cavelier@cavelier.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.								
Identificación:											

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

35456344-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

pct/us2012/070967

Fecha Solicitud:

20/12/2012

Número Publicacion:

wo 2013/101665 a1

Fecha Publicacion:

04/07/2013

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/582,173	30/12/2011

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

21

Pago Reivindicaciones:

Si

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional

- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

MÉTODOS DE FORMACIÓN DE ÉSTERES PINACÓLICOS DE ÁCIDO 4-CLORO-2-FLUORO-3-SUSTITUIDO-FENILBORÓNICO Y SUS MÉTODOS DE USO

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos de número de serie 61/582.173, presentada el 30 de diciembre de 2011, para "MÉTODOS DE FORMACIÓN DE ÉSTERES PINACÓLICOS DE ÁCIDO 4-CLORO-2-FLUORO-3-SUSTITUIDO-FENILBORÓNICO Y SUS MÉTODOS DE USO".

CAMPO TÉCNICO

Las formas de realización de la presente descripción se refieren a métodos para formar ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico y a métodos de uso de ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. Las formas de realización de la presente descripción también se refieren a métodos para formar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (PBE-pinacol) y a sus métodos de uso.

ANTECEDENTES

El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico (PBA) y el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinano (PBE) son intermediarios de utilidad en la preparación de compuestos de 6-(poli-aril sustituido)-4-aminopicolinato y compuestos de ácido 2-(poli-aril sustituido)-6-amino-4-pirimidincarboxílico, que son útiles como herbicidas. PBA se puede esterificar usando 1,3-propanodiol para formar PBE.

Para algunas operaciones, sería deseable poder cristalizar eficazmente un ácido 4-cloro-2-fluoro-sustituido-fenilborónico, como PBA o un éster de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, como PBE. Por ejemplo, un éster de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico sólido cristalino puede ser más conveniente para almacenar y transportar que una solución de éster de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico.

Desventajosamente, el PBE tiene un punto de fusión relativamente bajo que puede alterar o evitar su eficiente cristalización. El punto de fusión de PBE es de 39–41 °C. Aún hay una necesidad por un éster de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico que tenga un punto de fusión relativamente mayor y que se pueda formar eficazmente y usar eficientemente en procesos posteriores, como la producción de intermediarios herbicidas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Una forma de realización de la presente descripción incluye un método de formación de éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico que comprende poner en contacto un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno con un alquil-litio para formar un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado. El 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado se puede poner en contacto con un derivado de ácido borónico electrofílico para formar un 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato. El 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato se puede hacer reaccionar con una base acuosa para formar un (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato. El (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato se puede hacer reaccionar con un ácido para formar un ácido 4 cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico se puede hacer reaccionar con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol.

Otra forma de realización de la presente descripción incluye un método para formar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano que comprende poner en contacto 2-cloro-6-fluoroanisol con *n*-butil-litio para formar 6-cloro-2-fluoro-3-litioanisol. El 6-cloro-2-fluoro-3-litioanisol se puede poner en contacto con trimetilborato para formar 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetilo. El 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetilo se puede hacer reaccionar con hidróxido de potasio acuoso para formar (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio. El (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio se puede hacer reaccionar luego con ácido clorhídrico acuoso para formar ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico se puede hacer reaccionar con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol.

Otra forma de realización más de la presente descripción incluye un método de uso de un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico que comprende hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con 4-

acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir un 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato.

Otra forma de realización más de la presente descripción incluye un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico producido al introducir 2,3-dimetil-2,3-butanodiol en una solución que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, en donde el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico se obtiene con un rendimiento de más de aproximadamente el 90%.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Se revelan métodos para formar ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, como PBE-pinacol, así como métodos de uso de ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. Un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno se puede hacer reaccionar con un alquil-litio y un derivado de ácido borónico electrofílico para formar un 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato. El 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato se puede convertir en un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico por tratamiento con una base acuosa seguido de acidificación. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico se puede condensar con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (pinacol) para formar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. El éster pinacólico del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico se puede usar en otras reacciones, tales como una reacción de acoplamiento de Suzuki, para producir compuestos químicos adicionales, tales como 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinatos.

Un esquema de reacción para la preparación de un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a partir de un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno se muestra a continuación:



1) compuesto de alquil-litio

solvente orgánico inerte

menos de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$

2) derivado de ácido borónico electrofílico

3) base (acuosa)

4) ácido (acuoso), solvente miscible con agua

5) pinacol, solvente miscible con agua

donde X es F, OR_1 o NR_2R_3 , Y es H o F, cada uno de R_1 , R_2 y R_3 es, de modo independiente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo. El esquema de reacción se describe en detalle a continuación.

Un alquil-litio se puede añadir o introducir al 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno para facilitar una reacción de litiación entre el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno y el alquil-litio y formar una mezcla de reacción que incluye un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido benceno litiado. En al menos algunas formas de realización, el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno es 2-cloro-6-fluoroanisol (2,6-CFA). Los 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-bencenos se pueden producir por medio de técnicas convencionales, que no se describen en la presente con detalle. El alquil-litio puede ser cualquier compuesto que incluye un litio y un grupo funcional alquilo (es decir, de cadena lineal, cadena ramificada o configuración cíclica), tales como metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, ciclopropilo, butilo, 1,1-dimetiletilo, ciclobutilo, 1-metilpropilo o hexilo. Por medio de un ejemplo no limitativo, el alquil-litio puede incluir metil-litio, *n*-butil-litio (*n*-BuLi), *s*-butil-litio, *t*-butil-litio o propil-litio. En una o varias formas de realización, el alquil-litio es *n*-BuLi.

Los alquil-litios son asequibles en comercios a partir de numerosas fuentes, incluyendo, pero sin limitación, Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO). En formas de realización en las que el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno es 2,6-CFA y el alquil-litio es *n*-BuLi, el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado puede ser 6-cloro-2-fluoro-3-litioanisol (Li-2,6-CFA).

La reacción de litiación se puede llevar a cabo en un solvente orgánico inerte en donde el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno es al menos parcialmente soluble. En una o varias formas de realización, el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno se disuelve al menos sustancialmente en el solvente orgánico inerte. El solvente orgánico inerte puede incluir, pero sin limitación, un hidrocarburo C₅-C₈ (es decir, de cadena lineal, cadena ramificada o configuración cíclica), tales como un pentano, un hexano, un ciclohexano, un iso-octano, un éter (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, glicoléteres incluyendo 1,2-dimetoxietano) o combinaciones de ellos. En al menos algunas formas de realización, el solvente orgánico inerte es 1,2-dimetoxietano (DME).

Al menos un equivalente molar de alquil-litio se puede usar respecto del 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno. El alquil-litio se puede añadir en un ligero exceso respecto del compuesto de 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno, como de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% de exceso molar respecto del 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno o de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 5% de exceso molar respecto del 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno. La reacción de litiación se puede llevar a cabo en condiciones anhidras, a presión atmosférica o más y a una temperatura menor o igual a aproximadamente -30 °C, con preferencia, menor a -50 °C, como menor a aproximadamente -65 °C. La mezcla de reacción se puede agitar (por ejemplo, por agitación, agitación ultrasónica, agitación de un recipiente de contención) durante un tiempo suficiente para facilitar la desprotonación del 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno en la posición (C4) entre un átomo de carbono (C3) al que está unido el sustituyente de flúor y otro átomo de carbono (C5) al que el grupo Y está unido. La reacción de litiación se puede llevar a cabo bajo una atmósfera inerte, como bajo una atmósfera de nitrógeno (N₂).

Un derivado de ácido borónico electrofílico se puede añadir o introducir a la mezcla de reacción para hacer reaccionar o contactar el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado y formar una solución de fenilboronato que incluye un 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato. El derivado de ácido borónico electrofílico puede ser un trialquilborato, como trimetilborato (B(OMe)₃), trietilborato (B(OEt)₃) o triisopropilborato (B(Oi-Pr)₃). En al menos

algunas formas de realización, el derivado de ácido borónico electrofílico es $B(OMe)_3$. En formas de realización en las que el derivado de ácido borónico electrofílico es $B(OMe)_3$ y el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado es Li-2,6-CFA, el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato puede ser 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetilo (PBA-diMe). El derivado de ácido borónico electrofílico se puede añadir lentamente mientras se mantiene una temperatura de la mezcla de reacción a menos o igual a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, con preferencia, a menos de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, como a menos de aproximadamente $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se puede agitar durante un tiempo suficiente para que reaccione el derivado de ácido borónico electrofílico con 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado. Al final de la reacción, la solución salinizada de fenilboronato puede tener una temperatura dentro de un rango de aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, temperatura ambiente).

Se puede añadir o introducir una base acuosa a la solución de fenilboronato para reaccionar o hidrolizar el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato y formar una primera solución multifase que incluye un (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato. La base acuosa puede incluir una base de suficiente potencia como para hidrolizar el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato. Por medio de un ejemplo no limitativo, la base acuosa puede incluir hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de sodio (NaOH) o sus combinaciones. En al menos algunas formas de realización, la base acuosa es KOH acuoso. En formas de realización en las que el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato es PBA-diMe y la base acuosa es KOH, el (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato puede ser (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio (PBA-K). La adición o introducción de la base acuosa a la solución de fenilboronato puede dar una primera solución multifase que tiene una mayor temperatura que la solución de fenilboronato. Opcionalmente, se puede proporcionar un medio de enfriamiento (por ejemplo, un baño de agua para el recipiente de reacción) para controlar una temperatura de la primera solución multifase, de modo que la temperatura queda dentro de un rango de aproximadamente $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. La primera solución multifase se puede agitar durante un tiempo suficiente como para que la base acuosa hidrolice el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato. La primera solución multifase se puede separar luego en una primera fase orgánica y una primera fase acuosa (por ejemplo, al transferir la primera solución multifase en un recipiente de separación, como un embudo de separación). La primera fase orgánica se puede descartar, mientras que la primera fase acuosa que incluye el (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato se puede tratar luego tal como se describe más abajo en detalle.

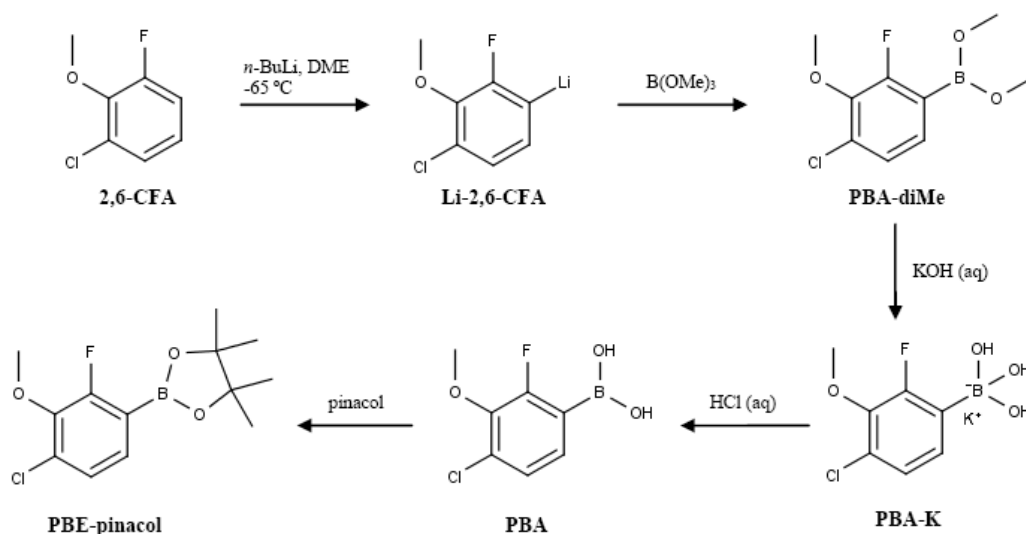
Al menos un ácido se puede añadir o introducir en la primera fase acuosa para reaccionar o protonar el (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato y formar una solución de ácido fenilborónico que incluye un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. Por medio de un ejemplo no limitativo, el al menos un ácido puede incluir ácido clorhídrico (HCl). Otros ácidos incluyen ácido bromhídrico (HBr), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido metansulfónico y ácido *para*-toluensulfónico. El al menos un ácido se puede usar puro o se puede diluir con un solvente. En al menos algunas formas de realización, el ácido es HCl acuoso 6 M. Se puede usar una cantidad equimolar o una cantidad en exceso de al menos un ácido respecto al (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato. En formas de realización en las que el (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato es PBA-K, el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico formado puede ser ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico (PBA). Opcionalmente, un medio de enfriamiento se puede proporcionar para controlar la temperatura de la solución de ácido fenilborónico de modo tal que la temperatura quede dentro de un rango de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C. La solución de ácido fenilborónico se puede agitar durante un tiempo suficiente para permitir una conversión sustancial del (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato en el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico.

Un solvente miscible con agua se puede añadir o introducir a la solución de ácido fenilborónico para formar una segunda solución multifase. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico puede ser sustancialmente soluble en el solvente orgánico miscible con agua respecto de su solubilidad en la solución de ácido fenilborónico de modo que la segunda solución multifase pueda tener una segunda fase orgánica que incluye el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico y el solvente miscible con agua. La segunda fase orgánica también puede incluir el solvente orgánico inerte y agua. El solvente orgánico miscible con agua puede ser compatible con posteriores reacciones que implican el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico de modo tal que no se necesite llevar a cabo un intercambio de solvente. Por medio de un ejemplo no limitativo, el solvente miscible con agua puede ser 4-metil-2-pentanona (es decir, metilisobutilcetona) (MIBK), acetonitrilo (MeCN), acetato de etilo (EtOAc) o combinaciones de ellos. En una forma de realización particular, también se puede usar tolueno. En al menos algunas formas de realización, el solvente miscible con agua es MIBK. Opcionalmente, se puede añadir o introducir una sal, tales como cloruro de potasio (KCl), cloruro de sodio (NaCl), cloruro de calcio (CaCl₂), bromuro de sodio (NaBr), bromuro de potasio (KBr), sulfato de sodio (Na₂SO₄), cloruro de amonio (NH₄Cl) o combinaciones de ellos a al

menos una de la fase acuosa de la primera solución multifase, la solución de ácido fenilborónico y la segunda solución multifase para minimizar la cantidad de agua en la segunda fase orgánica. La segunda fase orgánica se puede separar luego de una segunda fase acuosa de la segunda solución multifase (por ejemplo, por medio de un embudo de separación). Opcionalmente, la segunda fase orgánica se puede desolvatar a presión reducida o por cristalización para aislar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico como un sólido.

El pinacol se puede añadir o introducir en la segunda fase orgánica o a una solución que incluye el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico (por ejemplo, un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico aislado como un sólido y luego disolver en un solvente tales como MIBK, MeCN, EtOAc o combinaciones de ellos) para facilitar una reacción de condensación entre el pinacol y el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico y formar una solución de éster pinacólico que incluye un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. El pinacol se puede usar puro o en un solvente miscible con agua, tales como MIBK, MeCN, EtOAc o combinaciones de ellos. En al menos algunas formas de realización, el pinacol se solvata con MIBK. En formas de realización en las que el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico es PBA, la reacción de condensación puede formar PBE-pinacol. El éster pinacólico del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico puede quedar en solución y se puede usar directamente en posteriores reacciones sin concentración o secado adicionales. Opcionalmente, la solución de éster pinacólico se puede desolvatar a presión reducida o por cristalización para aislar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico en forma de un sólido cristalino.

El esquema de reacción detallado a continuación ilustra una conversión representativa de 2,6-CFA en PBE-pinacol:



2,6-CFA se puede hacer reaccionar con *n*-BuLi en DME anhidro a una temperatura menor o igual a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, con preferencia, menor a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, como menor a aproximadamente $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ para formar la mezcla de reacción incluyendo Li-2,6-CFA. B(OMe)_3 se puede añadir o introducir en la mezcla de reacción, donde puede entrar en contacto con Li-2,6-CFA y formar la solución de fenilboronato que incluye PBA-diMe. KOH en agua se puede añadir o introducir en la solución de fenilboronato a temperatura ambiente para reaccionar con el PBA-diMe y formar la primera solución multifase que incluye PBA-K. Después de agitar, la primera fase acuosa y la primera fase orgánica de la primera solución multifase se pueden separar. La primera fase acuosa que incluye PBA-K se puede acidificar con HCl acuoso 6 M y agitar para formar la solución de ácido fenilborónico que incluye PBA. MIBK se puede añadir o introducir en la solución de ácido fenilborónico para formar la segunda solución multifase que tiene la segunda fase orgánica que incluye PBA, DME y MIBK. La segunda fase orgánica se puede separar y hacer reaccionar con pinacol en MIBK para formar la solución de éster pinacólico que incluye PBE-pinacol. Un rendimiento de PBE-pinacol puede ser mayor o igual a aproximadamente el 90%, como mayor o igual a aproximadamente el 95%.

La solución de éster pinacólico o un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico cristalino sólido se puede utilizar en reacciones químicas adicionales, como una reacción de acoplamiento de Suzuki. Por medio de un ejemplo no limitativo, la solución de éster pinacólico (o el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico cristalino sólido) se puede someter a una reacción de acoplamiento cruzado con

4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo (es decir, éster metílico de aminopiraldina acetilado) (AcAP-Me) para producir o formar un 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato, como 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinato de metilo (Ac729-Me). El PBE-pinacol se puede usar para producir ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-amino-4-pirimidincarboxílico. El par de acoplamiento de PBE-pinacol puede ser 6-acetamido-2-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo o su versión no protegida el ácido 6-amino-2-cloropirimidin-4-carboxílico. La reacción de acoplamiento cruzado se puede producir en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base. En al menos algunas formas de realización, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), la base es carbonato de potasio acuoso (K_2CO_3) y el ligando es trifenilfosfina (PPh_3). El AcAP-Me se puede usar puro o se puede proporcionar en un solvente tales como MIBK, MeCN, EtOAc, agua o combinaciones de ellos.

El catalizador de paladio, el ligando y la base se pueden añadir a una mezcla desoxigenada que incluye el AcAP-Me y la solución de éster pinacólico (o el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico cristalino sólido) para formar una mezcla de reacción de acoplamiento. La mezcla de reacción de acoplamiento se puede agitar a una temperatura dentro de un rango de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C durante un tiempo suficiente como para completar una reacción de acoplamiento cruzado y forma una tercera solución multifase que tiene una tercera fase orgánica que incluye el 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato. El catalizador de paladio se puede eliminar (por ejemplo, al exponer la tercera solución multifase a celite) y la tercera fase orgánica se puede separar o extraer. En formas de realización en las que la mezcla de reacción de acoplamiento incluye PBE-pinacol y AcAP-Me, un rendimiento de Ac729-Me puede ser superior a más de aproximadamente el 85%, como más de aproximadamente el 87% o más de aproximadamente el 90%.

Los ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico se pueden formar, en general, en altos rendimientos (por ejemplo, más o igual al 90% de rendimiento de PBE-pinacol) y se pueden usar como intermediarios para obtener, en general, altos rendimientos de productos deseados (por ejemplo, de más o igual al 85% de rendimiento de Ac729-Me). Los ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico también pueden tener puntos de fusión relativamente mayores (por ejemplo, de aproximadamente 61 °C a aproximadamente 62 °C para el PBE-pinacol), lo que permite el aislamiento eficiente de ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-

fenilborónico como sólidos cristalinos. El hecho de poder aislar ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico como sólidos cristalinos permite el uso de ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico en operaciones en las que al menos uno de almacenamiento, transporte y uso de una solución de éster de ácido a 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico sería inconveniente o desfavorable.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar las formas de realización de la presente descripción con mayor detalle. Estos ejemplos no se construyen para ser exhaustivos o exclusivos en el alcance de esta invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis y aislamiento de PBA

2,6-CFA (10,0 g, 62,28 mmol) se pesó en un recipiente por separado y se transfirió a un recipiente redondo de 500 ml de tres bocas equipado con una termocupla, sonda de temperatura, barra de agitación y una entrada de N₂. El recipiente se enjuagó con DME anhidro. DME adicional se añadió al recipiente de reacción para dar un volumen total de DME de 106 ml. La reacción se enfrió hasta -78 °C con un baño de hielo seco/acetona. Una vez que la reacción alcanzó los -77 °C, se añadió lentamente *n*-BuLi (29 ml, 71,62 mmol, 2,5 M en hexanos), gota a gota, usando una bomba de jeringa durante un período de 45 minutos. La máxima temperatura alcanzada durante la adición fue -70,1 °C. Después de la completa adición de *n*-BuLi, la reacción se dejó agitar durante 1 hora a -74,1 °C. Después de 1 hora, se añadió B(OMe)₃ (10,5 ml, 93,42 mmol) gota a gota usando una bomba de jeringa durante un período de 22 minutos. La máxima temperatura alcanzada durante la adición de B(OMe)₃ fue de -67,0 °C. Después de la adición completa de B(OMe)₃, el baño de hielo seco/acetona se retiró y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente (aproximadamente 23,1 °C). Una vez que la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, la reacción se dejó bajo agitación durante una hora más a esa temperatura. Este procedimiento se repitió varias veces para generar una gran cantidad de PBA-diMe en DME. 244,0 g de PBA-diMe en DME (10,3% de base de PBA), 27,82 g de 45% de KOH y 108,70 g de agua desionizada se añadieron a un recipiente de 1 litro que contenía un agitador magnético. El recipiente de 1 litro se enfrió con un baño de agua fría para mantener una temperatura de 25 °C a 30 °C durante las adiciones. La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h y se filtró al vacío para eliminar las sales de litio.

Las fases acuosa y orgánica de la mezcla luego se separaron. Se añadió HCl concentrado (40,48 g) a la fase acuosa. La fase acuosa se enfrió con un baño de agua fría durante la adición del HCl para mantener una temperatura de 25 °C a 30 °C. La fase acuosa se agitó durante aproximadamente 15 minutos para obtener una disolución completa. MIBK (35,91 g) se añadió a la fase acuosa y la fase acuosa se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Una fase orgánica separada de una fase acuosa para dar 127,6 g de la fase orgánica. El análisis de la fase orgánica dio el 17,57% en peso (89,1% rendimiento) de PBA. La fase orgánica se concentró hasta sequedad y luego se colocó en un horno de vacío a 50 °C para dar un sólido blanco.

Ejemplo 2: Formación de PBE–pinacol a partir de PBA

PBA sólido (3,0 g, 14,68 mmol) se añadió a un recipiente de base redonda de 100 mL equipado con un agitador magnético y una entrada de N₂. El PBA sólido se disolvió en EtOAc (35 mL) y se añadió pinacol (1,7 g, 14,7 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 23,1 °C). Después de 2 horas, la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un aceite que, cuando se colocó a alto vacío, dio un sólido cristalino de PBE–pinacol con un rendimiento >99%. Una porción del sólido cristalino se purificó usando cromatografía en columna con una relación 8:1 de Hexano/EtOAc (v/v) para dar un PBE–pinacol sólido que tenía un punto de fusión de 61 °C a 62 °C.

Ejemplo 3: Uso de PBE–pinacol para producir un intermediario herbicida

PBE–pinacol (2,61 g, 9,12 mmol), éster metílico de aminopirialida acetilado (2,0 g, 7,6 mmol), trifenilfosfina (20 mg, 0,076 mmol) y acetato de paladio (II) (9 mg, 0,038 mmol) se añadieron, bajo una atmósfera de N₂, a un recipiente de base redonda de 50 mL de 3 bocas equipado con un condensador, termocupla, sonda de temperatura, barra de agitación magnética y entrada de N₂. Los solventes, MIBK (10 mL) y MeCN (3,0 mL), se rociaron por separad con N₂ durante 30 minutos con agitación, luego se añadieron al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de añadir una solución acuosa de K₂CO₃ (22,8%, 11,4 mL, 22,8 mmol, previamente rociada durante 30 minutos con N₂). La

mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 horas. Después de 2 horas, la reacción se muestreó por medio de GC para determinar si la reacción estaba completa. Una vez completa la reacción, la mezcla se transfirió a un embudo de separación caliente y las fases se separaron. La fase orgánica se muestreó por medio de GC con un estándar interno (valerofenona) para dar 87% (2,53 g) de Ac729–Me.

Si bien la invención puede ser susceptible de varias modificaciones y formas alternativas, las formas de realización específicas se describieron en la presente a modo de ejemplo con detalle. Sin embargo, se ha de entender que la invención no pretende estar limitada a las formas particulares reveladas. Más bien, la invención pretende cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que entran dentro del alcance de la invención tal como se define por medio de las siguientes reivindicaciones anexas y sus equivalentes legales.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, que comprende:

poner en contacto un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno con un alquil-litio para formar un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado;

poner en contacto el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado con un derivado de ácido borónico electrofílico para formar un 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato;

hacer reaccionar el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato con una base acuosa para formar un (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato;

hacer reaccionar el (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato con un ácido para formar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico; y

hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol comprende obtener un rendimiento de éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico mayor o igual a aproximadamente el 90%.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la puesta en contacto del 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno con el alquil-litio comprende introducir un alquil-litio en una solución que comprende el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno y un solvente anhidro para formar una mezcla de reacción que comprende el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la puesta en contacto del 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado con el derivado de ácido borónico electrofílico comprende añadir el derivado de ácido borónico electrofílico a la mezcla de reacción para formar una solución de fenilboronato que comprende el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la reacción del 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato con la base acuosa comprende añadir la base acuosa a la solución de fenilboronato para formar una primera solución multifase que comprende una primera fase acuosa y una primera fase orgánica, donde la primera fase acuosa comprende el (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la reacción del (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato con un ácido comprende:

separar la primera fase acuosa y la primera fase orgánica; y

añadir el ácido a la primera fase acuosa para formar una solución de ácido fenilborónico que comprende el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 2,3-dimetil-2,3-butanodiol comprende:

añadir un solvente miscible con agua a la solución de ácido fenilborónico para formar una segunda solución multifase que comprende una segunda fase acuosa y una segunda fase orgánica, donde la segunda fase orgánica comprende el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico;

separar la segunda fase acuosa y la segunda fase orgánica; y

introducir el 2,3-dimetil-2,3-butanodiol en la segunda fase orgánica para formar una solución de éster pinacólico que comprende el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la adición de un solvente miscible con solución acuosa a la solución de ácido fenilborónico comprende la adición de al menos uno de 4-metil-2-pentanona, acetonitrilo y acetato de etilo a la solución de ácido fenilborónico.

9. Un método de formación de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, que comprende:

poner en contacto 2-cloro-6-fluoroanisol con *n*-butil-litio para formar 6-cloro-2-fluoro-3-litioanisol;

poner en contacto el 6-cloro-2-fluoro-3-litioanisol con trimetilborato para formar 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetilo;

hacer reaccionar el 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetilo con hidróxido de potasio acuoso para formar (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio;

hacer reaccionar el (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio con ácido clorhídrico acuoso para formar ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico; y

hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico con el 2,3-dimetil-2,3-butanodiol comprende obtener un rendimiento de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane de más o igual a aproximadamente el 90%.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la puesta en contacto de 2-cloro-6-fluoroanisol con *n*-butil-litio comprende introducir *n*-butil-litio en una solución que comprende el 2-cloro-6-fluoroanisol y al menos uno de 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano para formar una mezcla de reacción que comprende el 6-cloro-2-fluoro-3-litioanisol.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la puesta en contacto de 6-cloro-2-fluoro-3-litioanisol con el trimetilborato comprende la adición del trimetilborato a la mezcla de reacción para formar una solución de fenilboronato que comprende el 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetilo.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la reacción de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetil con el hidróxido de potasio acuoso comprende la adición del hidróxido de potasio acuoso a la solución de fenilboronato para formar una primera solución multifase que comprende una primera fase acuosa y una primera fase orgánica, donde la primera fase acuosa comprende el (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la reacción del (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio con el ácido clorhídrico acuoso comprende:

separar la primera fase acuosa y la primera fase orgánica; y

añadir el ácido clorhídrico acuoso a la primera fase acuosa para formar una solución de ácido fenilborónico que comprende el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico con el 2,3-dimetil-2,3-butanodiol comprende:

añadir al menos uno de 4-metil-2-pentanona, acetonitrilo y acetato de etilo a la solución de ácido fenilborónico para formar una segunda solución multifase que comprende una segunda fase acuosa y una segunda fase orgánica, donde la segunda fase orgánica comprende el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico;

separar la segunda fase acuosa y la segunda fase orgánica; y

introducir el 2,3-dimetil-2,3-butanodiol en la segunda fase orgánica para formar una solución de éster pinacólico que comprende el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

16. Un método de uso de un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico que comprende hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir un 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la reacción del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo comprende hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo en presencia de un catalizador de paladio, un ligando, una base y un solvente, donde el solvente comprende al menos uno de 4-metil-2-pentanona, acetonitrilo, acetato de etilo y agua.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la reacción del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir el 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato comprende hacer reaccionar el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-metoxifenil)picolinato de metilo.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la reacción de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-metoxifenil)picolinato de metilo comprende obtener un rendimiento de 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-metoxifenil)picolinato de metilo de más de aproximadamente el 85%.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la reacción del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir el 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato comprende:

añadir un catalizador de paladio, un ligando y una base a una mezcla desoxigenada que comprende el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato y al menos un solvente para formar una mezcla de reacción de acoplamiento;

agitar la mezcla de reacción de acoplamiento a una temperatura dentro de un rango de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C para formar una solución multifase que comprende una fase acuosa y una fase orgánica, donde la fase orgánica comprende el 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato; y

separar la fase orgánica de la fase acuosa.

21. Un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico producido al introducir 2,3-dimetil-2,3-butanodiol en una solución que comprende un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, en donde el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico se obtiene con un rendimiento de más de aproximadamente el 90%.

Buenos Aires, diciembre de 2012, p.p. de DOW AGROSCIENCES LLC.

Claudia Serritelli

ASSIGNMENT BY INVENTOR

THIS ASSIGNMENT, made effective this 30th day of December, 2011, by Jossian Oppenheimer (hereinafter referred to as Assignor), residing at 1501 Carolina Street, Midland, Michigan 48642;

WHEREAS, Assignor has invented certain new and useful improvements in METHODS OF FORMING 4-CHLORO-2-FLUORO-3-SUBSTITUTED-PHENYLBORONIC ACID PINACOL ESTERS AND METHODS OF USING THE SAME, set forth in a Provisional application for Letters Patent of the United States, already filed on December 30, 2011 as U.S. Application No. 61/582,173; and

WHEREAS, Dow AgroSciences LLC, a Limited Liability Company organized under and pursuant to the laws of Delaware having its principal place of business at 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268 (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said inventions and said Application for Letters Patent of the United States, and in and to any Letters Patent of the United States to be obtained therefore and thereon.

NOW, for good and valuable consideration and/or the remuneration received for my/our work and/or other goods and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignor has sold, assigned, transferred and set over, and by these presents does sell, assign, transfer and set over, unto Assignee, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in and to the above-mentioned inventions and application for Letters Patent, and in and to any and all direct and indirect divisions, continuations and continuations-in-part of said application, and any and all Letters Patent in the United States and all foreign countries which may be granted therefor and thereon, and reissues, reexaminations and extensions of said Letters Patent, and all rights under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and enjoyed by Assignee, for its own use and benefit and the use and benefit of its successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which Letters Patent may be granted and/or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignor, had this sale and assignment not been made.

AND for the same consideration, Assignor hereby represents and warrants to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, except for any rights, titles and/or interests that have arisen to Assignee under law or that have already been transferred to Assignee, Assignor is the sole and lawful owner of the entire right, title and interest in and to the said inventions and application for Letters Patent above-mentioned, and that the same are unencumbered and that Assignor has good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner herein set forth.

AND for the same consideration, Assignor hereby covenants and agrees to and with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that Assignor will sign all papers and documents, take all lawful oaths and do all acts necessary or required to be done for the procurement, maintenance, enforcement and defense of any Letters Patent and applications for Letters Patent for said inventions, without charge to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, whenever counsel of Assignee, or counsel of its successors, legal representatives and assigns, shall advise: that any proceeding in connection with said inventions, or said Provisional application for Letters Patent, or any proceeding in connection with any Letters Patent or applications for Letters Patent for said inventions in any country, including but not limited to interference proceedings, is lawful and desirable; or, that any division, continuation or continuation-in-part of any application for Letters Patent, or any reissue, reexamination or extension of any Letters Patent, to be obtained thereon, is lawful and desirable.

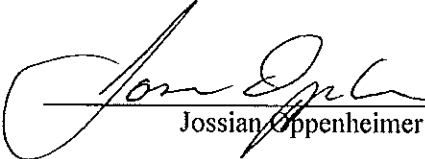
AND Assignor hereby requests the Commissioner of Patent and Trademarks to issue said Letters Patent of the United States to Assignee, as Assignee of said inventions and the Letters Patent to be issued thereon, for the sole use and benefit of Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

AND Assignor hereby grants the following individuals the power to insert on this Assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark Office for recordation of this document:

DOW AGROSCIENCES LLC

All practitioners at Customer Number 80834

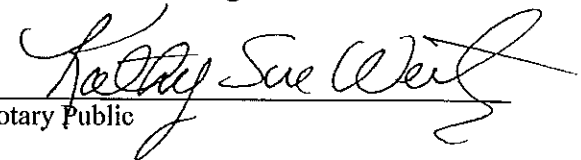
AND Assignor acknowledges an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.

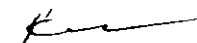

Jossian Oppenheimer

Date: 3/14/2012

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

On this 14 day of March, 2012, before me
personally came Jossian Oppenheimer, to me known to be the individual
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged execution
of the same.


Notary Public


Kathy Sue Wertz
NOTARY PUBLIC, MIDLAND COUNTY, MICHIGAN
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 07, 2012

CESIÓN DE INVENTOR

LA PRESENTE CESIÓN, efectiva a partir de este día 30 de diciembre de 2011, por parte de Jossian Oppenheimer (conocido en adelante como el Cedente), domiciliado en 1501 Carolina Street, Midland, Michigan 48642;

CONSIDERANDO QUE el Cedente ha inventado una serie de mejorías nuevas y útiles para MÉTODOS PARA FORMAR 4-CLORO-2-FLUORO-ÉSTERES DE PINACOL 3-ÁCIDO FENILBORÓNICO SUSTITUIDO Y MÉTODOS PARA USAR LOS MISMOS, establecidas en una solicitud provisional de Cartas de Patente de los Estados Unidos, ya presentada el 30 de diciembre de 2011 como Solicitud de EE.UU. No. 61/582,173; y

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

EN VIRTUD DE LO ANTERIOR, por contraprestación válida y onerosa y/o remuneración recibida por mi/nuestro trabajo y/o por otras contraprestaciones válidas y suficientes, cuyo recibo se reconoce por la presente, el Cedente ha vendido, cedido, transferido y pasado, y por la presente vende, cede, transfiere y pasa al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses relacionados a las invenciones anteriormente mencionadas y las solicitudes de Cartas Patente, y en relación a

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

Y por la misma consideración, por medio de la presente el Cedente declara y garantiza al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios que, en el momento de ejecución y entrega del presente documento, a excepción de los derechos, títulos y/o intereses surgidos para el Cesionario conforme a la ley o que ya han sido transferidos al Cesionario, el Cedente es el único y legítimo propietario de la totalidad de los derechos, títulos e intereses relacionados a dichas invenciones y solicitud de Cartas Patente mencionados anteriormente, y que las mismas se encuentran libres de gravámenes y que el Cedente está en todo su derecho y está autorizado a vender y traspasar a las mismas de la manera establecida en este instrumento.

Y por la misma consideración, por medio de la presente el Cedente acepta y se compromete con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a firmar todos los papeles y documentos, a prestar todos los juramentos correspondientes y hacer todo lo necesario o exigido para obtener, mantener, hacer cumplir y defender a todas las Cartas Patente y las solicitudes de Cartas Patente para dichas invenciones, sin ningún cargo al Cesionario, sus

sucesores, representantes legales y cesionarios, toda vez que el apoderado del Cesionario, o el apoderado de sus sucesores, representantes legales y cesionarios indique: que algún procedimiento relacionado a dichas invenciones, o dicha solicitud Provisional de Cartas Patente, o cualquier procedimiento relacionado a cualquier Carta Patente o solicitudes de Cartas Patente para dichas invenciones en cualquier país, incluyendo mas no limitado a procedimientos de interferencia, es legítimo y deseable; o que cualquier división, continuación o continuación parcial de cualquier solicitud de Cartas Patente, o una reemisión, reexaminación o extensión de cualquier Carta Patente que se obtenga como resultado de las mismas es legítima y deseable.

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

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

DOW AGROSCIENCES LLC

Todos los profesionales con el Número de Cliente 80834

Y el Cedente reconoce una obligación de cesión de esta invención al Cesionario en el momento en que se realizó la invención.

US 61/582,173
70873-US-PSP

[Firma ilegible]

Jossian Oppenheimer

Fecha: 14/3/2012

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

Este día 14 de marzo de 2012 compareció personalmente ante mí Jossian Oppenheimer, a quien conozco como la persona descrita en y firmante del anterior instrumento, y quien reconoció haber firmado el mismo.

(Firma ilegible)

Notario público

Sello en tinta

Kathy Sue Wertz

NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MIDLAND, MICHIGAN
MI NOMBRAMIENTO VENCE EL 07 DE ABRIL DE 2012

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION, RATIFICATION AND
POWER OF ATTORNEY

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

of / domiciliado (s) en 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, United
States of America,

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

y por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the

filed without a Power of Attorney by

before

in

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

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

A la vuelta →

Over →

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

February 6, 1998

In/en Indianapolis, Indiana 46268

United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary
& General Patent Counsel





Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040
CHICAGO, ILLINOIS 60611

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

No. 254

Chicago, FEB 20 1998

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

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

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


CARLOS ALFONSO NEGRETE MOSQUERA
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 MAR 11 11:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COPIA FIRMADA PARA EL
COMPLETAMIENTO DE LA
FOLIO DE FUNCIONES INDICADAS

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

UNITED STATES OF AMERICA
CERTIFICATE OF OFFICE
STATE OF INDIANA

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

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



Sue Anne Gilroy
Secretary of State
by: CHICAGO Deputy

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

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

Notario Público Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

CERTIFICADO DE CONSTITUCION, FECHADO 1 JULIO 1997
 CERTIFICADO DE MODIFICACION, FECHADO 1 OCT. 1997
 RESOLUCION JUNTA DIRECTIVA, FECHADO 23 OCT. 1997
 CONSENTIMIENTO ESCRITO DE LA JUNTA, 1 JULIO 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Dow AgroSciences LLC

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente

de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

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

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

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

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

INDIANAPOLIS

Ciudad

INDIANA

Estado

Hoy

6

FEB.

de 19 98

Notario Público Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

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

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

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

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC

Limited Liability
 is a ~~Corporation~~ Company legally constituted and in existence

in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

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

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

2.4. That Mr.(Messrs.) Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary and General Patent Counsel

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Indianapolis

State Indiana

This 6th

day of Feb. 19 98

Lydia S. Owens

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

* Documents must be identified with date and origin.

**CERTIFICACION NOTARIAL
Y AUTENTICACION CONSULAR**

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

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

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

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

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

**NOTARIAL CERTIFICATION AND
CONSULAR AUTENTICATION**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Firmado), Lydia S. Owens, Notario Público
(Sello notarial en tinta), LYDIA S. OWENS Notario Público,
Estado de Indiana, Condado de Hendricks Mi comisión expira el
03/05/00
(Sello notarial seco), LYDIA S. OWENS NOTARIO PUBLICO INDIANA
(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en
Chicago.)

ESTADO UNIDOS DE AMERICA

CERTIFICADO DEL CARGO

ESTADO DE INDIANA

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

(Firma facsimilar), Sue Ann Gilroy

Secretario de Estado

(Firmado),

Por: Mary Reeve

Suplente

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

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

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

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

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

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

Bogotá, 17 de marzo de 1998

COLO 6641-801-001-3

BRM.137

Bernarda R. de Martínez

Traductora e Interprete Oficial

Resolución 683 Minjusticia 1994

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

[Signature]

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAR 1998

[Notary Seal]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AMU 156

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

022686

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

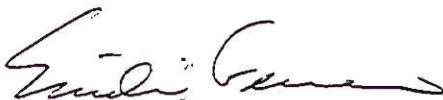
E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998

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

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



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

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

Emilio Ferrer
Luz Clemencia Gómez de Ríos



RESUMEN

Los métodos incluyen la formación de ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. El método comprende poner en contacto un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno con un alquil-litio para formar un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado. El 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado se pone en contacto con un derivado de ácido borónico electrofílico para formar un 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato. El 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato se hace reaccionar con una base acuosa para formar un (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato. El (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato se hace reaccionar con un ácido para formar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. El ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico se hace reaccionar con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol para formar ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. Los métodos de uso de ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico para producir 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinatos también se describen.