

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158850- -00005-0000

Fecha: 2016-02-25 16:38:55 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQULE Folios 15

Trámite: 011 Evento: 378 Actuación: 523

Referencia: Expediente 14158850

Asunto: Solicitud de patente para: "MÉTODOS DE FORMACIÓN DE ÉSTERES
PINACÓLICOS DE ÁCIDO 4-CLORO-2-FLUORO-3-SUSTITUIDO-
FENILBORÓNICO Y SUS MÉTODOS DE USO".

Solicitante: DOW AGROSCIENCES LLC

Fecha de solicitud: 22 de julio de 2014

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, identificada como aparece al pié de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 12256, notificado por fijación en lista el 20 de octubre de 2015, para lo cual pedí plazo adicional el 18 de enero de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. En la reivindicación 1 se han realizado las siguientes modificaciones:

I. Se ha especificado que el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico se hace reaccionar con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol para proporcionar un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico.

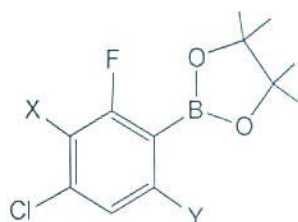
"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - 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 Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 325 3789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2385 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. Se ha introducido un nuevo paso que consiste en someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base.

III. Se ha especificado que el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico tiene la estructura:



en donde X es F, OR_1 , o NR_2R_3 ; Y es hidrógeno (H); y cada uno de R_1 , R_2 , y R_3 es independientemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo butilo.

2. La reivindicación 2 se ha eliminado del pliego reivindicatorio.

3. En la nueva reivindicación 8 se han realizado las siguientes modificaciones:

I. Se especifica que el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico se hace reaccionar con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol para formar un 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

II. Se ha incluido un nuevo paso que consiste en someter el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base.

4. Se ha eliminado la reivindicación 10 del pliego reivindicatorio.

5. La reivindicación inicial 16 se ha modificado especificando el paso del método que comprende someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste

esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base.

6. La reivindicación inicial 17 se ha modificado eliminando la referencia a la reacción del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo.

7. Se han eliminado las reivindicaciones 19 y 21 del pliego reivindicatorio.

8. Se han introducido las nuevas reivindicaciones 18, 19 y 20 al capítulo reivindicatorio, las cuales son reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 y 9 y están soportadas en la descripción en la página 9, líneas 5-11 de la solicitud PCT.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

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.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción formulada a la reivindicación 1 por ser amplia y general, se pone de presente que dicha reivindicación se ha modificado especificando la estructura del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico limitando así el alcance de la reivindicación. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

2. Con respecto a la objeción formulada a las reivindicaciones 2, 10, 19 y 21 por describir el método por medio del rendimiento, se pone de presente que estas reivindicaciones han sido eliminadas del pliego reivindicatorio y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3. Con respecto a la objeción formulada a las expresiones “... *al menos, mayor o igual, más o igual...*” se pone de presente que estamos en desacuerdo, ya que para una persona versada en la materia es claro el alcance de las mismas, pues no se encuentran efectos o cambios significativos en el efecto técnico esperado si los valores cambian en rangos de mayor o igual o al menos.

4. Finalmente, con respecto a la objeción formulada a la reivindicación 16 por hacer referencia a un uso, se pone de presente que dicha referencia se ha eliminado y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

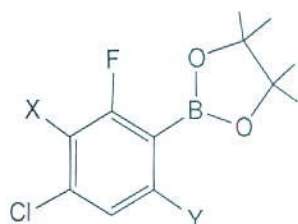
Su despacho determino tres documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la invención:

1. D1, referido al documento US 7611647, titulado “*Process for the selective deprotonation and functionalization of 1-fluoro-2-substituted-3-chlorobenzenes*”.
2. D2, referido al documento Cammidge, titulado “*Application of the Suzuki Reaction as the Key Step in the Synthesis of a novel Atropisomeric Biphenyl Derivative for Use as a Liquid Crystal Dopant.*”
3. D3, referido al documento Harwig, titulado “*Synthesis and characterization of 2, 6-difluoro-4-carboxyphenylboronic acid and a biotin derivative thereof as captors of anionic aqueous [18F]-fluoride for the preparation of [18F/19F]-labeled aryltrifluoroborates with high kinetic stability*”.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. La nueva reivindicación 1 describe un método que comprende someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y

una base, en donde el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico tiene la siguiente estructura:



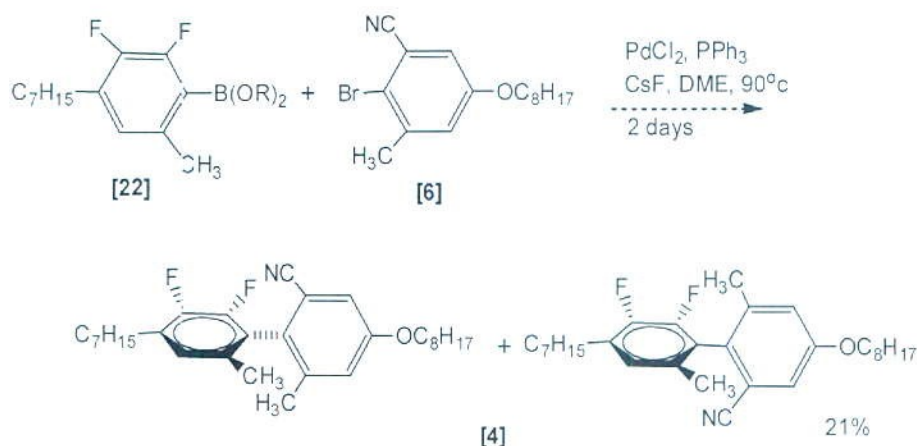
en donde X es F, OR_1 , o NR_2R_3 ; Y es hidrógeno (H); y cada uno de R_1 , R_2 , y R_3 es independientemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo butilo.

En primer lugar, D1 enseña un método para formar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1, 2,3]-dioxiborinano y ácido borónico 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil. (D1, columnas 3-6). D1 no enseña o sugiere un método de someter dicho compuesto a un reactivo de acoplamiento de Suzuki.

En segundo lugar, D3 enseña la síntesis y caracterización de ácido 2,6-difluoro-4-caboxifenilborónico y un derivado de biotina de la misma (D3, Título). D3 no enseña o sugiere un método de someter dicho compuesto a un reactivo de acoplamiento de Suzuki.

Por lo tanto, D1 y D3 no enseñan o sugieren un método que comprende someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base, como si lo hace la reivindicación 1 de la solicitud.

Por otro lado, D2 enseña que el impedimento estérico impacta negativamente en una reacción de acoplamiento de Suzuki, resultando en un rendimiento de reacción pobre o la falla de que una reacción de acoplamiento de Suzuki ocurra (D2, página 6834). En general, D2 divulga la reacción de acoplamiento de Suzuki del éster pinacólico de ácido borónico con impedimento estérico [22] y compuesto de bromuro [6] (D2, página 6835, esquema 5 y 6).



Específicamente, D2 divulga que:

“La reacción de acoplamiento de Suzuki resulto ser poco reproducible pero dio el bifenilo objetivo con un rendimiento de hasta 21% cuando PdCl_2 (3%)...fue usado...con fluoruro de cesio a 90°C por 2 días. La aplicación de las condiciones establecidas previamente para realizar acoples de Suzuki asimétricos fracaso en producir cualquier bifenil. ”

Por lo tanto, D2 enseña la dificultad de obtener una reacción de acople de Suzuki entre éster pinacólico de ácido borónico con impedimento estérico [22] y compuesto de bromuro con impedimento estérico [6] para proveer el producto bifenil [4]. D2 específicamente enseña que un rendimiento de la reacción razonable (21%) es obtenido en la presencia de un catalizador, una base, un solvente y fluoruro de cesio.

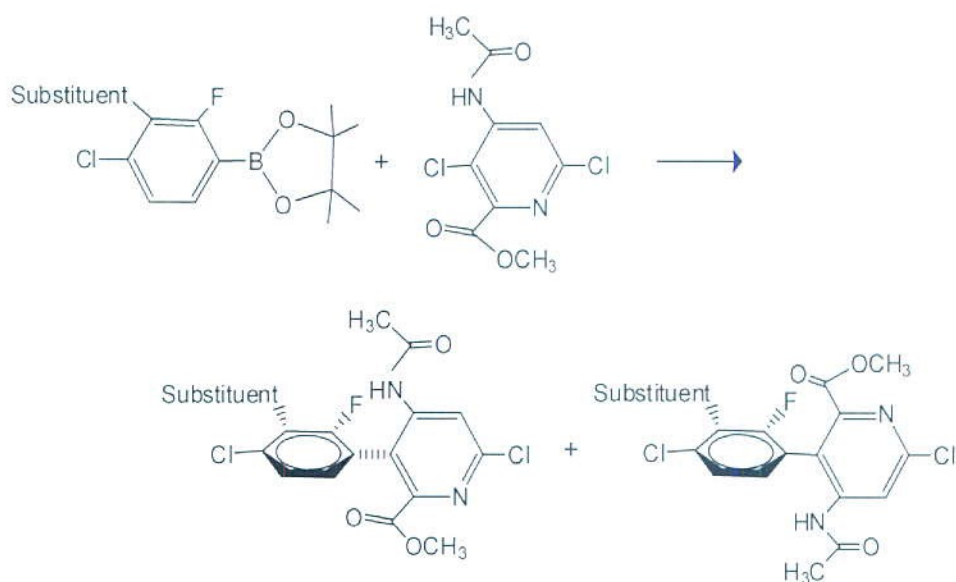
Por lo tanto, D2 enseña que la reacción de acoplamiento de Suzuki del éster pinacólico de ácido borónico con impedimento estérico y compuesto de bromuro requiere el uso de los catalizadores Pd y fluoruro de cesio, y no solo el catalizador Pd.

Por otro lado, la solicitud en su descripción divulga en la página 9, líneas 3-16 que:

“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... para producir o

formar un 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato. La reacción de acoplamiento cruzado se puede producir en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base.”

Por conveniencia, el esquema de la reacción de Suzuki del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico y 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo como es descrito en la página 9, líneas 3 a 16 se presenta a continuación:



Como se muestra anteriormente, la solicitud divulga un método en donde la reacción de acoplamiento de Suzuki entre éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico (es decir, un éster pinacólico de ácido borónico con impedimento estérico) y un compuesto de haluro con impedimento estérico puede ser obtenido en la presencia de un catalizador Pd, un ligando, una base y un solvente, y en la ausencia de fluoruro de cesio.

La frase transicional “que consiste esencialmente de” limita el alcance de la reivindicación 1 a los materiales específicos o pasos descritos en la reivindicación y a aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la solicitud.

La reivindicación modificada 1 usa la frase transicional “que consiste esencialmente de” y no divulga el fluoruro de cesio. Por lo tanto, el método de la nueva reivindicación 1 no involucra el uso del fluoruro de cesio en la reacción de acoplamiento de Suzuki entre 4-

cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico (es decir, un éster pinacólico de ácido borónico con impedimento estérico) y un compuesto de haluro con impedimento estérico.

Como se discutió anteriormente, D3 expresamente enseña la necesidad de usar ambos catalizadores el de Pd y el fluoruro de cesio, en comparación con el catalizador de Pd solo, para así obtener una reacción de acoplamiento de Suzuki entre 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico (es decir, un éster pinacólico de ácido borónico con impedimento estérico) y un compuesto de haluro con impedimento estérico.

Basado en las enseñanzas de D3, la persona versada en la materia no tendría ninguna expectativa o no esperaría que una reacción de acoplamiento de Suzuki entre un éster pinacólico de ácido borónico con impedimento estérico y un compuesto de haluro con impedimento estérico pueda ocurrir en ausencia del fluoruro de cesio.

Por lo tanto, no es obvio para la persona versada en la materia al momento de presentar la presente solicitud, basado en la enseñanza de D1, D2 y D3, a llegar a un método que comprende someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base, como lo divulga la reivindicación 1.

Por la misma razón discutida anteriormente, la persona versada en la materia basado en las enseñanzas de D1 a D3 no se vería motivada a llegar de manera obvia a un método que comprende someter el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base, como lo divulga la nueva reivindicación modificada 9.

Finalmente, de lo anterior es claro que las reivindicaciones independientes 1 y 9, así como las reivindicaciones dependientes tienen nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3.

V. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000.

VI. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 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 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;

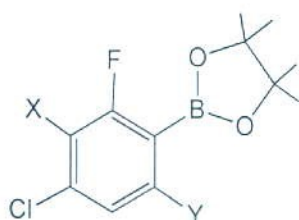
hacer reaccionar el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato con una base acuosa para formar un (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato;

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;

hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol para proporcionar un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico; y

someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base,

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



en donde X es F, OR₁, o NR₂R₃; Y es hidrógeno (H); y cada uno de R₁, R₂, y R₃ es independientemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo butilo.

2. 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.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, 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.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, 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.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, 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.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, 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; e

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.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, 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.

8. Un método de formación de 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;

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 para formar un 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; y

someter el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, 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.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, 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.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, 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.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, 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.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, 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; e

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.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de

Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base 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.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el solvente comprende al menos uno de 4-metil-2-pentanona, acetonitrilo, acetato de etilo o agua.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, 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.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 14, 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.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base comprende:

Hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con un 6-acetamido-2-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo o un ácido 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico para producir un ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)6-amino-4-pirimidincarboxílico.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde someter el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base comprende:

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

20. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde someter el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste esencialmente de por lo menos un solvente, un reactivo de acoplamiento de Suzuki, un catalizador de paladio, un ligando, y una base comprende:

hacer reaccionar el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con 6-acetamido-2-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo o un ácido 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico para producir un ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-amino-4-pirimidincarboxílico.