

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-156063- -00003-0000

Fecha 2015-09-30 16:53:32 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

J.V

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **14.156.063**
Asunto : Solicitud de patente para: **"MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN DE 4 AMINO 3 CLORO 6 (4 CLORO 2 FLUOR 3 METOXIFENIL) PIRIDIN 2 CARBOXILATO DE METILO"**
Solicitante : DOW AGROSCIENCES LLC
Fecha de solicitud : 18 de Julio de 2014

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **7350** notificado por fijación en lista el 07 de Julio de 2015.

2. Mediante oficio No. **7350** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 23 en vista de los documentos D1: WO2007082098, D2: WO2009046090, D3: WO2010092339 y D4: US7611647.

3. **Respuesta a las objeciones**

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

3.1. **Modificación de una solicitud en trámite**

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siskel - 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) 326 0769 / (57) 317 365 8663 / (57) 319 532 2365 - COLOMBIA

momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- El pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera que ahora solo incluye una única reivindicación independiente, correspondiente a la reivindicación 1.
- La reivindicación 1 ha sido modificada de manera tal que ahora recita "un método para la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenil)piridin-2-carboxilato de metilo, que comprende lo siguiente: agregar metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico para formar una fase orgánica y una fase acuosa, la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico en el metil isobutil cetona; separar la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico en el metil isobutil cetona, de la fase acuosa; hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico en el metil isobutil cetona con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, sin concentrar o aislar el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi fenilbórico del metil isobutil cetona, para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo; y desacetilar el 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo".
- Con respecto a los términos "base acuosa", "ligando de fosfina" y "catalizador de paladio" en las reivindicaciones 11, 15 y 18, es preciso mencionar que la expresión "base acuosa" en la reivindicación 11 se ha modificado para recitar "base acuosa que comprende carbonato de potasio", mientras que las reivindicaciones 15, 18 y 21 han sido eliminadas, por lo tanto, la objeción se entiende por superada.
- Por otro lado, respecto a las reivindicaciones 17, 22 y 23 que fueron objetadas por contener fragmentos que se refieren a resultados a obtener, amablemente ponemos de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas. Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

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

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

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

En primer lugar, respetuosamente señalamos que la reivindicación 1 se encuentra enteramente y debidamente soportada en la descripción tal como fue presentada, especialmente en los Ejemplos 1 a 6 que describe las reacciones sintéticas paso a paso.

- Ejemplos 1 y 2 divulgan la producción de una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico; la adición de metil isobutil cetona (MIBK) a una solución acuosa para formar una fase acuosa y una fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico (PBA) en MIBK; y luego la separación de la fase orgánica que comprende PBA en MIBK de la fase acuosa (ver el ejemplo 1 de la solicitud original tal como fue presentada) (“Se agregó MIBK, y la mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos. Las fases orgánica y acuosa se separaron para dar una solución de PBA en MIBK”).
- Ejemplos 3 y 5 divulgan una reacción de acoplamiento Suzuki de PBA en MIBK con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.
- Ejemplos 4 y 6 divulgan la desacetilación el 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.

Por lo tanto, es claro que el pliego reivindicatorio no es muy amplio ya que cada una de las reivindicaciones recita los nombres químicos de los materiales de partida, los reactivos y los productos. Por lo tanto, la objeción no tiene validez y se considera superada.

Por otro lado, con respecto a la objeción de los términos “agregado”, “separación”, “reacción”, “desacetilación”, “contacto de” y “producción”, por ser muy amplios, atentamente señalamos que han sido modificados y por lo tanto han sido reemplazados por agregar, separar, hacer reaccionar, desacetilar y contactar, lo cual los hace más claro.

Además, es importante resaltar que según el Diccionario de la Real Academia Española se señalan las siguientes definiciones:

Agregar: Unir o juntar unas personas o cosas a otras.

Separar: Formar grupos homogéneos de cosas que estaban mezcladas con otras.

Hacer reaccionar: Dicho de dos compuestos: Actuar entre sí, produciendo otro nuevo.

Desacetilar: Para causar, o de someterse, desacetilación. Además, desacetilación significa eliminación de grupos acetilos.

Contactar: Establecer contacto o comunicación con alguien o algo. En caso de química corresponde a la mezcla de dos compuestos para hacerlos reaccionar y producir uno nuevo.

En consecuencia, a partir de la lectura de dichos términos, una persona versada en la materia sabría con claridad a qué se refiere cada uno de ellos en el método reivindicado. En consecuencia, dicha objeción se entiende por superada.

En este sentido, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, atentamente señalamos que las objeciones anteriormente argumentadas, con respecto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio carecen de validez y por lo tanto, se consideran superadas.

3.3 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

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

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

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

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

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

En vista de la objeción elevada por el señor Examinador, amablemente señalamos que la reivindicación 1 tal como fue modificada recita un método que comprende "hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico en el metil isobutil cetona con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, **sin concentrar o aislar el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi fenilbórico del metil isobutil cetona.**"

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante indicar que el documento **D1** enseña un método para preparar 6-(poli-arilo sustituido)-4-aminopicolinates a partir de una reacción entre el éster dioxaborinano [o ácido borónico] y 4-acetilamino-3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo en solución de acetonitrilo (D1: ejemplos 41 a 43).

En todos los métodos que se enseñan en D1, el éster dioxaborinano o ácido borónico deben concentrarse, aislarse y/o purificarse a partir de la fase orgánica antes de la reacción con 4-acetilamino-3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo (ver el Ejemplo 18, páginas 34-35; Ejemplo 40, página 48; Ejemplo 41, página 49).

Por ejemplo, D1 enseña la preparación de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinane, en el Ejemplo 18, como sigue:

A una solución de 1I-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (10.4 g, 0.043 mol) en éter dietílico (150 ml) a -78°C se le añadió lentamente litio de n-butil (2.5 M, 19.0 ml, 0.0475 mol) y la solución se agitó durante 30 minutos. Una solución de borato de triisopropilo (12.0 g, 0.064 ml) en THF (25 ml) se añadió lentamente y la solución se calentó a un 0°C ... El hielo se añadió a la fase acuosa que luego se acidificó con ácido clorhídrico concentrado suficiente para obtener un pH de 2. **La mezcla heterogénea se extrajo con acetato de etilo (2x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y concentraron.** El sólido resultante se suspendió en tolueno y se añadió propano-1,3-diol (6.6 g, 0.09 mol) y la mezcla se calentó bajo reflujo con agua que se retira con una trampa Dean-Stark. Después de 2 horas la mezcla se enfrió y se concentró. **El aceite resultante se recogió en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (25 ml), después se secó (sulfato de sodio) y se concentró para dar 2- (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1,3,2] -dioxaborinane...**

Como otro ejemplo, D1 enseña la preparación de 3-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2} dioxaborolan-2-il)-fenil amina de metilo, en el Ejemplo 41, como sigue:

N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilamina (0.84 g, 3.5 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) en un matraz de 3 bocas se vació 50 ml de nitrógeno y la solución resultante se purgó con nitrógeno durante 0,5 horas. Bis(pinacolato)diboro (0.98 g, 3.9 mmol), acetato de potasio (1.04 g, 10.6 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). El complejo de CH_2Cl_2 (0.14 g, 0.18 mmol), se añadió de una vez y la mezcla se calentó a 110°C con una purga de nitrógeno del espacio de cabeza a través de 60°C y luego bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1.5 horas abierta. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera y se separaron las capas. **La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La filtración, concentración y purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (hexano: acetato de etilo/5:1) proporcionó [3-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil amina de metilo (0,85 g): luz verde sólida...**

Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere un método en el que el éster dioxaborinano o ácido borónico en la fase orgánica pueden utilizarse en la reacción subsiguiente (por ejemplo, la reacción con 4-acetilamino-3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo) **sin concentrar o aislar el éster dioxaborinano o ácido borónico de la fase orgánica.**

Por otro lado, el documento **D2** enseña un método de preparación de "2-sustituido-6-amino-5-alquil, alquenilo o ácidos alquinilo-4-pirimidincarboxílicos y 6-sustituido-4-amino-3-alquil, alquenilo o ácidos picolínico alquinilo" (D2, Título; Ejemplos 15, 19).

En todos los métodos que se enseñan en D2, el éster dioxaborinano o ácido borónico deben concentrarse, aislarse y/o purificarse a partir de la fase orgánica **antes de** la reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Suzuki con 6-amino-2-cloropirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico en el Ejemplo 15, o con 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico en el Ejemplo 19) (por ejemplo, en el Ejemplo 3, página 25; Ejemplo 7, páginas 28-29; Ejemplo 8, página 30; Ejemplo 9, página 31).

El documento D2 enseña la preparación de 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, en el Ejemplo 3, como sigue:

Se disolvió 1-Bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (1.11 g, 4.9 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 15 ml) y se enfrió a -10°C. Se añadió una solución 2.0 M de cloruro de isopropil-magnesio (2.7 ml, 5.4 mmol) en THF gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 1 h, se dejó calentar a 0°C durante 1 h, después se enfrió de nuevo a -10°C. Se añadió luego una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.0 g, 5.4 mmol) en THF (1.0 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se añadió a éter dietílico y se extrajo con hidróxido de sodio 1N dos veces. **Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron a pH 3 con HCl concentrado, y se extrajeron con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron** para dar el compuesto del título (0.97 g, rendimiento del 72,3%)...

Así las cosas, el documento D2 enseña además la preparación de 2-(4-cloro-3-(1-fluoroetil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en el Ejemplo 7 que: "La fase acuosa se acidificó con 12N HCl y **el producto se extrajo entonces con éter dietílico. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío** para producir el compuesto del título (1.55 g, 5.45 mmol, rendimiento 50.7%) como un sólido blanco (ejemplos 8-9).

Por lo tanto, el documento D2 no enseña ni sugiere un método que comprende "hacer reaccionar el ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico en el metil isobutil cetona con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo, **sin concentrar o**

aislar el ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico del metil isobutil cetona, para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxilato de metilo", según la reivindicación 1.

Por otro lado, el documento D3 enseña métodos de preparación de diversos derivados de pirimidina. Por ejemplo, el Ejemplo 5 de D3 enseña la síntesis de 4-amino-5-cloro-6-metoxycarbonil-2-(4-trifluoro-metilfenil)-pirimidina a partir de una reacción de acoplamiento de Suzuki entre el ácido borónico de 4-trifluorometilfenil con 4-amino-2,5-dicloro-6-metoxycarbonil pirimidina.

Así, el documento D3 no indica si el ácido/éster borónico debe ser concentrado o aislado de la fase orgánica antes de la reacción de acoplamiento de Suzuki, o cómo se prepara el ácido/éster borónico. Además, D3 no enseña ni sugiere la realización de la reacción de acoplamiento Suzuki en disolvente MIBK.

Adicionalmente, el documento **D4** enseña la preparación de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-[1,3,2] -dioxaborinano en el Ejemplo 1, y la preparación de ácido de 4-cloro-2-fluoro-3- metoxifenilborónico en los Ejemplos 2 y 3.

De esta forma el documento D4 enseña la preparación de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano, en la columna 3, línea 65-columna 4, línea 10, como sigue:

La fase orgánica [que comprende 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano] se añadió en el matraz Rotavapor de 2 L. Esta solución turbia se concentró y se calentó a 60-70°C para dar un aceite casi incoloro con un poco de agua presente. **La mezcla se tomó en 700 ml de cloruro de metileno, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para 156 g de aceite incoloro...** El aceite se calentó en el Kugelrohr a 10-12 mm Hg de vacío a 160°C durante diez minutos. Algunos materiales ligeros se acercaron y la muestra pesaba 152 g.

De esta forma el documento D4 enseña la preparación de ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico, en la columna 4, líneas 58-64 de la siguiente manera:

El producto [que comprende ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico] se extrajo de la mezcla acidificada usando acetato de etilo (2x304 ml). **Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (304 ml),**

se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para obtener un sólido blanco. El producto sólido se secó en vacío durante la noche a temperatura ambiente para obtener 45.1 g de ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico (rendimiento 88.3%).

Por lo tanto, el documento D4 no enseña ni sugiere un método que comprende "hacer reaccionar el ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico en el metil isobutil cetona con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo, **sin concentrar o aislar el ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico del metil isobutil cetona**, para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxilato de metilo" según la reivindicación 1.

El estado de la técnica en el momento de la presente invención enseña que "PBA se puede sintetizar por reacción de 2-cloro-6-fluoroanisol (2,6 CFA) con n-butil litio (n-BuLi). Después de las reacciones posteriores, **el PBA se aisló en forma de un sólido**. Por ejemplo, el PBA se extrae de una fase acuosa usando acetato de etilo y se concentró por evaporación. Alternativamente, el sólido PBA se aísla mediante un proceso de cristalización (presente solicitud tal como se presentó originalmente). **El sólido PBA entonces se [disuelve en un disolvente orgánico] y se utiliza en una reacción posterior** para formar el compuesto de 6-(poli-arilo sustituido)-4-amino-piridina-2-carboxilato o compuesto ácido de 2-(poli-arilo sustituido)-6-amino-4-pirimidincarboxílico".

Ejemplos de dicho estado de la técnica son los documentos D1 a D4 tal como lo citó el señor Examinador. Como se discutió anteriormente, los documentos D1 a D4 requieren la concentración, el aislamiento y/o purificación de ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico (PBA) del disolvente orgánico antes de someter el PBA a la reacción de acoplamiento de Suzuki.

Así las cosas, respetuosamente señalamos al señor Examinador que **la presente invención** se encuentra dirigida a métodos de producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridina-2-carboxilato de metilo que proporciona un mayor rendimiento del producto, mientras que reduce las etapas de reacción y los costos de operación, en comparación con los métodos conocidos en la técnica en el momento de presente invención.

Así mismo, **la presente solicitud logra esto mediante el uso de metil isobutil cetona (MIBK) como disolvente para la extracción de PBA** partir de una solución

acuosa que comprende PBA, **como un disolvente para la reacción de acoplamiento de Suzuki de PBA, y, opcionalmente, como disolvente para la desacetilación de 4-(acetilamino)-3 cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxilato de metilo.**

Además, la solución de PBA en MIBK se puede utilizar directamente en la posterior reacción de acoplamiento de Suzuki sin llevar a cabo actos de concentración adicionales o aislamiento.

"Mediante la utilización de MIBK como disolvente para múltiples actos del proceso, intercambios de disolvente durante la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxilato de metilo puede ser minimizado. Además, la pérdida de productos intermedios se puede reducir, aumentando el rendimiento de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxilato de metilo. Además, el número de disolventes utilizados en la producción de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxilato de meetilo puede ser reducido, lo que reduce la complejidad y el costo del proceso (presente solicitud tal como se presentó originalmente).

Por otra parte, es importante resaltar que el señor Examinador reconoce que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención. Como se discutió previamente, en el método de D1, el éster dioxaborinano [o ácido borónico] pueden ser extraídos de una solución acuosa usando disolvente acetato de etilo, a continuación, el éster dioxaborinano [o ácido borónico] **debe concentrarse y/o aislarse del disolvente acetato de etilo. Entonces, el éster dioxaborinano [o ácido borónico] se disuelve en un disolvente de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 4-acetilamino-3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo** para proporcionar 6-(arilo polisustituido)-4-aminopicolinates (presente solicitud tal como se presentó originalmente).

De esta forma, una persona versada en la materia reconocería que el disolvente se puede clasificar en un disolvente polar y un disolvente no polar, y la constante dieléctrica del disolvente proporciona una medida aproximada de la polaridad del disolvente. Mientras mayor sea el valor de la constante dieléctrica, más polar se convierte el disolvente (por ejemplo ver <https://en.wikipedia.org/wiki/Solvent>). Adicionalmente, un experto en la técnica reconoce que la polaridad/constante dieléctrica del disolvente afecta el curso y las tasas de reacciones.

Por otra parte, Se adjunta una parte del libro de texto por Neal G. Anderson, **"Practical Process Research & Development"**, publicado en 2000 por Academic Press,

páginas 85 a 88 (en adelante "Anderson"). Como se muestra en la Tabla 4.3 de Anderson, el agua es un disolvente muy polar que tiene una constante dieléctrica de 80.1, mientras que el heptano es un solvente muy no-polar que tiene una constante dieléctrica de sólo 1.9. Así, los solventes con las constantes dieléctricas de menos de 15 se consideran generalmente como disolvente no polar (ver por ejemplo, <https://en.wikipedia.org/wiki/Solvent> (citando LOWRY y RICHARDSON, Mecanismo y Teoría de Química Orgánica, 3ª Ed. Harper Collins Publishers (1987), página 177, que enseña que los disolventes no polares tienen constante dieléctrica de menos de aproximadamente 15).

La Tabla 4.3 de Anderson enseña que el disolvente acetonitrilo (CH_3CN , el disolvente utilizado en D1) tiene una constante dieléctrica de 36.6; mientras que, el disolvente metil isobutil cetona (MIBK, el disolvente utilizado en la presente invención) tiene una constante dieléctrica de solo 13.1, que es casi tres veces menor que el del acetonitrilo. Por lo tanto, el disolvente acetonitrilo es un disolvente polar; mientras que, metil isobutil cetona es un disolvente no polar.

Debido a que el documento D1 enseña un método que reacciona ácido carboxílico de éster de 4-acetilamino-3,6-dicloropiridina metílico con borato en acetonitrilo (un disolvente polar), un experto en la técnica no habría sido motivado para llevar a cabo la reacción similar en metil isobutil cetona (un disolvente no polar). Además, un experto en la técnica no habría esperado que la reacción en un disolvente no polar proporcionara el mismo mecanismo y la velocidad como la reacción en un disolvente polar.

Por lo tanto, basado en la enseñanza de D1, no habría sido evidente para un experto en la técnica en el momento de la presente invención llegar a un método que comprende "reaccionar el ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico en el metil isobutil cetona con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo, **sin concentrar o aislar el ácido de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico del metil isobutil cetona**" según la reivindicación 1.

Por lo tanto, la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes (incluyendo las reivindicaciones 3 a 8 y 10 a 14) implican nivel inventivo.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se

reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente solicitud tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1, D2, D3 y D4 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, el documento D3, el documento D4, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 7350, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

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

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones
- Parte del libro de texto por Neal G. Anderson, "Practical Process Research & Development", publicado en 2000 por Academic Press, páginas 85 a 88

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-10975-0841-0227-3
SGD\SGD\ID-283308\WPC10975
No. M-2015-283308\SGD

REIVINDICACIONES

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

agregar metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3- metoxi-fenilbórico para formar una fase orgánica y una fase acuosa, la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico en el metil isobutil cetona;

separar la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico en el metil isobutil cetona, de la fase acuosa;

hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico en el metil isobutil cetona con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, sin concentrar o aislar el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico del metil isobutil cetona, para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo; y

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

2. El método de la reivindicación 1, en donde el agregado de metil isobutil cetona a una solución acuosa que comprende ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico comprende la partición del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxi-fenilbórico en metil isobutil cetona.

3. El método de la reivindicación 1, en donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil-bórico en la solución de metil isobutil cetona con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo comprende reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y el 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en la presencia de trifenilfosfina, y un catalizador de acetato de paladio (II) .

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

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

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

7. El método de la reivindicación 6, en donde el agregado de una sal a una mezcla de la fase orgánica que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y la fase acuosa comprende el agregado de una solución saturada de cloruro de sodio a la mezcla.

8. El método de la reivindicación 1, que comprende además producir la solución acuosa que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico mediante un proceso que comprende:

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

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

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

contactar la sal de sodio del éster de ácido borónico de 2,6-CFA con ácido clorhídrico acuoso.

9. El método de la reivindicación 1, en donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico con 4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo en metil isobutil cetona para producir 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo comprende:

agregar una base acuosa que comprende carbonato de potasio a un producto de la reacción del ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico y

4-(acetilamino)-3,6-dicloropiridin- 2-carboxilato de metilo para producir una primera fase acuosa y una primera fase orgánica;
separar la primera fase acuosa y la primera fase orgánica;
agregar una solución acuosa de bisulfito de sodio a la primera fase orgánica para producir una segunda fase acuosa y una segunda fase orgánica;
separar la segunda fase acuosa y la segunda fase orgánica; y
concentrar la segunda fase orgánica *in vacuo*.

10. El método de la reivindicación 1, que comprende además producir una solución acuosa que comprende el ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilbórico mediante un proceso que comprende:

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

11. El método de la reivindicación 1, en donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2- fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo comprende el agregado de metanol y ácido clorhídrico anhidro al 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro- 2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo.

12. El método de la reivindicación 1, en donde la desacetilación del 4-(acetilamino)-3-cloro-6-(4-cloro-2- fluor-3-metoxifenil)piridin-2- carboxilato de metilo para producir 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3- metoxifenil) piridin-2-carboxilato de metilo comprende la formación de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo con un rendimiento de 87% a 90% en base a 4-(acetilamino)-3,6- dicloropiridin-2-carboxilato de metilo.

PTO-892: document v

Practical Process Research & Development

Neal G. Anderson

Process Solutions L.L.C.
Nicasio, California



ACADEMIC PRESS

A Harcourt Science and Technology Company

San Diego San Francisco New York Boston London Sydney Tokyo

etc.), as well as the numbers and types of filtration devices, product drying equipment, transfer lines, pumps, and valves, all need to be selected for chemical compatibility and operational suitability. These determinations are frequently the focus of laboratory experimentation and safety hazard studies and involve close interactions with chemical engineers.

One development concern that is not immediately intuitive to laboratory-based organic chemists beginning development work is the effect of physical size on the progress and eventual outcome of an organic reaction, beyond those obvious effects due to the length of time required for operations. An example is surface addition of a reaction component. The design of a laboratory experiment to determine the effect of adding a reagent at the surface of a large-scale reaction is challenging. Rather than a few inches of mixture separating the surface of the reaction from the agitation device, the 6- to 12-foot separation in a mid-sized process vessel can lead to troublesome mixing gradients and localized stoichiometric imbalances (hot spots). As the text highlights, mixing is critical to the successful execution of an organic reaction and requires that process chemists and engineers work together closely to minimize difficulties with this aspect of process scale-up during development.

As Dr. Anderson points out, a key to many a successful process is the careful integration of physical phenomena, such as insolubility, preferential solvent phase distribution, and volatility, with control rates of desirable reactions or the rates of undesirable side reactions.

One of the thrusts of synthetic chemistry that distinguishes process development work is the emphasis on the postreaction workup and purification/isolation aspects of a process. Isolated intermediates must necessarily be filterable solids, and the tolerance of the chosen purification methods for impurities in the solution will have a profound effect on both yield and quality of the product.

Dr. Anderson has produced a very insightful and informative book for a process development team in pursuit of their ultimate goal. That goal can be summarized as the definition of a process that is characterized as being high throughput, safe, reproducible, and rugged and one in which a minimum number of different solvents are used to carry out the maximum amount of synthetic construction in the shortest amount of time, with the highest isolated yield of high-quality product, for the lowest cost per kilogram.

Dr. Anderson's text ably highlights many of the interrelations of the key facets of the development process, along with many practical reference tables to facilitate parameter selections for evaluation.

*Dr. Jerome L. Moniot
Vice President of Technical Operations
Bristol-Myers Squibb Co., Inc.*

TABLE 4.2. Solvents Rarely Used on Scale

Solvent	Undesirable characteristic	Alternative
Et ₂ O	Flammable	MTBE
(iPr) ₂ O	Peroxide formation	MTBE
HMPA(hexamethyl phosphotriamide)	Toxicity	N-Methylpyrrolidinone (NMP) N-Ethylpyrrolidinone (NEP)
Pentane	Flammable	Heptane
Hexane	Electrostatic discharge Neurological toxicity	Heptane
Benzene	Toxicity	PhCH ₃
CHCl ₃	Mutagenicity, environmental	CH ₂ Cl ₂
CCl ₄	Mutagenicity, environmental	CH ₂ Cl ₂
CS ₂	Flammability, toxicity	?
ClCH ₂ CH ₂ Cl	Cancer suspect agent	CH ₂ Cl ₂
Ethylene glycol	Toxicity	1,2-Propanediol
HOCH ₂ CH ₂ OR (R = Me or Et, the cellosolves)	Toxicity	1,2-Propanediol
1,2-Dimethoxyethane (glyme)	Teratogenicity	Diethoxymethane
1,4-Dioxane	Cancer suspect agent	Diethoxymethane
Liquid ammonia	bp -33°C, requires specialized equipment to use safely as a liquid	Et ₃ NH (bp 55°C); EtNH ₂ (bp 17°C)

Additional instruments may be needed to monitor the levels of benzene vapors during the runs. When the scale-up runs have been completed, operators will pay special attention to removal of clothing that may be contaminated and to showering. Any devices (“badges”) that operators wear to monitor benzene exposure levels must be assayed, and the results must be compiled. The Friedel-Crafts reaction in Figure 4.2 was initially run in benzene on a laboratory scale [9]; during manufacturing of **2**, however, several equivalents of benzene are used with a cosolvent to decrease the concerns of handling bulk amounts of benzene [10].

II.B. Solvents Useful for Scale-up

Suitable solvents dissolve the desired materials, are liquid at the desired processing temperatures, and have the desired amount of water miscibility. Solvents should also allow for safe, convenient operations. Table 4.3 lists characteristics of many

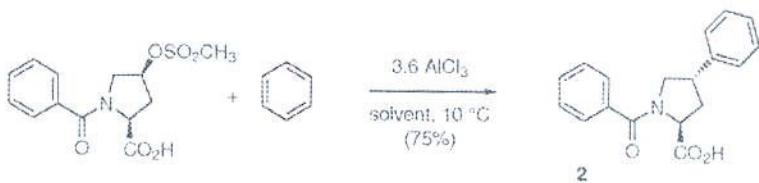


FIGURE 4.2. A Friedel-Crafts reaction using benzene

TABLE 4.3. Solvents Useful for Scale-up

Solvent	E_N^T	Dielectric constant, ϵ_r	mp	bp	Flash point	Solubility in H ₂ O, wt%	H ₂ O dissolved in, wt%	bp of H ₂ O —solvent Azeotrope	Wt% of H ₂ O removed by— Azeotrope
Water	1.000	80.1	0°C	100°C	—	—	—	None	None
MeOH	0.762	33.0	−98°C	65°C	11°C	∞	∞	None	None
1,2-Propanediol	0.722	27.5	−60°C	188°C	99°C	∞	∞	None	None
EtOH	0.654	25.3	−114°C	78°C	13°C	∞	∞	78°C	4.0
AcOH	0.648	6.2	17°C	118°C	39°C	∞	∞	None	None
<i>n</i> -BuOH	0.602	17.8	−90°C	118°C	37°C	7.45	20.5	93°C	43.5
<i>i</i> -PrOH	0.546	20.2	−90°C	82°C	12°C	∞	∞	80°C	12.6
CH ₃ NO ₂	0.481	38.3	−29°C	101°C	35°C	∞	∞	86°C	23.6
CH ₃ CN	0.460	36.6	−48°C	81°C	6°C	∞	∞	76°C	14.2
DMSO ^a	0.444	47.2	18°C	189°C	95°C	∞	∞	None	None
DMF ^a	0.404	38.3	−61°C	152°C	58°C	∞	∞	None	None
<i>t</i> -BuOH	0.389	12.5	25°C	83°C	11°C	∞	∞	80°C	11.8
NMP ^a	0.355	32.6	−24°C	204°C	96°C	∞	∞	None	None
Acetone	0.355	21.0	−94°C	56°C	−20°C	∞	∞	None	None
<i>i</i> -AmOH	0.318	5.8	−12°C	102°C	21°C	11.0	23.5	87°C	27.5
CH ₂ Cl ₂	0.309	8.9	−97°C	40°C	—	1.3	0.2	38°C	1.5
Pyridine	0.302	13.3	−42°C	115°C	20°C	∞	∞	94°C	43
MeOAc	0.287	7.1	−98°C	56°C	−10°C	24.5	8.2	56°C	5
MIBK ^a	0.269	13.1	−80°C	117°C	18°C	1.7	1.9	88°C	24.3
DME ^a	0.231	7.3	−58°C	85°C	5°C	∞	∞	76°C	10.5
EtOAc	0.228	6.1	−84°C	77°C	−4°C	8.1	3.3	70°C	8.5
THF ^a	0.207	7.5	−108°C	66°C	−14°C	∞	∞	64°C	5.3
<i>i</i> -PrOAc ^a	NA	5.7	−73°C	89°C	2°C	2.9	1.8	77°C	10.6
PhCl	0.188	5.7	−45°C	132°C	28°C	0.05	0.05	90°C	28.4
2-MeTHF ^a	0.179	7.0	−136°C	77°C	−11°C	15.1	5.3	71°C	10.6
<i>t</i> -BuOAc	NA	5.1	−99°C	117°C	18°C	0.6	1.02	87°C	16.5

1,4-Dioxane	0.164	2.2	12°C	101°C	12°C	∞	∞	88°C	17.6
MTBE ^a	0.148	4.5	-109°C	55°C	-28°C	4.8	1.4	53°C	4
(EtO) ₂ CH ₂	0.099	2.5	-67°C	88°C	-6°C	4.2	1.3	75°C	10
PhCH ₃	0.099	2.4	-93°C	111°C	4°C	0.06	0.05	84°C	13.5
Et ₃ N	0.043	2.4	-115°C	89°C	-7°C	5.5	4.6	75°C	10
Xylenes ^b	NA	~2	^b	137– 144°C	~27°C	~0.02	~0.04	~93°C	~45
Heptane	0.012	1.9	-91°C	98°C	-4°C	0.0004	0.01	79°C	12.9
Cyclohexane	0.006	2.0	6°C	81°C	-20°C	0.006	0.01	69°C	9

^aAbbreviations: DMSO, dimethylsulfoxide; DME, dimethyl formamide; NMP, N-methylpyrrolidone; MIBK, methyl isobutyl ketone; DME, 1,2-dimethoxyethane; *i*PrOAc also known as IPAc; THF, tetrahydrofuran; 2-MeTHF, 2-methyltetrahydrofuran; MTBE, methyl *t*-butyl ether; NA, not available.

^bIncludes ethyl benzene and isomers of xylene. Melting point, flash point, and azeotropic characteristics will vary slightly with composition.

Sources:

1. Horsley, L. H. *Azeotropic Data-III*; Advances in Chemistry Series, 116; American Chemical Society: Washington, D.C.; 1973.
2. Gmehling, J.; Menke, J.; Fischer, K.; Krafczyk, J. *Azeotropic Data, Parts I and II*; VCH: Weinheim; 1994.
3. Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; 2nd ed.; VCH: Weinheim; 1990.
4. Great Lakes Chemical Corporation Technical Bulletin (2-Methyl-THF).
5. Eastman Chemical Company Technical Bulletin (Diethoxymethane).
6. Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319.
7. Riddick, J. A.; Bunger, W. B.; Sakano, T. K. *Organic Solvents, Physical Properties and Methods of Purification*; 4th ed.; Wiley: New York, 1986.
8. Archer, W. L. *Industrial Solvents Handbook*; Marcel Dekker: New York; 1996.
9. *The Merck Index*; 12th ed.; Budavari, S., ed.; Merck & Co.: Whitehouse, NJ; 1996.
10. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*; 78th ed.; Lide, D. R., ed.; CRC Press: Boca Raton, FL; 1997–1998.
11. *Industrial Solvents Handbook*; 4th ed.; Flick, E. W., ed.; Noyes Data Corporation: Park Ridge, NJ; 1990.

solvents that are useful for scale-up operations. Specific applications of solvents are discussed in this chapter, Section IV.

Some of the solvents mentioned in Table 4.3 deserve discussion.

- 1,2-Propanediol (propylene glycol) is a nontoxic substitute for ethylene glycol or methoxyethanol (see Figure 4.8).
- *N*-Methylpyrrolidinone (NMP) is a nontoxic, inexpensive substitute for hexamethyl phosphorictriamide (HMPA, also known as HMPT).
- Dimethylimidazolone (DMI, not covered in Table 4.3) has also been used as a substitute for HMPA [11], but DMI is appreciably more expensive than NMP.
- Methyl isobutyl ketone (MIBK) is a good solvent for extractive work-ups, removes a large amount of water by azeotrope, and is underutilized.
- In some companies, EtOAc is shunned, due to its ease of hydrolysis and problems resulting from the EtOH and AcOH produced.
- Isopropyl acetate (IPAc) is much more resistant to hydrolysis than EtOAc; in the preparation of the methanesulfonate salts **3** (Figure 4.3) significant amounts of the acetic acid solvates were formed when the solvent was EtOAc, and IPAc was preferred [12]. Crixivan intermediate **4** was prepared under Schotten-Baumann conditions by using IPAc at elevated temperatures (Figure 4.4) [13], which suggests the resistance of IPAc to hydrolysis.
- 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF) is an inexpensive solvent that is immiscible with water: by substituting 2-MeTHF for THF, work-ups may be eased.
- Diethoxymethane (DEM), an acetal with solubility similar to etheric solvents, may be a good substitute for THF and Et₂O [14]. DEM has a low propensity to form peroxides and can be used for Grignard reactions and organolithium reactions. Methyl lithium is available as a solution in DEM, which is much safer than CH₃Li solutions in Et₂O [15].
- *t*-BuOH is a solid at room temperature, which limits its usefulness; *t*-AmOH melts at -12°C, which extends the operating range of tertiary alcohols.

II.B.1. Solvents Used on Scale with Caution

Table 4.3 lists several solvents that many chemists will think are inappropriate for scale-up, including nitromethane, 1,4-dioxane, and methylene chloride (also

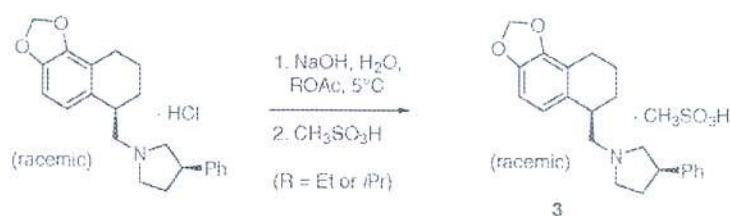


FIGURE 4.3. Salt exchange process using aqueous NaOH and acetate solvents

TIP: Apply the snapshot mental tool to predict when an inverse quench will be helpful.

Practical considerations may disallow an inverse quench. For the reduction in Figure 10.1, it was more convenient to add the NH_4Cl quench to the reaction in the pilot plant vessels; otherwise additional considerations would have been necessary to contain the volatile solvent ammonia while transferring to another vessel. In a dedicated facility used for dissolving metal reductions, equipment trains would be designed for an inverse quench if that were advantageous. For the deprotection of the benzhydryl ester **5** (Figure 10.3), the reaction using $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ was fluid, and the reaction could be quenched either by adding EtOH to the reaction or by adding the reaction to EtOH. (In the presence of EtOH the deprotection was very slow, and the product crystallized.) When this deprotection was conducted using $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$, the viscous reaction was difficult to transfer, making an inverse quench impractical [3].

TIP: The speed of transferring a reaction into a quench solution may be important in minimizing by-product formation. Transferring through a larger diameter line may be necessary, and the transfer may be quicker by pressurizing than by pumping. These considerations may be important if the reaction is sensitive to temperature, pH, and time. Quenching into a continuous flow reactor may afford the best control.

Often many choices are available in neutralizing a reaction stream, and the primary consideration may be the solubility of the salts formed during neutralization. Solubilities of selected inorganic salts are shown in Table 10.3. For instance,

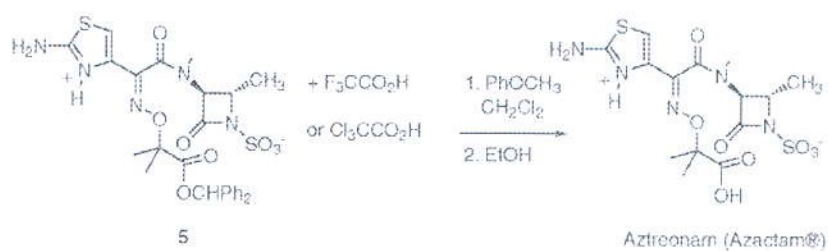


FIGURE 10.3. Deprotection of a benzhydryl ester

TABLE 10.3. Solubilities of Selected Inorganic Salts Formed During Work-up

	cold water g/100 mL	hot water g/100 mL	other g/100 mL	cold water g/100 mL	hot water g/100 mL	other g/100 mL	cold water g/100 mL	hot water g/100 mL	other g/100 mL
Anion	Li ⁺			Na ⁺			K ⁺		
Acetate	300 LiOAc · 2 H ₂ O	vs.	21.5 alc	119 (0°C) NaOAc	170.2 (100°C)	sl s alc	253 (20°C) KOAc	492 (62°C)	33 alc 24.2 MeOH (15°C)
Benzoate	33 (25°C) PhCO ₂ Li	40 (100°C)	7.7 alc (26°C)	66 (20°C) PhCO ₂ Na	74.2 (100°C)	1.6 alc (25°C)	52 (25°C) PhCO ₂ K · 3 H ₂ O	112 (100°C)	s alc
Bromide	145 (4°C) LiBr	254 (90°C)	73 alc (40°C)	79.5 (0°C) NaBr · 2 H ₂ O	119 (81°C)	2.3 alc (25°C)	53.5 (0°C) KBr	102 (100°C)	0.14 alc (25°C)
Carbonate	1.54 (0°C) Li ₂ CO ₃	0.72 (100°C)	i alc	7.1 (0°C) Na ₂ CO ₃	45.5 (100°C)	sl s alc	112 (20°C) K ₂ CO ₃	156 (100°C)	i alc
Hydrogen carbonate	—	—	—	6.9 (0°C) NaHCO ₃	16.4 (60°C)	d s alc	22.4 KHCO ₃	60 (60°C)	i alc
Chloride	63.7 (0°C) LiCl	130 (96°C)	25.1 alc (30°C) 42.4 MeOH (25°C) 4.1 acetone (25°C)	35.7 (0°C) NaCl	39.1 (100°C)	d s alc	34.4 KCl	56.7 (100°C)	d s alc
Citrate	74.5 (25°C) Li ₃ C ₆ H ₅ O ₇ · 4 H ₂ O	66.7 (100°C)	—	92.6 (25°C) Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇ · 2 H ₂ O	250 (100°C)	d s alc	167 (15°C) K ₃ C ₆ H ₅ O ₇ · H ₂ O	199.7 (31 °C)	d s alc
Hydroxide	12.8 (20°C) LiOH	17.5 (100°C)	sl sol alc	42 (0°C) NaOH	347 (100°C)	v s alc	107 (15°C) KOH	178 (100°C)	v s alc
Iodide	165 (20°C) LiI	433 (80°C)	251 alc (20°C) 43 acetone (18°C) 343.4 MeOH (20°C)	184 (25°C) NaI	302 (100°C)	42.6 alc (25°C) 40 acetone (25°C)	128 (6°C) KI	208 (100 °C)	1.88 alc (25 °C) 1.3 acetone (25°C)
Oxalate	8 (19.5°C) Li ₂ C ₂ O ₄	—	i alc	3.7 (20°C) Na ₂ C ₂ O ₄	6.3 (100°C)	i alc	33 (16°C) K ₂ C ₂ O ₄ · H ₂ O	—	—
OrthoPhosphate	0.04 (18°C) Li ₂ PO ₄	—	—	1.5 (0°C) Na ₂ PO ₄ · 12 H ₂ O	157 (70°C)	i alc	90 (20°C) K ₂ PO ₄	—	i alc
Hydregen Phosphate	—	—	—	4.15 Na ₂ HPO ₄ · 12 H ₂ O	87.4 (34°C)	i alc	167 (20°C) K ₂ HPO ₄	vs.	vs alc
Dihydrogen Phosphate	—	—	—	59.9 (6°C) Na H ₂ PO ₄ · H ₂ O	427 (100°C)	i alc	33 (25°C) K H ₂ PO ₄	—	i alc
Sulfate	26.1 (0°C) Li ₂ SO ₄	23 (108°C)	—	4.8 (0°C) Na ₂ SO ₄	—	—	12 (25°C) K ₂ SO ₄	24.1 (100°C)	i alc
Hydrogen Sulfate	34.9 (25°C) LiHSO ₄ · H ₂ O	29 (100°C)	—	28.6 (25°C) NaHSO ₄	100 (100°C)	d s alc	36.3 (0°C) KHSO ₄	122 (100°C)	i alc

Adapted from *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 74th ed.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1994, pp 4-69 through 4-101.

many acids would neutralize a NaOH-mediated hydrolysis of an ester, and the corresponding sodium salts of acids would be formed. If 0.5 molar equivalents of concentrated H_2SO_4 were used, most of the by-product Na_2SO_4 might be expected to precipitate or crystallize due to its relatively low solubility in H_2O . If the reaction product is soluble after neutralization, removal of Na_2SO_4 by filtration would decrease the burden of inorganic impurities in the product and could facilitate isolating the product. However, if the subsequent processing involves extraction into an organic solvent, neutralizing with concentrated H_2SO_4 might afford a triphasic mixture (liquid, liquid, solid) and unnecessarily complicate processing; in that case using an acid that forms by-products with greater aqueous solubilities would be preferred. Similarly, if the product crystallizes upon acidification, use of concentrated HCl would be preferable over concentrated H_2SO_4 , as NaCl has greater solubility in water than Na_2SO_4 , and NaCl would be less likely to contaminate the product crystals.

Additional information can be gleaned from Table 10.3. Of the organic acids listed (acetate, benzoate, citrate, and oxalate), the sodium salts on a molar basis are less soluble in H_2O than the corresponding lithium or potassium salts. Lithium salts have greater solubilities in alcohol than do the corresponding sodium or potassium salts and are more likely to be carried over into a rich organic extract than other alkali metal salts. The purification burden from residual lithium salts can be significant: lithium salts are known psychotropic agents, and they need to be controlled at low levels in an API. In the dissolving metal reduction involved in the preparation of a cimetidine intermediate, the water-soluble product **6** was isolated by extraction into *i*-PrOH; for the reduction $\text{Na}(0)$ was preferred over $\text{Li}(0)$, as **6** produced from the $\text{Li}(0)$ reduction was contaminated by higher levels of inorganic salts (Figure 10.4) [4]. Enzymes that are affected by ionic strength [5] may be inhibited by dissolved Li salts carried over from a work-up (Figure 10.5). Using reagents that generate sodium or potassium salts instead of lithium salts may be preferred from the standpoint of simplifying work-up and purification.

II.B. Extraction

In the context of the fine chemicals industries, extraction is usually an operation performed by mixing two immiscible liquids in order to selectively partition a

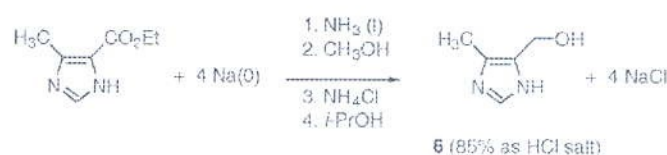


FIGURE 10.4. Dissolving metal reduction: $\text{Na}(0)$ preferred over $\text{Li}(0)$ due to by-product solubilities.

212 10. Work-up

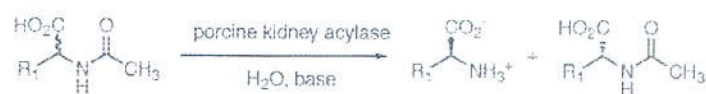
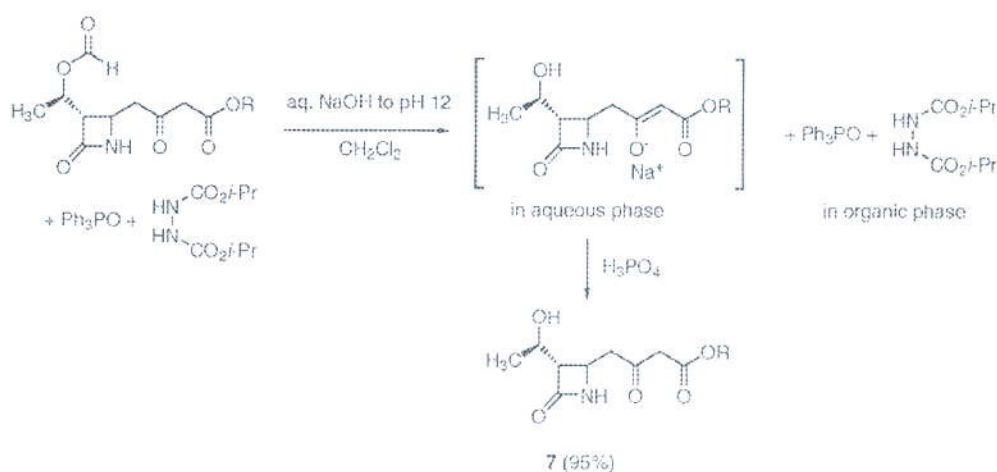


FIGURE 10.5. An enzyme inhibited by high ionic strength

solute into one of the liquid phases. Liquid-solid extraction may also be carried out, usually to remove a compound from a biomass. The removal of caffeine from coffee beans by supercritical CO_2 is an example of a liquid-solid extraction. For the purposes of this discussion, liquid-liquid extractions will be considered.

In most liquid-liquid extractions during work-ups, an impurity is extracted into an aqueous phase while the unionized product remains in the organic phase. Ionizable products may also be purified by extractive work-ups. Purification of an amine may be effected by extraction into an acidic aqueous phase to remove acidic and neutral impurities, followed by basification of the rich aqueous extract and extraction into an organic solvent. An acidic product may be purified by extraction into a basic aqueous phase to remove basic and neutral impurities, followed by acidification of the rich aqueous phase and extraction into an organic solvent. An elegant example of taking advantage of product functional groups during work-up is shown in the isolation of the imipenem intermediate **7** (Figure 10.6), which was developed as a continuous process [6].

TIP: Understand the partitioning of the desired product in each phase during every stage of the extraction process. Collect each “spent” phase, label the container, and store until it is clear that the extract can be discarded without losing yield or valuable process history that could be collected by analyzing the extract.

FIGURE 10.6. Isolation of a β -keto ester by extraction as the enolate anion

Water miscibility of a solvent is important for work-up considerations. Some solvents have such low water solubility that ready phase separations occur when reactions in this solvent are washed with inorganic aqueous solutions to remove impurities. The result is minimal loss of the product to the spent aqueous phase. With water-soluble solvents, e.g., THF and acetonitrile, the presence of either highly lipophilic or ionic compounds may allow for good phase separation during aqueous extractions.

TIPS: To rapidly develop extractions of reactions run in water-soluble solvents, e.g., THF and acetonitrile, first try washing reaction aliquots on a test-tube scale. Note any phase separation, the presence of any emulsions that take a significant amount of time to separate, and any losses to the aqueous phase. If problems arise, inorganic salts may be added to the mixture in order to "salt out" the organic product into the organic phase. Effective phase splits may occur if there is less of the organic solvent present, i.e., if the reaction were run more concentrated. A cosolvent such as EtOAc or PhCH₃ may be added to improve the partition coefficients of the product in the organic and aqueous phases, thus eliminating emulsions. As a last resort, replace the reaction solvent with a higher-boiling, more water-immiscible solvent, and reexamine extractions.

Buffered solutions can also be used for work-up [7], essentially as described in Figure 10.2. By using a properly buffered solution there is no need to adjust the pH, which can speed processing. Buffered solutions are used to remove NH₃ and other compounds. A drawback of using buffers is the increased amount of inorganic waste.

Minimizing the number of extractions and total extraction volume is important in streamlining processing and maintaining good productivity. If many extractions and large volumes of solvents are necessary, another solvent or solvent combination may be substituted for more efficient operations. If the extraction coefficient is known for the solute and the two solvents, the volume of the second and subsequent washes can be calculated. For instance, if 90% of the product is removed from the aqueous phase with the first organic extraction, then a second extraction with somewhat more than 10% of the original solvent volume may suffice for efficient extraction of the remaining solute. Experimentation is necessary to determine the minimal extractions that are practical.

Usually extractions are carried out at room temperature, primarily for convenience; extractions at higher temperatures may allow for smaller solvent volumes to be used, due to the increased solubility of compounds at higher temperatures. In the isolation of the phosphinyl carboxylic acid **8**, extractions were carried out