

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

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

MÉTODOS PARA AISLAR (4-CLORO-2-FLUOR-3-FENILO-SUSTITUIDO)BORONATOS Y MÉTODOS PARA SU 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		Domicilio		
1.	OPPENHEIMER Jossian	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
2.	MENNING Catherine A.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
3.	HENTON Daniel R.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	1490 Riverchase Drive, Midland, Michigan 48640, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	5217 Hallisy Court, Midland, Michigan, Estados Unidos de América

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MICHIGAN	MIDLAND	PO Box 2551, Midland, Michigan 48641, 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 ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 35456344-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2012/071920	Fecha Solicitud:	28/12/2012
Número Publicacion:		WO 2013/101987 A1	Fecha Publicacion:	04/07/2013
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/582,175	(32) Fecha 30/12/2011
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		15	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 para aislar (4-cloro-2-fluor-3-fenilo-sustituido)boronatos y métodos para su uso

Reivindicación de prioridad

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente de invención provisional estadounidense Acta Nro. 61/582.175, presentada el 30 de diciembre de 2011, titulada "Methods of Isolating (4-Chloro-2-Fluoro-3-Substituted-Phenyl)Boronates and Methods of Using the Same" (Métodos para aislar (4-cloro-2-fluor-3-fenilo-sustituido)boronatos y métodos para su uso".

Campo técnico

Las realizaciones de la presente descripción se refieren a métodos para aislar 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronatos-sustituidos y a métodos para usar 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronatos sustituidos. Las realizaciones de la presente descripción se refieren también a métodos para aislar 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo (PBA-diMe) y a métodos para utilizarlos.

Antecedentes

El ácido 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilborónico (PBA), y el 2-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinano (PBE) son útiles en la síntesis de 6-(arilo polisustituido)-4-aminopiridin-2-carboxilatos y de los ácidos 2-(arilo polisustituido)-6-amino-4-pirimidincarboxílicos, que son útiles como intermediarios herbicidas.

El PBA se puede sintetizar mediante la reacción de 2-cloro-6-fluoranol con *n*-butillitio y trimetilborato B(OMe)₃, el agregado de una base acuosa a la mezcla de reacción, la dilución de la mezcla de reacción con acetonitrilo, y la acidulación de la mezcla de reacción con ácido clorhídrico. El PBA se puede esterificar con el uso de 1,3-propandiol para formar PBE.

Sería deseable poder reducir las operaciones de unidad mediante el aislamiento y uso de un precursor ya sea a PBA o a otro ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilborónico sustituido para sintetizar de manera eficaz los 6-(arilo polisustituido)-4-aminopiridin-2-carboxilatos y los ácidos 2-(arilo polisustituido)-6-amino-4-pirimidincarboxílicos.

Descripción

Una realización de la presente descripción incluye un método para aislar un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido que comprende el agregado de un gas de dióxido de carbono o un sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a una solución que comprende un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, un solvente orgánico inerte, y al menos una sal de litio para hacer reaccionar la al menos una sal de litio con el gas de dióxido de carbono y formar una

mezcla que comprende el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, el solvente orgánico inerte y un sólido precipitado. El sólido precipitado se puede retirar de la mezcla.

Otra realización de la presente descripción incluye un método para sintetizar y aislar 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo que comprende poner en contacto una solución que comprende 2-cloro-6-fluoranol y 1,2-dimetoxietano con *n*-butil litio para formar una mezcla de reacción que comprende 6-cloro-2-fluor-3-litioanol y el 1,2-dimetoxietano. La mezcla de reacción se puede poner en contacto con borato de trimetilo para formar una solución de fenilboronato salinizada que comprende 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo, el 1,2-dimetoxietano, y al menos una sal de litio. El gas de dióxido de carbono o el sólido de dióxido de carbono (hielo seco) se puede introducir a la solución de fenilboronato salinizada para formar una mezcla que comprende el 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo, el 1,2-dimetoxietano, y metilcarbonato de litio. El metilcarbonato de litio se puede separar para formar una solución de fenilboronato desalinizada que comprende el 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo y el 1,2-dimetoxietano.

Incluso, otra realización de la presente descripción incluye un método para usar 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido que comprende hacer reaccionar el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido con un 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato, por ejemplo, 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, para producir un 6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)-4-aminopicolinato, por ejemplo, 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.

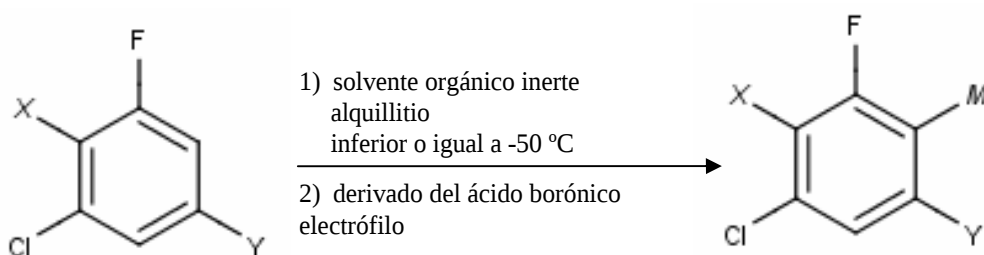
Una realización particular de la presente descripción incluye un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido producido mediante un proceso que comprende agregar gas de dióxido de carbono o un sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a una solución que comprende un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, un solvente orgánico inerte, y al menos una sal de litio para hacer reaccionar la al menos una sal de litio con el gas de dióxido de carbono y formar una mezcla que comprende el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, el solvente orgánico inerte, y un sólido precipitado. El sólido precipitado se puede retirar luego de la mezcla. La producción de 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido es superior o igual a aproximadamente 90%.

Modos para llevar a cabo la invención

Se describen métodos para aislar un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, como, por ejemplo PBA-diMe. El 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido se puede sintetizar haciendo reaccionar una solución que incluye un 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y un solvente orgánico inerte con un alquil litio y un derivado de ácido borónico electrófilo para formar una solución de

fenilboronato salinizada que incluye el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, el solvente orgánico inerte y al menos una sal de litio. El 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido se puede aislar de la al menos una sal de litio mediante la exposición de la solución de fenilboronato a un gas de dióxido de carbono (CO₂) o a un sólido de dióxido de carbono (hielo seco). Luego de la filtración, se puede obtener una solución desalinizada de fenilboronato que incluye el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido en el solvente orgánico inerte. La solución desalinizada de fenilboronato se puede usar directamente en otras reacciones, como, por ejemplo, en una reacción de apareamiento de Suzuki, para producir compuestos químicos adicionales, como, por ejemplo, 6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)-4-amino picolinatos, por ejemplo, metil-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilatos.

Un esquema de reacción para la preparación de un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido a partir de un 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido se muestra a continuación:



donde X es F, OR₁, o NR₂R₃, Y es H o F, cada R₁, R₂, y R₃ es, de manera independiente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo butilo, y M es un derivado de ácido borónico. El esquema de reacción se encuentra descrito a continuación de manera detallada.

Un alquil litio se puede agregar o introducir a una solución que incluye el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido para facilitar una reacción de litiación entre el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y el alquil litio y formar una mezcla de reacción que incluye un 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido litiado. En al menos algunas realizaciones, el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido es 2-cloro-6-fluoranol (2,6-CFA). Los 1-cloro-3-fluor-2-bencenos sustituidos se pueden producir mediante técnicas convencionales, que no se describen en forma detallada en la presente. El alquil litio puede ser cualquier compuesto que incluye litio y un grupo funcional alquilo (es decir, de cadena recta, cadena ramificada, o de configuración cíclica), como, por ejemplo, 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 más realizaciones, el alquil litio es *n*-BuLi. Los litios de alquilo se encuentran disponibles en el comercio

de diversas fuentes, que incluyen a Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO). En las realizaciones en las que el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido es 2,6-CFA y el alquil litio es *n*-BuLi, el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido litiado puede ser 6-cloro-2-fluor-3-litioanisol (Li-2,6-CFA).

La reacción de litiación se puede realizar en un solvente orgánico inerte en el que el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido es al menos parcialmente soluble. En una o más realizaciones, el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido se disuelve al menos sustancialmente en el solvente orgánico inerte. El solvente orgánico inerte puede incluir, en forma no taxativa, un hidrocarburo C₅-C₈ (es decir, de cadena recta, ramificada o de configuración cíclica), como, por ejemplo, un pentano, un hexano, un ciclohexano, un iso-octano, un éter (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, glicoléteres que incluyen 1,2-dimetoxietano), o sus combinaciones. En al menos algunas realizaciones, el solvente orgánico inerte es 1,2-dimetoxietano (DME).

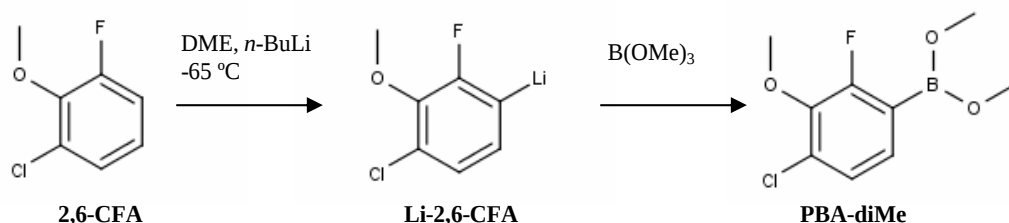
Se puede usar al menos un equivalente molar del alquil litio respecto del 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido. El alquil litio se puede agregar en un leve exceso respecto del compuesto 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido, como, por ejemplo, un exceso molar de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%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

Se puede agregar o introducir un derivado del ácido borónico electrófilo a la mezcla de reacción para hacer reaccionar o tomar contacto con el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido litiado y formar una solución salinizada de fenilboronato que incluye un (4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)boronato, el solvente orgánico inerte, y al menos una sal de litio, como, por ejemplo, metóxido de litio. El derivado de ácido borónico electrófilo puede ser un borato de trialquilo, como, por ejemplo, borato de trimetilo (B(OMe)₃), borato de triisopropilo (B(O*i*Pr)₃) o borato de trietilo (B(OEt)₃). En al menos algunas realizaciones, el derivado del ácido borónico electrófilo es B(OMe)₃. En las realizaciones en las que el derivado de ácido borónico electrófilo es B(OMe)₃ y el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido litiado es Li-2,6-CFA, el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato

sustituido puede ser 4-cloro-2-fluor-3-metoxufenilboronato de dimetilo (PBA-diMe). El derivado del ácido borónico electrófilo se puede agregar lentamente, mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción a una temperatura inferior o igual a aproximadamente -65°C . La mezcla de reacción se puede agitar durante un tiempo suficiente como para que el derivado de ácido borónico electrófilo reaccione con el 1-fluor-2-sustituido-3-clorobenceno. Hacia el final de la reacción, la solución salinizada de fenilboronato puede tener una temperatura dentro de un rango de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C (por ejemplo, temperatura ambiente).

A los efectos de aislar el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, se puede agregar o introducir un gas de CO_2 a la solución salinizada de fenilboronato (por ejemplo, mediante el burbujeo de CO_2 a través de la solución de fenilboronato salinizada) o se puede agregar un sólido de dióxido de carbono (hielo seco) para hacer reaccionar con la al menos una sal de litio y formar una mezcla que incluye sólidos precipitados, como, por ejemplo, metilcarbonato de litio. Los sólidos precipitados se pueden separar o retirar sustancialmente (por ejemplo, por filtración de la mezcla) para formar una solución desalinizada de fenilboronato que incluye el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido en el solvente orgánico inerte. En al menos algunas realizaciones, la solución de fenilboronato desalinizada incluye PBA-diMe en DME. El 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido puede permanecer en la solución desalinizada de fenilboronato y se puede usar directamente en reacciones posteriores sin una concentración o secado adicional. Opcionalmente, la solución de fenilboronato desalinizado se puede desolvatar bajo presión reducida o mediante la cristalización para aislar el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido como un sólido.

El esquema de reacción detallado a continuación ilustra una conversión representativa de 2,6-CFA a PBA-diMe:



El 2,6-CFA se puede hacer reaccionar con $n\text{-BuLi}$ en DME anhidro a una temperatura inferior o igual a aproximadamente -65°C para formar la mezcla de reacción que incluye Li-2,6-CFA . Se puede agregar o introducir B(OMe)_3 a la mezcla de reacción donde puede reaccionar o tomar contacto con el Li-2,6-CFA y formar la solución salinizada de fenilboronato que incluye PBA-diMe, DME, y al menos una sal de litio. Se puede burbujear CO_2 a través de la

solución de fenilboronato salinizada para reaccionar o tomar contacto con la al menos una sal de litio y formar la mezcla que incluye metilcarbonato de litio, PBA-diMe, y DME. La mezcla se puede filtrar para retirar sustancialmente el metilcarbonato de litio y formar la solución de fenilboronato desalinizada que incluye PBA-diMe en DME. Un rendimiento del PBA-diMe puede ser superior o igual a aproximadamente 90%, como, por ejemplo, superior o igual a aproximadamente 95%, o superior o igual a aproximadamente 97%.

La solución de fenilboronato desalinizada o un sólido de 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido se puede utilizar en reacciones químicas adicionales, como, por ejemplo, en una reacción de apareamiento de Suzuki. Por medio de un ejemplo no limitativo, la solución desalinizada de fenilboronato (o el sólido de 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido) puede sufrir una reacción de apareamiento cruzado con el 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (es decir, aminopiridid metiléster-AcAP-Me acetilado), para producir o formar un 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato de metilo, como, por ejemplo, 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo (Ac729-Me). La reacción de apareamiento cruzado se puede producir en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base. En al menos algunas realizaciones, 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 como un sólido o se puede proporcionar en un solvente como, por ejemplo, MIBK, MeCN, EtOAc, tolueno, agua, o sus combinaciones. En las realizaciones alternativas, el PBA-diMe se puede usar para producir ácido 2-(4-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)-6-amino-4-pirimidin carboxílico. El compañero de apareamiento para PBA-diMe sería 6-acetilamino-2-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo o su versión no protegida, el ácido 6-amino-2-cloropirimidin-4-carboxílico.

El catalizador de paladio, el ligando y la base se pueden agregar a una mezcla desoxigenada que incluye al AcAP-Me y la solución desalinizada de fenilboronato (o el sólido de 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido) para formar una mezcla de reacción de apareamiento. La mezcla de reacción de apareamiento 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 apareamiento cruzado y formar una tercera solución de múltiples fases que posee una fase orgánica que incluye al 6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)-4-amino picolinato, por ejemplo, metil-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato. El catalizador de paladio se puede retirar, por ejemplo, al exponer la tercera solución de múltiples fases a celite, y la fase orgánica se puede separar o extraer. En las realizaciones en las que la mezcla de reacción de apareamiento incluye PBA-diMe y AcAP-Me, el rendimiento de

Ac729-Me puede ser superior a aproximadamente 85%, como, por ejemplo, superior a aproximadamente 90%, o superior a aproximadamente 95%.

El uso de un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido en una reacción de apareamiento con AcAP-Me para producir un 6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)-4-aminopicolinato, por ejemplo, metil-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato, es deseable en comparación con el uso de un ácido (4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)borónico (por ejemplo, PBA) o con el uso de éster de 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido (por ejemplo, PBE) debido a que permite producir el 6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)-4-aminopicolinato, por ejemplo, metil- 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido) piridin-2-carboxilato, con menos operaciones de unidad (por ejemplo, operaciones generalmente asociadas con, por ejemplo, la formación de PBA o PBE, como, por ejemplo, hidrólisis, primera separación de fases, lavado orgánico, segunda separación de fases, acidulación, y extracción, se pueden omitir). Incluso, el uso de la solución salinizada de fenilboronato que incluye al 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, el solvente orgánico inerte, y la al menos una sal de litio en una reacción de apareamiento con AcAP-Me produce metil-4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato en rendimientos muy pobres (por ejemplo, inferiores a 5%). Sin limitarse a una teoría en particular, se cree que los rendimientos muy pobres se deben a la hidrólisis efectuada por la presencia de la al menos una sal de litio. Convenientemente, el agregado o la introducción de gas de CO₂ o un sólido de CO₂ (hielo seco) a la solución salinizada de fenilboronato facilita el retiro de la al menos una sal de litio, lo cual permite producir el metil-4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato con buenos rendimientos (por ejemplo, superiores o iguales a 85%) mediante una reacción de apareamiento entre la solución desalinizada de fenilboronato y el AcAP-Me.

El agregado o la introducción de gas de CO₂ o de un sólido de CO₂ (hielo seco) a la solución salinizada de fenilboronato para aislar el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido en el solvente orgánico inerte también provee la oportunidad de reciclar o recuperar el solvente orgánico inerte antes de agregar o introducir agua al solvente orgánico inerte. Generalmente, para utilizarse en la reacción de litiación entre el 1-cloro-3-fluor-2-benceno sustituido y el alquil litio, el solvente orgánico inerte se mantiene sustancialmente libre de agua (generalmente mencionado como "seco"). Debido a que al menos algunos solventes orgánicos inertes como, por ejemplo, DME, son sustancialmente miscibles en agua, la separación del solvente orgánico inerte del agua puede ser difícil y contraproducente. El proceso para sintetizar un ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenilborónico sustituido o un éter de 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido generalmente expone el solvente orgánico inerte a agua (por ejemplo, durante la hidrólisis del (4-cloro-2-fluor-3-fenilo

sustituido)boronato por medio de una base acuosa). Por el contrario, el aislamiento del 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido en el solvente orgánico inerte con un gas de CO₂ o un sólido de CO₂ (hielo seco) y el uso de la solución desalinizada de fenilboronato para producir 6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)-4-aminopicolinatos, por ejemplo, metil-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato, pueden sortear la exposición del solvente orgánico inerte al agua, con lo cual permiten un reciclado o una reutilización más efectiva del solvente orgánico inerte para los procesos de litación adicionales.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar las realizaciones de la presente descripción de manera más detallada. Estos ejemplos no han de interpretarse como exhaustivos o exclusivos en cuanto al alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis, aislamiento y uso de PBA-diMe

Una solución de 2,6-CFA (15,2 g, 93,5 mmol) en DME anhidro (118 mL) se preparó en una botella de 500 mL. Se agregaron tamices moleculares para retirar el agua y el contenido del agua se midió mediante una titulación de Karl Fischer a fin de asegurar < 100 ppm de agua (80 ppm medido). La solución se transfirió a un reactor a través de un puerto de septum y se reemplazó el septum. Se inició una almohadilla de nitrógeno. Se inició un agitador y se estableció en 270 rpm. Se llenó por la mitad un plato dewar bajo el reactor con solvente de acetona. Se agregaron lentamente trozos de hielo seco. Una vez que el solvente de baño estaba frío, se agregó más solvente lentamente de manera que el nivel de solvente de baño se hallara por encima del nivel de la solución de 2,6-CFA en el reactor. El baño se mantuvo a -76°C durante el experimento mediante el agregado de trozos de hielo seco en forma periódica. La solución de 2,6-CFA se dejó enfriar hasta -72°C. Se cargó *n*-BuLi en hexanos (2,5 M, 41,5 ml) en una jeringa de plástico de 60 mL y se ubicó sobre una bomba de jeringa. La bomba de jeringa se inició con una velocidad de adición de 0,7 ml/min. La adición de *n*-BuLi se completó luego de 64 minutos. La solución de reacción se mantuvo en -72°C durante 57 minutos. Se cargó B(OMe)₃ (13,1g, 14,06 mL) en una jeringa de plástico de 24 mL y se ubicó sobre la bomba de jeringa. El agitador se aumentó hasta 302 rpm. Con la solución de la reacción a -72°C, la bomba de jeringa se inició con una velocidad de adición de 0,4 mL/min. La adición de borato se completó luego de 40 minutos. La solución de la reacción se dejó en el baño frío durante la noche a 220 rpm de agitación. Se recogió un total de 153 g de la solución de la reacción que contenía PBA-diMe. Se utilizó un método de CG con un estándar interno para cuantificar la cantidad de PBA-diMe en la solución. Se calculó una conversión a PBA-diMe de 98% con 2% del 2,6-CFA original no convertido también cuantificado. La solución de

PBA-diMe se agitó a 18°C en el reactor. El agitador se inició y estableció en 294 rpm. El gas de CO₂ de una pequeña botella de lectura se burbujeó lentamente hacia la solución a través de un tubo de vidrio de ¼ pulgada (0,635 cm) durante 42 minutos. La solución se calentó hasta 21°C. Se agregó un total de 7,2 g (1,5 equivalentes) de gas de CO₂. La mezcla era muy turbia con sólidos blancos finos. La mezcla (153 g) se filtró en un embudo Buchner de 7,5 cm con el uso de papel de filtro #1 Whatman y un aspirador de agua. Los sólidos blancos finos se retiraron (metilcarbonato de litio). Se utilizaron 3,5 g de hexano para enjuagar los sólidos. Se recogieron 141 g de filtrado. Se recogieron 3,5 g de sólidos blancos secos. La solución de filtrado de PBA-diMe se colocó en un matraz de base redonda de 500 mL sobre un rotovap equipado con un aspirador de agua, una trampa de hielo seco y un receptor superior. El roto-vap se inició con el baño a 25°C. El vacío oscilaba de 45 mmHg hasta 15 mmHg y la temperatura final del baño fue de 31°C. Luego de 17 minutos, se recogieron 106,5 g del solvente superior y quedaron 30,1 g de la parte inferior. El análisis de la parte inferior mediante CG proporcionó 59,4% en peso de PBA. El procedimiento resultó en una recuperación de 97% de PBA. Se utilizó algo de la solución de filtrado de PBA-diMe en una reacción de apareamiento de Suzuki. A un matraz de base redonda de 3 bocas de 50 mL equipado con un condensador, una sonda de temperatura termopar, una varilla de agitación magnética y un orificio de entrada de N₂ se agregó AcAP-Me (3,0 g, 11,4 mmol). Al matraz de base redonda, se agregó PPh₃ (90 mg, 0,342 mmol) seguido por bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, 37 mg, 0,114 mmol). Se agregó Pd(OAc)₂ (26 mg, 0,114 mmol) en forma de sólido al matraz de base redonda bajo una atmósfera de nitrógeno. Los solventes, tolueno (16,3 mL) y acetonitrilo (3,0 mL), se burbujearon en forma separada con N₂ durante 30 minutos con agitación y luego, se agregaron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de agregar una solución acuosa de K₂CO₃ (22,8%, 17 mL, burbujeadada previamente durante 30 minutos con N₂). La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C y se agitó durante 2 horas. Luego de 2 horas, la reacción se muestreó mediante CG para determinar la compleción de la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se transfirió a un embudo separador calentado y se separaron las fases. La fase orgánica se muestreó mediante CG con un estándar interno (valerofenona) para proporcionar Ac729-Me (3,55 g, 81%) con una conversión del 89%.

Ejemplo 2: Ejemplo comparativo

Se pesó directamente 2,6-CFA (144,5g, 900 mmol) en un matraz de base redonda, de 2 litros y tres bocas equipado con un agitador mecánico vertical, una sonda de temperatura termopar, y un orificio de entrada de N₂. Se agregó DME anhidro (1125 mL) al matraz de base redonda. La reacción se enfrió hasta -78°C con un baño de hielo seco/acetona. Una vez que la

reacción alcanzó una temperatura de aproximadamente -77°C , se agregó lentamente *n*-BuLi (425 mL, 1035 mmol, 2,5M en Hexanos) por goteo con el uso de una bomba de jeringa durante un período de 1 hora. La mayor temperatura alcanzada durante la adición fue de $-68,8^{\circ}\text{C}$. Luego de completarse la adición de *n*-BuLi, la reacción se dejó agitar durante 1 hora a $-73,5^{\circ}\text{C}$. Transcurrida 1 hora, se agregó por goteo B(OMe)_3 (10,5 mL, 93,42 mmol) con el uso de un embudo de adición durante aproximadamente 1 hora. La mayor temperatura alcanzada durante la adición fue de $-65,6^{\circ}\text{C}$. Una vez completada la adición de B(OMe)_3 , se entibió la mezcla de la reacción hasta la temperatura ambiente durante la noche. Una vez que la mezcla de la reacción alcanzó la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora más a esa temperatura ($\sim 20,4^{\circ}\text{C}$). Se retiró una solución de PBA-diMe (115,74 g) para las reacciones y los estudios de la estabilidad. Se analizó el PBA-diMe mediante CG con un estándar interno (valerofenona) para proporcionar 17,07% en peso de PBE (13,02% en peso de PBA). El procedimiento resultó en una recuperación de 95% de PBA. Se utilizó algo de la solución de PBA-diMe en una reacción de apareamiento de Suzuki. A un matraz de 50 mL, de base redonda y 3 bocas, equipado con un condensador, una sonda de temperatura termopar, una varilla de agitación magnética y un orificio de entrada de N_2 se agregó AcAP-Me (3,0 g, 11,4 mmol). Al matraz de base redonda, se agregó PPh_3 (90 mg, 0,342 mmol) seguido de TBAB (37 mg, 0,114 mmol). Se agregó Pd(OAc)_2 (26 mg, 0,114 mmol) en forma de sólido al matraz de base redonda bajo una atmósfera de N_2 . Se burbujeó MeCN (19,0 mL) en forma separada con N_2 durante 30 min con agitación, luego se agregó al matraz de base redonda. La solución de PBA-diMe (17,07% en peso, 14,82 mmol) se burbujeó con N_2 durante 30 min con agitación y, luego, se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de agregar una solución acuosa de K_2CO_3 (22,8%, 17 mL, previamente burbujeada durante 30 min con nitrógeno). La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C y se agitó durante 2 horas. Luego de 2 horas, la reacción se muestreó por CG para determinar la compleción de la reacción. La CG mostró muy poco producto ($<5\%$). La CG también mostró un consumo completo de AcAP-Me (posiblemente debido a la hidrólisis).

Mientras la invención puede ser objeto de diversas modificaciones y formas alternativas, las realizaciones específicas se han descrito en la presente a modo de ejemplo en forma detallada. Sin embargo, ha de entenderse que la invención no se limita a las formas particulares descritas. En cambio, la invención ha de cubrir todas las modificaciones, los equivalentes, y las alternativas que quedan comprendidas dentro del alcance de la invención de acuerdo con lo definido por las siguientes reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes legales.

REIVINDICACIONES

1. Un método para aislar un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, que comprende: agregar un gas de dióxido de carbono o un sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a una solución que comprende un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, un solvente orgánico inerte, y al menos una sal de litio para hacer reaccionar la al menos una sal de litio con el gas de dióxido de carbono y formar una mezcla que comprende al 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, el solvente orgánico inerte y un sólido precipitado; y retirar el sólido precipitado de la mezcla.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el agregado de gas de dióxido de carbono o el sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a una solución que comprende 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, un solvente orgánico inerte, y al menos una sal de litio que comprende burbujear el gas de dióxido de carbono a través de la solución a una temperatura dentro de un rango de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el agregado del gas de dióxido de carbono o del sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a una solución que comprende un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, un solvente orgánico inerte, y al menos una sal de litio, comprende agregar un gas de dióxido de carbono a una solución que comprende 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo, 1,2-dimetoxietano, y al menos una sal de litio.
4. El método de la reivindicación 2, en donde el retiro del sólido precipitado de la mezcla comprende recuperar 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo en 1,2-dimetoxietano.
5. El método de la reivindicación 3, en donde la recuperación del 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo en 1,2-dimetoxietano comprende obtener un rendimiento de 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo superior o igual a aproximadamente 90%.

6. Un método para sintetizar y asilar el 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo, que comprende:

poner en contacto una solución que comprende 2-cloro-6-fluoranol y 1,2-dimetoxietano con *n*-butil litio para formar una mezcla de reacción que comprende 6-cloro-2-fluor-3-litioanol y el 1,2-dimetoxietano;

contactar la mezcla de reacción con el borato de trimetilo para formar una solución salinizada de fenilboronato que comprende 4-cloro-2-fluor-3- metoxifenilboronato de dimetilo, el 1,2-dimetoxietano, y al menos una sal de litio;

introducir un gas de dióxido de carbono o un sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a la solución salinizada de fenilboronato para formar una mezcla que comprende al 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo, el 1,2-dimetoxietano, y el metilcarbonato de litio; y

separar el metilcarbonato de litio para formar una solución desalinizada de fenilboronato que comprende al 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo y el 1,2-dimetoxietano.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la introducción del gas de dióxido de carbono o el sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a la solución salinizada de fenilboronato para formar una mezcla que comprende 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo, 1,2-dimetoxietano, y metilcarbonato de litio, comprende burbujear el gas de dióxido de carbono a través de la solución salinizada de fenilboronato a una temperatura dentro de un rango de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.

8. El método de la reivindicación 6, en donde la separación del metilcarbonato de litio para formar una solución desalinizada de fenilboronato que comprende al 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo, 1,2-dimetoxietano, y el metilcarbonato de litio, comprende obtener un rendimiento de 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo superior o igual a aproximadamente 90%.

9. El método de la reivindicación 8, que además comprende usar la solución desalinizada de fenilboronato sin una concentración o un secado.

10. Un método para usar un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido que comprende hacer reaccionar el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido con 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo para producir un metil-4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato.

11. El método de la reivindicación 10, en donde la reacción del 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido con el 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo comprende hacer reaccionar el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido con el 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato 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-metilpentan-2-ona, acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo, y agua.

12. El método de la reivindicación 10, en donde la reacción del 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido con el 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo para producir el metil-4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato comprende hacer reaccionar 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo con el 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo para producir 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.

13. El método de la reivindicación 12, en donde la reacción del 4-cloro-2-fluor-3-metoxifenilboronato de dimetilo con el 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo para producir el 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo comprende obtener un rendimiento del 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo superior o igual a aproximadamente 85%.

14. El método de la reivindicación 10, en donde la reacción del 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido con el 4-acetilamino-3,6-dicloropiridine-2-carboxilato de metilo para producir el metil-4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato comprende:

agregar un catalizador de paladio, un ligando, y una base a una mezcla desoxigenada que comprende el (4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)boronato, 4-acetilamino-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo, y al menos un solvente para formar una mezcla de reacción de apareamiento;

agitar la mezcla de reacción de apareamiento a una temperatura dentro de un rango de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C para formar una solución de múltiples fases que comprende una fase acuosa y una fase orgánica, donde la fase orgánica comprende al metil-4-acetilamino-3-cloro-6- (4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido)piridin-2-carboxilato; y separar la fase orgánica de la fase acuosa.

15. Un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido producido mediante un proceso que comprende:

agregar un gas de dióxido de carbono o un sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a una solución que comprende un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, un solvente orgánico inerte, y al menos una sal de litio para hacer reaccionar la al menos una sal de litio con el gas de dióxido de carbono y formar una mezcla que comprende al 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, el solvente orgánico inerte, y un precipitado sólido; y

retirar el sólido precipitado de la mezcla;

en donde el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido se obtiene a un rendimiento superior o igual a aproximadamente 90%.

Buenos Aires, enero de 2013, p.p. de DOW AGROSCIENCES LLC.

Claudia Serritelli

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application DOW AGROSCIENCES LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from OPPENHEIMER, Jossian to DOW AGROSCIENCES LLC, dated 14 March 2012 (14.03.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MENNING, Catherine A. to DOW AGROSCIENCES LLC, dated 16 March 2012 (16.03.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from HENTON, Daniel R. to DOW AGROSCIENCES LLC, dated 14 March 2012 (14.03.2012)

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
CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES
FUNCIONES INDICADAS

Bernarda R. de Marín
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 Ally Brewer
Deputy

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

a 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.

Ciudad INDIANAPOLIS
Estado INDIANA

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
named Dow AgroSciences LLC Company.

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 AM 11:56

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

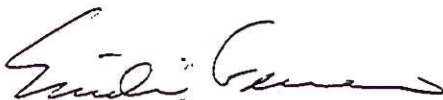
E. S. D.

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 declaré(aron) que la(s) firma(s) que suscriben
 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 de la descripción

Los métodos para aislar un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido incluyen agregar un gas de dióxido de carbono o un sólido de dióxido de carbono (hielo seco) a una solución que comprende un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, un solvente orgánico inerte, y al menos una sal de litio para hacer reaccionar la al menos una sal de litio con el gas de dióxido de carbono o con el sólido de dióxido de carbono (hielo seco) y formar una mezcla que comprende al 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, el solvente orgánico inerte, y un sólido precipitado. El sólido precipitado se puede retirar de la mezcla. También se describen métodos para usar 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronatos sustituidos para producir metil-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluor-3-fenilo sustituido) piridin-2-carboxilatos. Se describe también un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido producido mediante uno de los métodos de aislamiento de un 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido, en donde el 4-cloro-2-fluor-3-fenilboronato sustituido se obtiene a un rendimiento superior o igual a aproximadamente 90%.