

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 14-158850- -6                                | FECHA: 2016-06-15 08:25:58                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 11                                 |
| ACT: 519 TRASLADOINFORME                          |                                            |

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)  
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

**Asunto:** Radicación: 14-158850- -6  
Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 519  
Oficio: 7187  
Folios: 11

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | pct/us2012/070967 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 20/12/2012        |            |   |                               |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                                  |                   |
|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| Descripción:      | Radicado N° 14-158850-00000-0000 | 22/Julio/2014     |
| Reivindicaciones: | Radicado N° 14-158850-00000-0000 | 22/Julio/2014     |
|                   | Radicado N° 14-158850-00005-0000 | 25/Febrero/2016   |
| Prioridad:        | US 61/582,173                    | 30/Diciembre/2011 |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las

reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 14-158850-00005-0000).

Título de la solicitud: “MÉTODOS DE FORMACIÓN DE ÉSTERES PINACÓLICOS DE ÁCIDO 4-CLORO-2-FLUORO-3-SUSTITUIDO-FENILBORÓNICO Y SUS MÉTODOS DE USO”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de un éster de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, que tenga un punto de fusión relativamente mayor de 39-41°C, y que se pueda formar eficazmente y usar eficientemente en procesos posteriores, como la producción de intermediarios herbicidas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona métodos para formar ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico y a métodos de uso de ésteres pinacólicos de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico. También se refiere a métodos para formar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (PBE-pinacol) y a sus métodos de uso.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07B61/00; C07F5/02.

#### 4. De la solicitud de patente

##### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- Las reivindicaciones 1-20 no definen correctamente las características técnicas esenciales de las etapas comprendidas en las síntesis, tales como temperatura, atmósfera, solventes y tiempo. Se sugiere definir adecuadamente las etapas de los métodos reclamados.
- Las reivindicaciones 1-7, hacen referencia a un método para formar un éster pinacólico. Sin embargo, las expresiones *“alquil litio”*, *“derivado de ácido borónico electrofílico”*, *“base acuosa”*, *“ácido”*, *“reacción de acoplamiento de Suzuki”*, *“un solvente”*, *“un reactivo de acoplamiento de Suzuki”*, *“un catalizador de paladio”*, *“un ligando”* y *“una base”*, son muy amplias, dado que abarcan un número indeterminado de compuestos que a su vez dan origen a un elevado número de composiciones de las cuales no se observa sustento en la descripción en cuanto a su preparación o efecto técnico. Se sugiere que el solicitante elimine del capítulo reivindicatorio cada una de las expresiones antes mencionadas y las reemplace por el nombre químico específico y particular de los compuestos que fueron empleados y ensayados en el método que se pretende reclamar.

Se observa que estas características se encuentran contenidas en las reivindicaciones 8 – 13, por lo que se sugiere eliminar las reivindicaciones 1 – 7.

- Las reivindicaciones 8 – 9, 13 – 15 y 17 - 20, no son concisas, porque los términos: *“por lo menos”*, *“aproximadamente”* y *“al menos”*, son imprecisos, por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término preciso o un rango concreto.
- Las reivindicaciones 14 y 17 no son concisas, ya que los términos *“solvente”*, *“reactivo de acoplamiento de Suzuki”*, *“catalizador de paladio”*, *“ligando”* y *“base”* no especifican un compuesto específico por su nombre químico o fórmula, sino por la

función que desempeñan. Se sugiere especificar los reactivos utilizados, además de las condiciones de reacción.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones y correcciones necesarias.

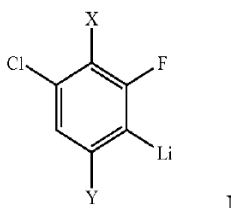
## 5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: diciembre 30 de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

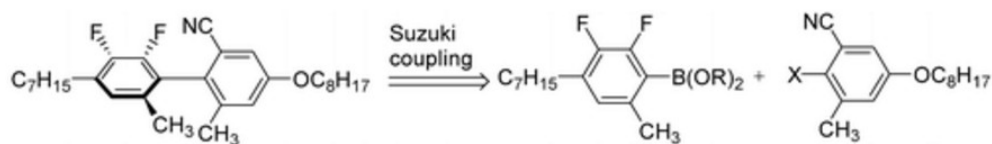
| Ítem | Documento      | Título                                                                                                                                                | Fecha de Publicación |
|------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US7611647 (B2) | "PROCESS FOR THE SELECTIVE DEPROTONATION AND FUNCTIONALIZATION OF 1-FLUORO-2-SUBSTITUTED-3-CHLOROBENZENES"                                            | 03/Noviembre/2009    |
| D2   | Art. 1*        | "Application of the Suzuki Reaction as the Key Step in the Synthesis of a Novel Atropisomeric Biphenyl Derivative for Use as a Liquid Crystal Dopant" | 26/Julio/2003        |

\*Application of the Suzuki Reaction as the Key Step in the Synthesis of a Novel Atropisomeric Biphenyl Derivative for Use as a Liquid Crystal Dopant. Cammidge, A. N. y Crépy, K. V. L. *Journal of Organic Chemistry*. 2003, 68 (17), 6832–6835.

El documento D1<sup>1</sup> divulga la desprotonación altamente selectiva de 1-fluoro-2-sustituido-3-clorobencenos, en la posición adyacente al sustituyente fluoro, con compuestos de alquil-litio. Los litio-bencenos resultantes son derivatizados o funcionalizados por reacción con reactivos electrófilos. Más particularmente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un litio-benceno de fórmula I (Col. 1, Líneas 34-50).



El documento D2<sup>2</sup> divulga la síntesis de un derivado funcionalizado bifenilo fuertemente atropisomérico, que está diseñado para poseer una gran momento dipolar lateral, utilizando un acoplamiento de Suzuki como el paso clave y, posteriormente resuelto por HPLC quiral (Resumen).



## 6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Nivel inventivo (Art 18 D486)

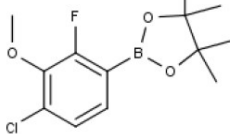
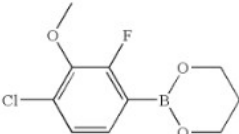
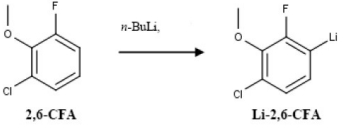
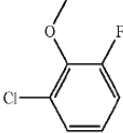
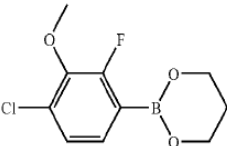
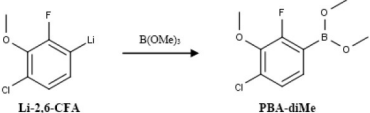
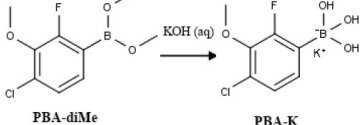
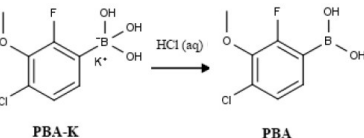
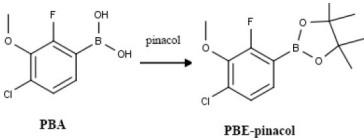
La reivindicación 8 consiste en: "Un método de formación de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, que comprende:..." (Radicado N°.

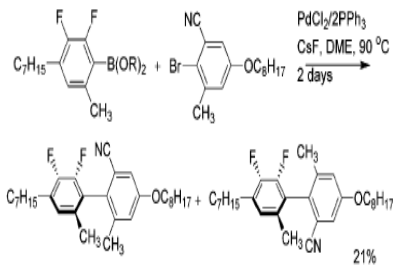
1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7611647B2&KC=B2&FT=D>

2 <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo034652s?journalCode=joceah>

14-158850-00005-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

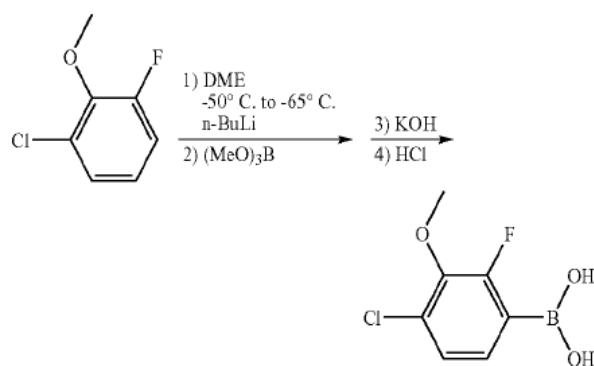
| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                           | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | D2                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <p>Método de formación de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, que comprende:</p>                                                                             | <p>Preparación de 2- (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) - [1,3,2] – dioxaborinano (Col. 3, Líneas 20-40)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Síntesis de un derivado de fenilo altamente funcionalizado (Resumen)</p> |
| <p>Poner en contacto 2-cloro-6-fluoroanisol con n-butil-litio para formar 6-cloro-2-fluoro-3—litioanisol</p>                                                                                        | <p>A una solución de 2-cloro-6-fluoroanisol en DME anhidro, adicionar n-butil-litio, luego trimetilborato. Posteriormente se agrega HCl y 1,3-propanodiol (Col. 3, Líneas 40-65)</p>  <p>1) 1000 ml<br/>DME -50° C.<br/>n-BuLi<br/>2) (MeO)<sub>3</sub>B<br/>3) HCl/water<br/>4) 1,3-prop. diol</p>  | <p>No se menciona</p>                                                       |
| <p>Poner en contacto el 6—cloro-2—fluoro—3—litioanisol con trimetilborato para formar 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetilo</p>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>No se menciona</p>                                                       |
| <p>Hacer reaccionar el 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetilo con hidróxido de potasio acuoso para formar (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio</p>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>No se menciona</p>                                                       |
| <p>Hacer reaccionar el (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) trihidroxiborato de potasio con ácido clorhídrico acuoso para formar ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico</p>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>No se menciona</p>                                                       |
| <p>Hacer reaccionar el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil borónico con 2,3—dimetil—2,3-butanodiol para formar un 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano</p>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>No se menciona</p>                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Someter el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano a una reacción de acoplamiento de Suzuki en un medio con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-un solvente,</li> <li>-un reactivo de acoplamiento de Suzuki</li> <li>-un catalizador de paladio</li> <li>-un ligando</li> <li>-una base</li> </ul> | <p>No se menciona</p> |  <p>Acoplamiento de Suzuki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Solvente: DME</li> <li>- Reactivo de acoplamiento de Suzuki: Ester boronato</li> <li>-Catalizador: PdCl2</li> <li>-Ligando: PPh3</li> <li>-Base: CsF (Pág. 6835, Col. 2)</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8 porque divulga un procedimiento para la preparación de 2- (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) - [1,3,2] - dioxaborinano (Col. 3, Líneas 20-25).

Adicionalmente, el documento D1 enseña que una solución de 2-cloro-6-fluoroanisol (100 g) en 1 L de 1,2-dimetoxietano seco, se enfría a -70 ° C, se añaden 274 mL de 2,5 M n-BuLi en hexano durante 12 min. Durante la adición, se deja calentar la reacción a -50 ° C durante 20 min. Una pequeña muestra se extrae directamente, se diluyó con éter y se extrajo con agua. La fase orgánica se comprueba mediante GC. Posteriormente, la solución se enfría a -70 ° C, antes de añadir 74,4 g de borato de trimetilo, gota a gota. La adición dura 15 minutos y la solución incolora se calienta a 0 ° C, antes de adicionar 140 g de HCl al 37%. La solución incolora desprende un gas y se agita durante 20 min antes de transferir la mezcla de dos fases a un embudo de separación. La capa inferior de agua (285 ml) se separa. La fase orgánica se coloca en un matraz y se añaden 62 g de 1,3-propanodiol a la solución incolora turbia. La capa de agua reservada se extrae una vez con 300 ml de éter y las fases se separan en 195 ml de la fracción acuosa y aproximadamente 390 ml de fase orgánica. Se añade la fase orgánica en el matraz. Esta solución turbia se concentra y se calienta a 60-70 ° C para dar un aceite casi incoloro con algo de agua presente (Col. 3, Líneas 40-65).

Por otra parte, el documento D1 enseña la preparación del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico, que se resume a continuación (Col. 4, Líneas 10-65):



Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 9 y el procedimiento divulgado en D1 consisten en el derivado de boro presente en la molécula intermedia y en someter dicha molécula a un acoplamiento de Suzuki.

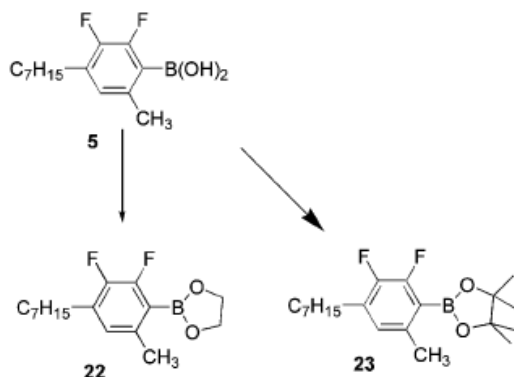
El efecto que logra incluir someter la molécula al acoplamiento de Suzuki es que se produce un intermediario herbicida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para conseguir un

intermediario herbicida.

Sin embargo, la utilización de acoplamientos de Suzuki para generar moléculas derivadas de fenilo altamente funcionalizadas, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a reacciones de Suzuki, que uno de los métodos más usados y versátiles para sintetizar biarilos (Pág. 6832, Col. 2).

Es importante resaltar, que si bien en el documento D1 el diol utilizado es diferente al de la solitud (1,3-propanodiol en D1 y 2,3-dimetil-2,3-butanodiol en la presente solicitud) y por lo tanto, el producto intermediario que es sometido al acoplamiento de Suzuki es diferente, la persona del oficio normalmente versada en la materia esperaría obtener el mismo producto final de la reivindicación 9, independientemente del diol utilizado como intermediario, ya que el sustituyente organoborónico no se encuentra en el producto final, y el uso de 1,3-propanodiol o 2,3-dimetil-2,3-butanodiol, se encuentra sugerido en el documento D2 (Pág. 6834, esquema 3).



En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el acoplamiento de Suzuki del documento D2 en el procedimiento divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por otra parte, el documento D2 muestra que todos los reactivos y disolventes se secan cuidadosamente antes de su uso, y para el acoplamiento de Suzuki, el derivado de boro 22 (ver esquema anterior), fluoruro de cesio (138 mg, 0,906 mmol), cloruro de paladio (1,7 mg, 0,009 mmol), trifenilfosfina (4,9 mg, 0,018 mmol), el derivado halogenado (100 mg, 0,309 mmol) y DME (10 ml), se calentaron a 90 °C durante 2 días en atmósfera de nitrógeno seco. El disolvente se eliminó mediante presión reducida y se adicionaron diclorometano y agua (Material suplementario documento D2, Pág. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 9 – 20 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas. Se reitera que, según lo dicho antes, las reivindicaciones 1 – 7 son generalizaciones de las reivindicaciones 8 – 13, por lo que tampoco se considera que posean nivel inventivo.

Las reivindicaciones 1 – 20 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

## 7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento      | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|----------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US7611647 (B2) | 1-20                       | Nivel Inventivo      |
| D2   | Art. 1         | 1-20                       | Nivel inventivo      |

## 8. Respuesta a los argumentos de la solicitante

### Argumentos con respecto a la falta de claridad

1. El solicitante argumenta que *“Con respecto a la objeción formulada a la reivindicación 1 por ser amplia y general, se pone de presente que dicha reivindicación se ha modificado especificando la estructura del éster pinacólico...”*

Se aclara que la estructura especificada, corresponde a una razonable generalización de los ejemplos mostrados, por lo que se presenta concisión en el nuevo capítulo reivindicatorio respecto a las sustituciones en la posición 3 del anillo.

2. El solicitante afirma que *“con respecto a la objeción formulada a las reivindicaciones 2, 10, 19 y 21 por describir el método por medio del rendimiento, se pone de presente que estas reivindicaciones han sido eliminadas del pliego reivindicatorio...”* y *“con respecto a la objeción formulada a la reivindicación 16 por hacer referencia a un uso, se pone de presente que dicha referencia se ha eliminado...”*

Las objeciones respecto a los usos o caracterización de métodos por los rendimientos obtenidos han sido superadas, al eliminar las reivindicaciones donde estas eran reclamadas.

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

Se aclara que sí se encuentran efectos significativos al variar los rangos reclamados. Las reacciones químicas son dependientes de factores como tiempo y temperatura, por lo que cambios en estos parámetros pueden afectar los rendimientos de las reacciones, por ejemplo, a mayores tiempos de reacción se puede presentar un menor rendimiento<sup>3</sup>, debido posiblemente a la baja estabilidad de los productos obtenidos, por lo que es necesario reclamar rangos exactos, donde se evidencie el efecto técnico mostrado en los ejemplos.

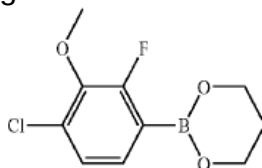
### Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo

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

Se aclara que el documento D1 enseña que los litiobencenos resultantes de la invención, precursores de herbicidas, son posteriormente derivatizados o funcionalizados por reacción con reactivos electrofílicos (Col. 1, Líneas 35-40), donde los ésteres ácidos borónicos son particularmente preferidos (Col. , Líneas 65-67),

3 <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471220396> Synthetic Organic Libraries: Solid-Phase Discrete Libraries, en Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies, Seneci, P. John Wiley & Sons. 2003. Pág. 246.

dando lugar a compuestos de la siguiente estructura (Col. 3, Líneas 35-40):



No obstante, no se menciona específicamente las reacciones de acoplamiento de Suzuki, este tipo de compuestos derivados de boro, son ampliamente conocidos por utilizarse en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono, entre los que se encuentran los acoplamientos de Suzuki<sup>4</sup>, por lo que la persona normalmente versada en la materia, en vista de las enseñanzas del documento D1 hubiera llegado a este tipo de reacciones.

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

El solicitante tiene razón. D3 utiliza derivados de ácidos borónicos como precursores para la formación de radiografías de emisión de positrones y no sugiere someter los compuestos a acoplamientos de Suzuki. Por lo tanto, D3 no fue utilizado para realizar el nuevo examen de patentabilidad.

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

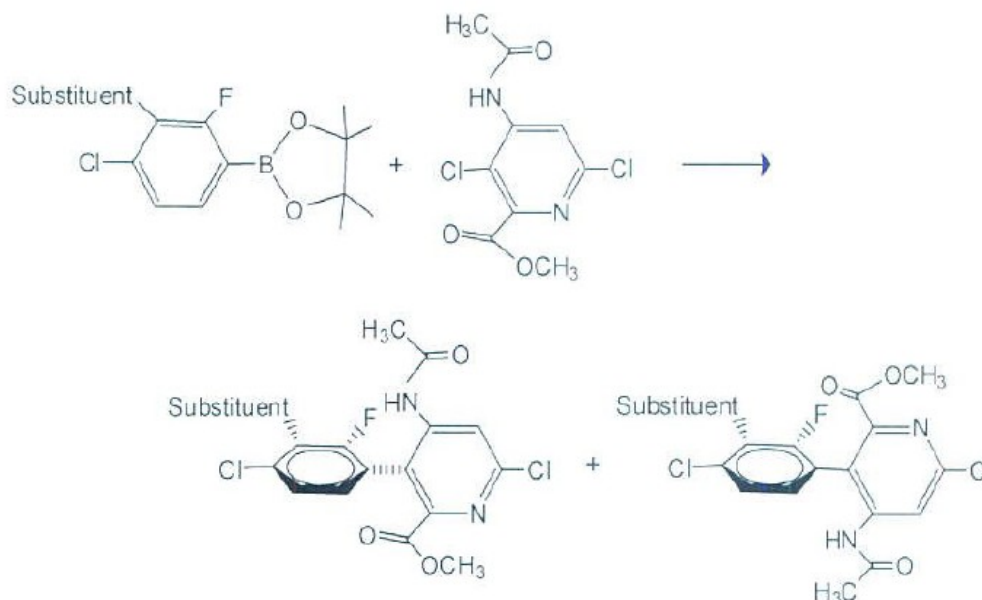
Se aclara que, efectivamente, D2 enseña reacciones de acoplamiento de Suzuki con impedimento estérico. Sin embargo, es importante resaltar que el único catalizador empleado es el de paladio, y que el fluoruro de cesio es la base utilizada en la reacción, como es especificado por sus autores (Pág. 6835, Párr.1).

De tal forma, si bien se presentan diferencias en las bases empleadas (CsF en el documento D2 y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en la presente solicitud), es necesario tener en cuenta que las sales de fluoruro se utilizan cuando se presentan impedimentos estéricos y que bases como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> son débiles, y por lo tanto eficaces para una amplia gama de reacciones de acoplamiento de los ácidos arilborónicos, y que no son adecuadas para reactivos que estén impedidos estéricamente en posición *orto*<sup>5</sup>, como es el caso de D2, por lo que es de esperarse que la persona normalmente versada en la materia realizara el cambio de base al pasar de los reactivos de D2 a los reactivos mostrados en la presente solicitud.

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

4 <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527606548> Structure, Properties, and Preparation Of Boronic Acid Derivatives. Overview of Their Reactions and Applications, en Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine. Hall, D.G. Wiley-VCH. 2005. Pág. 69.

5 <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527619535> Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides. Miyaura, N. en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. Meijere, A. et al. Wiley-VCH. Vol. 2, 2004. Pág. 71-74.



*“Como se muestra anteriormente, la solicitud divulga un metodo en donde la reaccion de acoplamiento de Suzuki entre ester pinacolico de acido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronico (es decir, un ester pinacolico de acido boronico con impedimenta esterico) y un compuesto de haluro con impedimento esterico puede ser obtenido en la presencia de un catalizador Pd, un ligando, una base y un solvente, y en la ausencia de fluoruro de cesio”*

Se aclara que el solicitante no divulga un método donde se realice un acoplamiento de Suzuki para obtener un producto con impedimento estérico.

Como se observa en la descripción de la presente solicitud (Radicado N° 14-158850-00000-0000, Pág. 14, Párr. 1) *“la solución de éster pinacólico... se puede someter a una reacción de acoplamiento cruzado... para producir o formar un 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato, como 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinato de metilo”*, la sustitución se da sobre el cloro ubicado en la posición 6 del 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato y no sobre el cloro localizado en la posición 3, como se encuentra representado en la figura que se muestra en la respuesta al primer examen de patentabilidad (Radicado N° 14-158850-00005-0000, Pág. 7).

Por lo tanto, al darse la sustitución en la posición 6, el producto obtenido no presenta impedimento estérico, y es de esperarse que se pueda sintetizar con mayores rendimientos respecto a los reportados en el estado de la técnica en D2, que si presentan dicho impedimento en la posición 3, donde se lleva a cabo la sustitución.

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

Se aclara que, como se mencionó anteriormente, la persona del oficio normalmente versada en la materia, con las enseñanzas del documento D1, donde se lleva a cabo la síntesis de derivados fenilborónicos y el documento D2, donde derivados fenilborónicos son empleados en reacciones de acoplamiento de Suzuki, sí hubiera llegado a la materia reclamada en la reivindicación 1.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2016-06-21

Elaboró: Diana Milena Sanchez Lancheros

Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer



US007611647B2

(12) **United States Patent**  
**Arndt et al.**

(10) **Patent No.:** **US 7,611,647 B2**

(45) **Date of Patent:** **Nov. 3, 2009**

(54) **PROCESS FOR THE SELECTIVE  
DEPROTONATION AND  
FUNCTIONALIZATION OF 1-FLUORO-2-  
SUBSTITUTED-3-CHLOROBENZENES**

(75) Inventors: **Kim E. Arndt**, Carmel, IN (US); **Mark  
V. M. Emonds**, Midland, MI (US);  
**James M. Renga**, Indianapolis, IN (US);  
**Jossian Oppenheimer**, Midland, MI  
(US)

(73) Assignee: **Dow AgroSciences LLC**, Indianapolis,  
IN (US)

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this  
patent is extended or adjusted under 35  
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **12/350,259**

(22) Filed: **Jan. 8, 2009**

(65) **Prior Publication Data**  
US 2009/0182168 A1 Jul. 16, 2009

**Related U.S. Application Data**

(60) Provisional application No. 61/010,918, filed on Jan.  
11, 2008.

(51) **Int. Cl.**  
**C07F 1/02** (2006.01)  
**C07C 65/00** (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** ..... **260/665 R**; 562/473; 562/474

(58) **Field of Classification Search** ..... 260/665 R;  
562/473, 474

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

7,300,907 B2 11/2007 Epp  
7,314,849 B2 1/2008 Balko  
2006/0131762 A1 \* 6/2006 Meudt et al. .... 260/665 R

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

WO 2008/006627 1/2008

**OTHER PUBLICATIONS**

Pfeffer et al., synthesis and characterization of asymmetric C,N-  
cycloometallated complexes of Mo, Journal of Organometallic chem-  
istry 494 (1995) 187-193.\*

\* cited by examiner

*Primary Examiner*—Jafar Parsa

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Craig Mixan

(57) **ABSTRACT**

1-Fluoro-2-substituted-3-chlorobenzenes are selectively  
deprotonated and functionalized in the position adjacent to  
the fluoro substituent.

**7 Claims, No Drawings**

1

# PROCESS FOR THE SELECTIVE DEPROTONATION AND FUNCTIONALIZATION OF 1-FLUORO-2- SUBSTITUTED-3-CHLOROBENZENES

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Ser. No. 61/010,918 filed on Jan. 11, 2008. The present invention concerns a process for the selective deprotonation and functionalization in the position adjacent to the fluoro substituent of certain 1-fluoro-2-substituted-3-chlorobenzenes.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

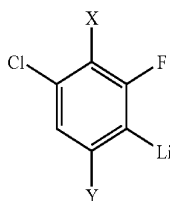
U.S. Pat. Nos. 7,314,849 and 7,300,907 describe respectively certain 6-(poly-substituted aryl)-4-aminopicolinate and 2-(poly-substituted aryl)-6-amino-4-pyrimidinecarboxylic acid compounds and their use as herbicides. 2-Fluoro-3-substituted-4-chlorophenylboronic acid derivatives are useful intermediates for the preparation of these herbicides.

In U.S. Pat. Nos. 7,314,849 and 7,300,907, for instance, 2-fluoro-3-substituted-4-chlorophenyl-boronic acids derivatives are prepared by halogen-metal exchange of 1-bromo-2-fluoro-3-substituted-4-chlorobenzenes with n-butyl lithium followed by quenching with a boronic acid ester.

It would be advantageous to produce these materials by direct deprotonation rather than by halogen-metal exchange. This allows the use, for instance, of less complex starting materials and avoids the formation of a brominated waste stream.

## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention concerns the highly selective deprotonation of 1-fluoro-2-substituted-3-chlorobenzenes in the position adjacent to the fluoro substituent with alkyl lithium compounds. The resulting lithiobenzenes are further derivatized or functionalized by reaction with electrophilic reagents. More particularly, the present invention concerns a process for the preparation of a lithiobenzene of Formula I



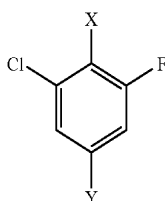
wherein

X represents F, OR<sup>1</sup> or NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

Y represents H or F; and

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> independently represents a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group;

which comprises contacting a substituted fluorobenzene of Formula II



wherein X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as previously defined

2

with an alkyl lithium in an inert organic solvent. In another aspect of the present invention, the lithiobenzenes are further contacted with an electrophilic reagent. Preferred electrophilic reagents include esters of boronic acid, carbon dioxide, N,N-dialkylformamides and alkyl formates.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term alkyl and derivative terms such as alkoxy, as used herein, include straight chain, branched chain and cyclic groups. Thus, typical alkyl groups are methyl, ethyl, 1-methylethyl, propyl, cyclopropyl, butyl, 1,1-dimethylethyl, cyclobutyl and 1-methylpropyl. Methyl and ethyl are often preferred. Alkyl groups are sometimes referred to as normal (n), iso (i), secondary (s), or tertiary (t).

The 1-fluoro-2-substituted-3-chlorobenzene starting materials are known compounds and can be prepared by procedures well known to those skilled in the art.

Selective deprotonation in the position adjacent to the fluoro substituent is achieved by contacting the 1-fluoro-2-substituted-3-chlorobenzene starting material with an alkyl lithium in an inert organic solvent.

The alkyl lithium compound serves as a strong base. Any alkyl lithium compound can be employed; commercially available alkyl lithium compounds like methyl lithium, n-butyl lithium and s-butyl lithium are preferred. While complete conversion would require one equivalent of the alkyl lithium base, it is often more beneficial to conduct the reaction with a slight excess of the alkyl lithium. Typically about a 1 to about a 10 percent molar excess of alkyl lithium is preferred with about a 2 to about a 5 percent molar excess being more preferred.

The reaction is conducted under anhydrous conditions in an inert organic solvent, i.e., an organic material in which the reactants are at least partially soluble and which is chemically inert to the reactants. By being chemically inert to the reactants is meant that the solvent is at least less reactive than the 1-fluoro-2-substituted-3-chlorobenzenes are to the strong alkyl lithium base. Suitable inert organic solvents include C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> straight-chain, branched or cyclic hydrocarbons, such as pentanes, hexanes, cyclohexane and iso-octane, and ethers, such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane and glycol ethers. Ethers are generally preferred. Mixtures of hydrocarbons and ethers are often preferred, with mixtures of tetrahydrofuran or 1,2-dimethoxyethane and commercial mixtures of octanes being most preferred. The deprotonation is conducted at a temperature from about -100° C. to about 0° C. depending upon the nature of the substituent X, the solvent and the alkyl lithium employed. The optimal temperature can be readily determined by routine optimization. For example, when X is F or Cl the preferred temperature for deprotonation is from about -100° C. to about -50° C. When X is OR<sup>1</sup> or NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, the preferred temperature for deprotonation is from about -70° C. to about -50° C.

The process is not sensitive to pressure and is usually carried out at or slightly above atmospheric pressure. The process is preferably conducted under a dry inert atmosphere such as that provided by a nitrogen blanket.

The lithiobenzenes of Formula I are not typically isolated but, are reacted with an electrophilic reagent. An electrophilic reagent is defined as a reagent that seeks a pair of electrons. Suitable electrophilic reagents include but are not limited to bromine, iodine, sulfur, disulfides, sulfur dioxide, boronic acid esters, carbon dioxide, sulfonyl halides, phosphoryl halides, aldehydes, amides and alkyl or acyl halides. Boronic acid esters, carbon dioxide, N,N-dialkyl-formamides and alkyl formates are particularly preferred electrophilic

3

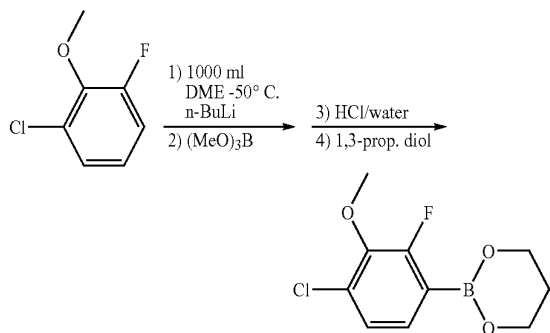
reagents. The lithiobenzene reaction mixture can be cooled and the electrophilic reagent added to the reaction solution. Alternatively, the lithiobenzene can be added to the electrophilic reagent at about  $-70^{\circ}\text{C}$ . to about  $-50^{\circ}\text{C}$ . when X represents  $\text{OR}^1$  or  $\text{NR}^2\text{R}^3$  and at  $-100^{\circ}\text{C}$ . to  $-60^{\circ}\text{C}$ . when X represents F or Cl. The final product, whose properties will depend upon the nature of the electrophilic reagent, can be isolated and recovered by conventional procedures well known to those skilled in the art.

In a typical reaction, a 1-fluoro-2-substituted-3-chlorobenzene starting material is dissolved in a dry ethereal solvent under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture is cooled and the alkyl lithium compound is added; the reaction mixture is allowed to stir until deprotonation is complete. The reaction mixture is again cooled and then treated with an electrophilic reagent. After the lithiobenzene is completely quenched, the reaction mixture is worked up to recover the product.

The following examples are presented to illustrate the invention.

### EXAMPLES

#### 1. Preparation of 2-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-[1,3,2]-dioxaborinane



To a solution of 2-chloro-6-fluoroanisole (100 g) in 1 liter (L) of dry 1,2-dimethoxyethane (DME), cooled to  $-70^{\circ}\text{C}$ ., was added 274 milliliters (mL) of 2.5 M n-BuLi in hexanes over 12 minutes (min) with good magnetic stirring. During the addition the reaction warmed to  $-58^{\circ}\text{C}$ . The dry ice bath was removed and the reaction allowed to warm to  $-50^{\circ}\text{C}$ . for 20 min to allow a small amount of a white solid to dissolve. A small sample was drawn up directly into a 1 mL syringe containing 0.15 mL of MeSSMe. The sample was diluted with ether and extracted with water. The organic phase was checked by GC. Only 4% starting material was present in the scan.

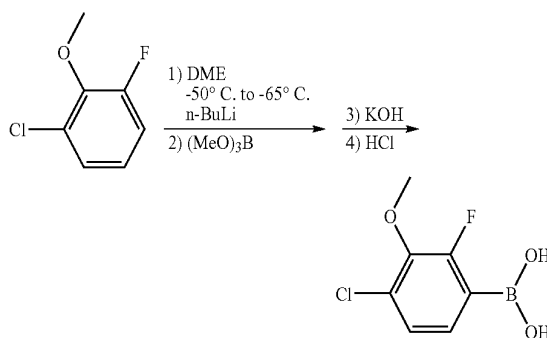
The solution was cooled to  $-70^{\circ}\text{C}$ ., before adding 74.4 grams (g) of trimethyl borate, dropwise. The addition took about 15 min and the temperature was held below  $-45^{\circ}\text{C}$ . The colorless solution was warmed to  $0^{\circ}\text{C}$ . with a warm water bath before 140 g of 37% aq. HCl was added nearly at once. The near colorless solution gave off a gas and reached  $27^{\circ}\text{C}$ . and was stirred for 20 min before transferring the two phase mixture to a separatory funnel. The lower viscous water layer (285 mL) was separated and reserved. The organic phase was placed in a 2 L roto-vap flask and 62 g of 1,3-propanediol was added to the cloudy colorless solution. The reserved water layer was extracted once with 300 mL of ether and the phases were separated into 195 mL of the aqueous fraction and about 390 mL of organic phase. The organic phase was added into the 2 L roto-vap flask. This cloudy solution was concentrated and warmed to  $60$ - $70^{\circ}\text{C}$ . to give an near colorless oil with

4

some water present. The mixture was taken into 700 mL of methylene chloride, dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated to 156 g of a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR and GC indicated about 5% by weight of excess propanediol.

The oil was heated on the Kugelrohr at 10-12 mm Hg vacuum to  $160^{\circ}\text{C}$ . for ten minutes. Some light material came over and the sample weighed 152 g. GC showed a 2% improvement in purity to 94.2%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.15 (dd, 1H,  $J=6.0, 8.3$  Hz.), 6.95 (dd, 1H,  $J=1.3, 8.3$  Hz), 4.05 (t, 4H,  $J=5.7$ ), 3.8 (s, 3H), 1.95 (m, 2H,  $J=5.7$  Hz).

#### 2. Preparation of 4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid

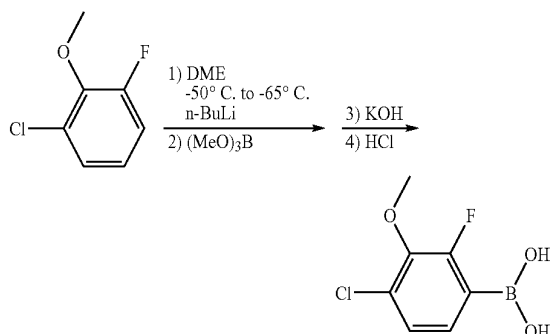


A solution of 2-chloro-6-fluoroanisole (40.2 g) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (313 mL) was prepared in a 1-liter three-necked flask equipped with a magnetic stirrer, thermometer with thermocouple temperature probe, a rubber septum, and a condenser with a nitrogen pad. The solution was stirred and cooled to  $-69.6^{\circ}\text{C}$ . using a dry ice/acetone bath. A solution of butyllithium (115 mL of 2.5 M butyllithium in hexanes) was added slowly over 4.15 hours using a syringe pump, maintaining the reaction temperature below  $-65^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 20 minutes at  $-70.3^{\circ}\text{C}$ . to  $-72.6^{\circ}\text{C}$ ., then trimethyl borate (43 mL) was added slowly over 1.6 hours using a syringe pump, maintaining temperature below  $-65^{\circ}\text{C}$ . Upon completion of the trimethyl borate addition, the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature overnight.

A solution of potassium hydroxide in water (69.2 g of 45% KOH solution diluted with 485 mL of deionized water) was added to the reaction mixture (at ambient temperature= $23.3^{\circ}\text{C}$ .) over 26 minutes using an addition funnel. The mixture was stirred for 60 minutes, and then it was transferred to a separatory funnel where the phases were allowed to separate. The aqueous layer was washed with tert-butyl methyl ether ( $2 \times 305$  mL) to remove unreacted 2-chloro-6-fluoroanisole. The aqueous layer was then transferred to a 1-liter Erlenmeyer flask and acidified by the dropwise addition of 6 M aqueous hydrochloric acid (161 mL). The mixture first turns milky, then the bulk of the product separates as a yellow oil. The product was extracted from the acidified mixture using ethyl acetate ( $2 \times 304$  mL). The ethyl acetate layers were combined, washed with saturated aqueous sodium chloride (304 mL), dried with anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated on a rotary evaporator to obtain a white solid. The solid product was dried in vacuo overnight at ambient temperature to obtain 45.1 g of 4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid (88.3% yield); MP.  $233$ - $234^{\circ}\text{C}$ .;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 MHz)  $\delta$  3.92 (d, 3H,  $J_{\text{HF}}=1.2$  Hz), 6.25 (br s, 2H), 7.23 (dd, 1H,  $J=8.1, 1.5$  Hz), 7.35 (dd, 1H,  $J=8.1, 6.2$  Hz) ppm.

5

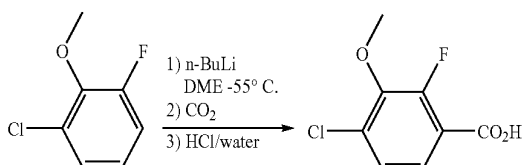
### 3. Alternate Preparation of 4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid solution in acetonitrile



A solution of 2-chloro-6-fluoroanisole (9.6 g) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (75 mL) was prepared in a 100-mL three-necked flask equipped with a magnetic stirrer, thermometer with thermocouple temperature probe, a rubber septum, and a condenser with a nitrogen pad. The solution was stirred and cooled to  $-71.0^{\circ}\text{C}$ . using a dry ice/acetone bath. A solution of butyllithium (31.5 mL of 2.5 M butyllithium in hexanes) was added slowly over 1.57 hours using a syringe pump, maintaining the reaction temperature below  $-65^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 20 minutes at  $-72.0^{\circ}\text{C}$ . to  $-73.4^{\circ}\text{C}$ ., then trimethyl borate (10.5 mL) was added slowly over 43 minutes using a syringe pump, maintaining temperature below  $-65^{\circ}\text{C}$ . Upon completion of the trimethyl borate addition, the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature overnight.

A solution of potassium hydroxide in water (133 mL of 5.6% aqueous potassium hydroxide, approximately 1 M) was added to the reaction mixture (at ambient temperature= $23.1^{\circ}\text{C}$ .) over 17 minutes using an addition funnel. The mixture was stirred for 60 minutes, and then it was transferred to a separatory funnel where the phases were allowed to separate. The aqueous layer was washed with tert-butyl methyl ether (2 $\times$ 73 mL) to remove unreacted 2-chloro-6-fluoroanisole. The aqueous layer was then transferred to a 250-mL Erlenmeyer flask, diluted with acetonitrile (76 mL), and acidified by the dropwise addition of 6 M aqueous hydrochloric acid (40 mL). The organic layer (27.87 g) was separated and found to contain 5.00 g of the product 4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid by gas chromatographic assay. The aqueous layer was extracted with additional acetonitrile (2 $\times$ 76 mL) and the two additional organic layers (24.88 g and 156.48 g) were likewise assayed. The total recovered product in acetonitrile solution was 9.85 g (80.3% yield).

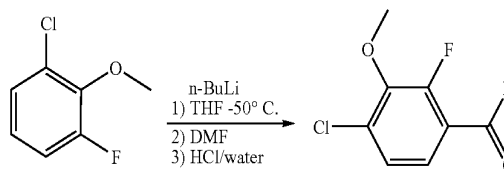
### 4. Preparation of 4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzoic acid



6

To a magnetically stirred solution of 2-chloro-6-fluoroanisole (16.06 g) in 100 mL of anhydrous DME, cooled to  $-70^{\circ}\text{C}$ ., was added 44 mL of 2.5 M n-BuLi in hexanes over 30 min, while keeping the reaction temperature below  $-55^{\circ}\text{C}$ . After stirring the reaction for an additional 60 min at  $-70^{\circ}\text{C}$ ., dry carbon dioxide was bubbled into the reaction mixture for 60 min, while keeping the temperature below  $-60^{\circ}\text{C}$ . Upon warming to room temperature, the reaction mixture was added to 150 mL of ether and acidified with 37% aq. HCl. The aqueous layer was washed with 2 $\times$ 150 mL of ether, and the combined organic layers were washed with sat. NaCl and were dried ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ). Solvent removal gave 20.3 g of a white solid, which was recrystallized from ether/hexane to give 16.4 g (80% yield) of 4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzoic acid; MP  $183\text{--}184^{\circ}\text{C}$ .;  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz)  $\delta$  13.5 (brs, 1H), 7.60 (dd, 1H,  $J=1.8, 8.8$  Hz), 7.42 (dd, 1H,  $J=1.8, 8.8$  Hz), 3.95 (s, 3H).

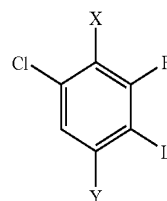
### 5. Preparation of 4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzaldehyde



To a solution of 2-chloro-6-fluoroanisole (321.2 g) in 2 L of dry tetrahydrofuran (THF), cooled to  $-70^{\circ}\text{C}$ ., was added 890 mL of 2.5 M n-BuLi in hexane over 30 min with good mechanical stirring. During the addition the reaction warmed to  $-48$  to  $-50^{\circ}\text{C}$ . and was held there for 15 min after addition was complete. The solution was cooled to  $-75^{\circ}\text{C}$ . before a solution of 177 g of dimethylformamide (DMF) in 100 mL of THF was added keeping the temperature below  $-50^{\circ}\text{C}$ . The reaction was warmed to room temperature and 260 g of 37% aqueous HCl was slowly added and stirring was continued for 2 hours. The phases were separated and the organic phase concentrated and taken into 2 L of ether. The solution was washed twice with 500 mL of aqueous 10% HCl. The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated to 372 g of a light gold oil (93% pure by GC). This oil was distilled bulb to bulb to give 282 g (75% yield) of a light gold oil that solidified upon standing. A small sample was crystallized from pentane to give fine white needles; MP  $44\text{--}45^{\circ}\text{C}$ .;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  10.3 (s, 1H); 7.5 (dd, 1H,  $J=6.6, 8.5$  Hz); 7.3 (m, 1H); 4.0 (s, 3H).

What is claimed is:

1. A process for the preparation of a lithiobenzene of Formula I



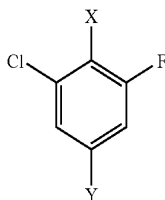
wherein

X represents F,  $\text{OR}^1$  or  $\text{NR}^2\text{R}^3$ ;

Y represents H or F; and

7

$R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  independently represents a  $C_1$ - $C_4$  alkyl group;  
which comprises contacting a substituted fluorobenzene of Formula II



II

10

15

wherein X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  are as previously defined with an alkyl lithium in an inert organic solvent.

2. The process of claim 1 in which the alkyl lithium is n-butyl lithium.

3. The process of claim 1 in which the inert organic solvent is an hydrocarbon, an ether or mixtures thereof.

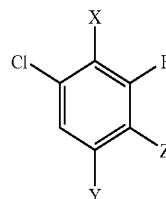
4. The process of claim 1 in which X represents  $OR^1$ .

5. The process of claim 1 in which the reaction mixture is further contacted with an electrophilic reagent.

8

6. The process of claim 5 in which the electrophilic reagent is boronic acid esters, carbon dioxide, N,N-dialkylformamides or alkyl formates.

7. A compound of the formula



wherein

X represents  $OR^1$  or  $NR^2R^3$ ;

Y represents H or F;

Z represents  $-CO_2$ ; and

$R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  independently represents a  $C_1$ - $C_4$  alkyl group.

\* \* \* \* \*