

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

Referencia : Expediente No. **14.158.850**
Asunto : Solicitud de patente para: **"MÉTODOS DE FORMACIÓN DE ÉSTERES PINACÓLICOS DE ÁCIDO 4-CLORO-2- FLUORO-3-SUSTITUIDO-FENILBORÓNICO Y SUS MÉTODOS DE USO"**
Solicitante : DOW AGROSCIENCES LLC
Fecha de solicitud : 22 de julio de 2014

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 7187, notificado por fijación en lista el 21 de junio de 2016, para lo cual pedí plazo adicional el 29 de septiembre de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Las reivindicaciones 7 y 15 han sido eliminadas.
2. La reivindicación 9 (nueva 8) ha sido modificada para depender la reivindicación 2.
3. Las reivindicaciones 3 a 5 y 8 (nueva 7) han sido modificadas para depender de la reivindicación 1.
4. La reivindicación 6 ha sido modificada para incorporar la materia de la anterior reivindicación 7.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siskel - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-20 - Oficina 201 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

5. La reivindicación 10 (nueva 9) ha sido modificada para depender de la reivindicación 8.
6. La reivindicación 11 (nueva 10) ha sido modificada para depender de la reivindicación 10.
7. La reivindicación 12 (nueva 11) ha sido modificada para depender de la reivindicación 11 (nueva 10).
8. La reivindicación 13 (nueva 12) ha sido modificada para depender de la reivindicación 12 (nueva 11).
9. Las reivindicaciones 14 (nueva 13), 17 (nueva 15), 18 (nueva 16) y 20 (nueva 18) han sido modificadas para dirigirse a la forma en vista de las modificaciones realizadas a la reivindicación 1.
10. Las reivindicaciones 16 (nueva 14) y 17 (nueva 15) han sido modificadas para depender de la reivindicación 14.
11. La reivindicación 20 (nueva 18) ha sido modificada para depender de la reivindicación 18.
12. Se ha modificado el pliego reivindicatorio con el fin de eliminar los términos “por lo menos” y “aproximadamente”. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.
13. Se han modificado las reivindicaciones 8 a 13 (nuevas 7 a 12) con el fin de depender directa o indirectamente de la reivindicación 1 y de esta manera eliminar las características repetidas en las reivindicaciones 1 a 7. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.
14. El alcance de las reivindicaciones 1 a 6 ha sido limitado y por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

15. El pliego reivindicatorio se ha modificado de manera que se han especificado las expresiones “alquil-litio”, “derivado de ácido borónico electrofílico”, “base acuosa”, “ácido”, “un solvente”, “un reactivo de acoplamiento de Suzuki”, “un catalizador de paladio”, “un ligando” y “una base”. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

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

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción elevada hacia las reivindicaciones 1 a 20 por no definir correctamente las etapas y las condiciones del método reivindicado, en primer lugar mi representada señala que tal como se modificaron las reivindicaciones, cada una de las etapas son más claras y por lo tanto un técnico experto en la materia podría reproducir la invención. En segundo lugar, con respecto a las condiciones, mi representada señala su desacuerdo ya que una persona versada en la técnica sería capaz de reproducir la invención sin requerir las condiciones del mismo y por el contrario, dicha modificación implicaría una limitación indebida de la invención. Por lo tanto, se debe tener por superada la objeción a este respecto.

2. Con respecto, a la objeción elevada hacia la expresión “reacción de acoplamiento de Suzuki”, mi representada manifiesta que contrario a lo mencionado por el examinador, dicha expresión es completamente clara para un técnico experto en la materia, con conocimientos básicos en este tipo de procesos. Por lo tanto, especificar más la expresión objetada claramente conduciría a una limitación indebida de la materia reivindicada. En consecuencia, se debe tener por superada la objeción a este respecto.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su Despacho determinó dos documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento US7611647 titulado “Process for the selective deprotonation and functionalization of 1-fluoro-2-substituted-3-chlorobenzenes” que se relaciona con la desprotonación altamente selectiva de 1-fluoro-2-sustituido-3-clorobenzenos, en la posición adyacente al sustituyente fluoro, con compuestos de alquil-litio. Los litio-benzenos 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.

2. D2, referido al documento Art. 1 titulado “Application of the Suzuki Reaction as the Key Step in the Synthesis of a Novel Atropisomeric Biphenyl Derivative for Use as a Liquid Crystal Dopant” que se relaciona con 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.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. Con respecto a la objeción con respecto a la falta de nivel inventivo de la presente invención frente a D1 y D2 mi representada manifiesta respetuosamente su desacuerdo.

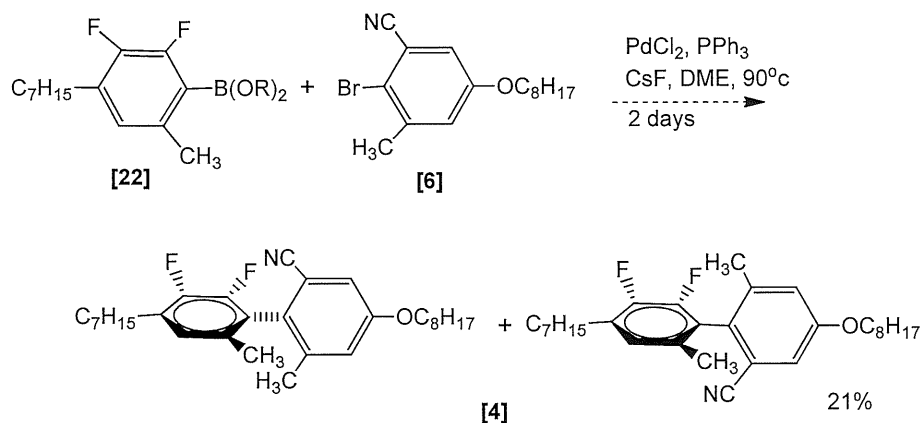
2. En primer lugar, la reivindicación 1 recita un método que comprende “hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con un reactivo de acoplamiento de Suzuki en **un medio que consiste solamente de un solvente, un catalizador de acetato de paladio II, un ligando trifenilfosfina, y una base de carbonato de potasio acuoso** para proporcionar un producto de acoplamiento de Suzuki, en donde el solvente comprende metil *iso*-butil cetona, acetonitrilo, acetato de etilo, agua, o combinaciones de los mismos”.

3. A este respecto es importante señalar que se usa la fase transicional “consiste solamente de” para resaltar que el medio debe contener solamente esos químicos que se recitan en las reivindicaciones (es decir, un solvente, un catalizador de acetato de paladio (II), un ligando trifenilfosfina y una base de carbonato de potasio acuoso), y no puede incluir ningún otro químico.

4. Esta fase de transición "***consiste solamente de***" es crítica para el nivel inventivo de la reivindicación 1. Las enseñanzas combinadas de D1 y D2 enseñan que el medio debe incluir fluoruro de cesio (CsF) para que la reacción entre el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustuido-fenilborónico con un reactivo de acoplamiento de Suzuki se lleve a cabo (como se describe en detalle a continuación). En la presente invención y los métodos reivindicados, dicha reacción puede proceder sin el uso de CsF. Basándose en las enseñanzas combinadas de D1 y D2, un experto en la técnica en la fecha de prioridad de la presente solicitud no habría esperado que dicha reacción pueda tener lugar sin CsF (es decir, "**un medio que consiste únicamente en un solvente, un catalizador de acetato de paladio (II), un ligando de trifenilfosfina y una base de carbonato de potasio acuoso**"). De este modo, la reivindicación 1 y las reivindicaciones que dependen de la misma son inventivas sobre las enseñanzas combinadas de D1 y D2.

5. D1 enseña un método para formar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano y ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil borónico (D1, columnas 3-6). D1 no enseña ni sugiere un método que incluya la reacción de tales compuestos con un agente de acoplamiento de Suzuki. El Examinador se basa en D2 para curar estas deficiencias de D1.

6. D2 enseña que el impedimento estérico afecta negativamente la reacción de acoplamiento de Suzuki, dando como resultado un rendimiento de reacción pobre o una pérdida de la reacción de acoplamiento de Suzuki (D2, página 6834). En particular, D2 enseña sobre la reacción de acoplamiento de Suzuki del éster pinacólico de ácido borónico impedido [22] y el compuesto de bromuro [6] en los Esquemas 5 y 6 en la página 6835, columna izquierda, primer párrafo. Por conveniencia, el Esquema 6 de D2 se reproduce a continuación:



La reacción de acoplamiento de Suzuki demostró ser pobremente reproducible pero dio el bifenilo 4 objetivo con un rendimiento de hasta 21% cuando se utilizó PdCl_2 (3%) ... fue usado... con fluoruro de cesio a 90°C durante 2 días. **La aplicación de nuestras condiciones previamente establecidas para realizar acoplamientos asimétricos de Suzuki no produjo ningún bifenilo.**

Por lo tanto, D2 enseña la dificultad de lograr la reacción de acoplamiento de Suzuki entre impedido de ácido borónico pinacol éster [22] y bromuro impedido compuesto [6] para proporcionar el producto bifenilo [4]. D2 enseña expresamente que el fluoruro de cesio debe estar incluido en la reacción de acoplamiento de Suzuki, para que la reacción tenga lugar con un rendimiento razonable.

La necesidad de fluoruro de cesio en dicha reacción de acoplamiento de Suzuki estéricamente obstaculizada también es reconocida por el Examinador en la Acción Ofiocial. Según el examinador, D2 enseña que:

... 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 [es decir, reactivo de acoplamiento de Suzuki] (100 mg, 0,309 mmol) y DME [solvente] (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.

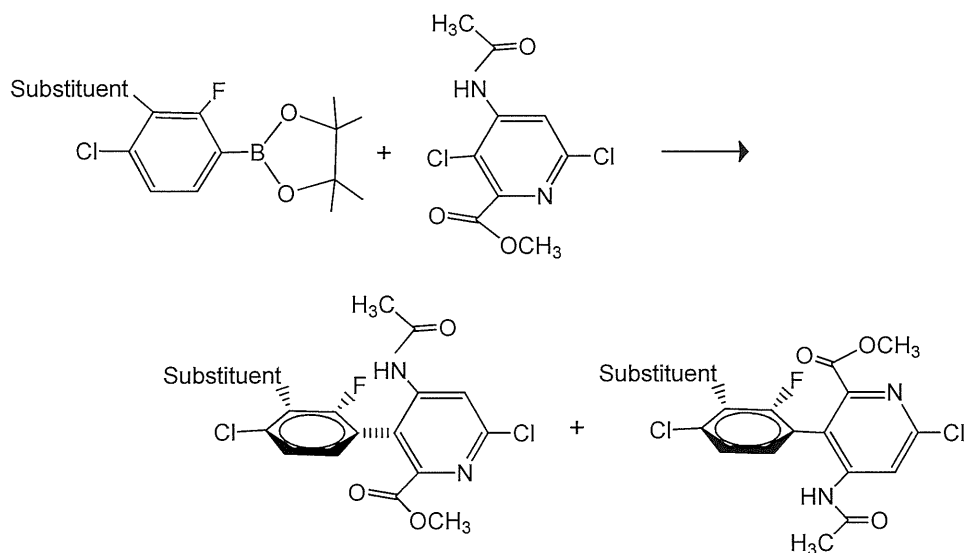
Así, D2 enseña que tal reacción de acoplamiento de Suzuki estéricamente impedida requiere el uso de fluoruro de cesio (CsF). Basándose en las enseñanzas combinadas de D1 y D2, no habría sido obvio o esperado que la reacción de acoplamiento de Suzuki

estéricamente impedida que se menciona en la reivindicación 1 pueda tener lugar sin CsF (es decir, “un medio que consiste solamente en un solvente, un catalizador de acetato de paladio (II), un ligando de trifenilfosfina y una base acuosa de carbonato de potasio”).

7. Por otra parte, la presente solicitud tal como se presentó originalmente describe en la página 8, línea 24 a página 9, línea 12, como sigue:

*La solución de éster pinacólico o un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico cristalino sólido se puede utilizar en... una reacción de acoplamiento de Suzuki. Por medio de un ejemplo no limitativo, la solución de éster pinacólico (o el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico cristalino sólido) se puede someter a una reacción de acoplamiento cruzado con 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo... para producir o formar un 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato... **La reacción de acoplamiento cruzado se puede producir en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base.***

Por conveniencia, el esquema de la reacción de acoplamiento de Suzuki del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico y 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo como se describe en la página 8 de la presente solicitud se proporciona a continuación:



La presente solicitud describe un método en el que la reacción de acoplamiento de Suzuki entre un éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico (es decir, un

éster pinacólico de ácido borónico impedido) y un compuesto de haluro impedido se puede lograr en presencia del catalizador de Pd, un ligando, una base y un solvente, y ***en ausencia de fluoruro de cesio***.

Como se discutió anteriormente, el nivel inventivo de las reivindicaciones pendientes se debe al uso de la frase de transición "**que consiste solamente de**" para limitar que sólo los productos químicos citados a continuación están presentes en la reacción de acoplamiento de Suzuki (es decir, "**el fluoruro de cesio no puede incluirse en la reacción de acoplamiento de Suzuki**"). Por lo tanto, la presente invención si tiene nivel inventivo frente a D1 y D2.

VII. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VIII. ANEXOS

Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

Señor Director,


ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

REIVINDICACIONES

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

poner en contacto un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno con un alquil-litio para formar un 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado, en donde el alquil-litio comprende metil-litio, etil-litio, propil-litio, 1-metiletil-litio, ciclopropil-litio, *n*-butil-litio, *s*-butil-litio, *t*-butil-litio, ciclobutil-litio, hexil-litio, o mezclas de los mismos;

poner en contacto el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado con un derivado de ácido borónico electrofílico para formar un 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato, en donde el derivado de ácido borónico electrofílico comprende trimetilborato (B(OMe)₃), trietilborato (B(OEt)₃) o propilborato (B(Oi-Pr)₃);

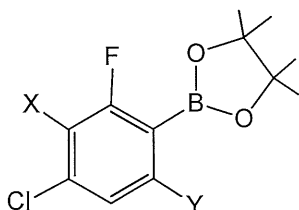
hacer reaccionar el 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato con una base acuosa para formar un (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato, en donde la base acuosa comprende hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de sodio (NaOH), o combinaciones de los mismos;

hacer reaccionar el (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato con un ácido para formar un ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, en donde el ácido comprende ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido metansulfónico, o ácido *para*-toluensulfónico;

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

hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con un reactivo de acoplamiento de Suzuki en un medio que consiste solamente de un solvente, un catalizador de acetato de paladio II, un ligando trifenilfosfina, y una base de carbonato de potasio acuoso para proporcionar un producto de acoplamiento de Suzuki, en donde el solvente comprende metil *iso*-butil cetona, acetonitrilo, acetato de etilo, agua, o combinaciones de los mismos,

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



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

en donde el reactivo de acoplamiento de Suzuki comprende 6-acetamido-2-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo, ácido 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico, o 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo,

cuando el reactivo de acoplamiento de Suzuki es 6-acetamido-2-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo o un ácido 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico, el producto de acoplamiento de Suzuki es ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)6-amino-4-pirimidincarboxílico, y

cuando el reactivo de acoplamiento de Suzuki es 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo, el producto de acoplamiento de Suzuki es 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato.

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

en donde el solvente anhidro comprende solvente de hidrocarburo C_5-C_8 , un solvente de éter, o combinaciones de los mismos.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde con el derivado de ácido borónico electrofílico es trimetilborato ($B(OMe)_3$).

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción del 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato con la base acuosa comprende añadir la base de hidróxido de potasio (KOH) acuoso a la solución de fenilboronato para formar una primera solución multifase que comprende una primera fase acuosa y una primera fase orgánica, donde la primera fase acuosa comprende el (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción del (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato con el ácido comprende:

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

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

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 2,3-dimetil-2,3-butanodiol comprende:

añadir un solvente miscible con agua a la solución de ácido fenilborónico para formar una segunda solución multifase que comprende una segunda fase acuosa y una segunda fase orgánica, donde la segunda fase orgánica comprende el ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, en donde el solvente miscible en agua comprende 4-metil-2-pentanona, acetonitrilo, acetato de etilo, o combinaciones de los mismos;

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

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

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se pone en contacto el 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno con un alquil-litio comprende:

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

8. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el solvente de hidrocarburo C₅-C₈ comprende pentano, un hexano, un ciclohexano, un iso-octano, o mezcla de los mismos; y

en donde el solvente de éter comprende 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, o mezclas de los mismos.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la puesta en contacto del 1-cloro-3-fluoro-2-sustituido-benceno litiado con el derivado de ácido borónico electrofílico comprende:

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

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la reacción de 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilboronato con la base acuosa comprende:

la reacción de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilboronato de dimetil con el hidróxido de potasio acuoso para formar (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la reacción del (4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)trihidroxiborato con el ácido comprende:

la reacción del (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)trihidroxiborato de potasio con el ácido clorhídrico acuoso comprende para formar ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la reacción de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol comprende:

la reacción del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico con el 2,3-dimetil-2,3-butanodiol para formar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el reactivo de acoplamiento de Suzuki comprende:

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

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la reacción del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir el 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato comprende hacer reaccionar el 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir 4-acetamido-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-metoxifenil)picolinato de metilo.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la reacción del éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo para producir el 6-(4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenil)-4-aminopicolinato comprende:

añadir el catalizador de acetato de paladio II, el ligando trifenilfosfina y la base de carbonato de potasio acuoso a una mezcla desoxigenada que comprende el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico, 4-acetamido-3,6-dicloropicolinato de metilo y el solvente para formar una mezcla de reacción de acoplamiento;

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

separar la fase orgánica de la fase acuosa.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con un reactivo de acoplamiento de Suzuki comprende:

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

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

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

18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde hacer reaccionar el éster pinacólico de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-sustituido-fenilborónico con el reactivo de acoplamiento de Suzuki comprende:

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