

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-109669-A-00003-0000

Fecha: 2011-02-25 14:15:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 06.109.669 A

Solicitud de Patente PCT fase nacional para SINTESIS DE COMPUESTOS DE ESTER Y ACIDO
BORICO

Solicitante: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. 14785 notificado por fijación en lista el 12 de noviembre de 2010, estando dentro del término de prórroga, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Claridad

Ese Despacho requirió limitar las definiciones de los radicales que se dan en las reivindicaciones, de tal forma que no exceda el alcance inicial de la solicitud y que estén sustentadas por la descripción. Adicionalmente, solicitó definir términos genéricos de conformidad con lo descrito en la solicitud.

En atención al requerimiento en cuanto a la claridad, presento un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se especifican las definiciones de los sustituyentes R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ de manera clara y están debidamente sustentadas por la descripción como se describe a continuación (las referencias a párrafos corresponden a la numeración en la publicación internacional WO 2005/097809 correspondiente a la solicitud de patente):

- R¹:** párrafos [13] - [15] que incluyen grupos lineales y cíclicos específicos y el párrafo [37] que proporciona el sustento para la definición isobutil. El grupo arilo C₆₋₁₀ se restringió a fenil, naftilo y antracenilo de conformidad con el párrafo [17], y el grupo (arilo C₆₋₁₀)(alifático C1-6) se restringió a los grupos listados en el párrafo [18].
- R³ y R⁴:** párrafos [012], [013] – [015] que listan grupos lineales y cíclicos específicos, y párrafos [017] y se han restringido las definiciones "aromático C₆₋₁₄" y "heteroaromático de 5 a 14 miembros" a grupos específicos listados en los párrafos [017] y [020].
- R⁶:** el termino "alquilo" se restringió de acuerdo con las definiciones del párrafo [13] y se incluyen grupos alquilo ramificados que la persona versada en la materia técnica reconocería como inmediatamente como grupos protectores de sililo. Los términos "arilo" y "aralquilo" se limitaron a los grupos listados en [[17] - [18].
- R⁷:** el grupo alifático C1-10 se restringió a la lista de los párrafos [013] a [015] y el grupo arilo C1-10 se restringió a los grupos específicos que se presentan en el párrafo [17].
- R⁸:** Se limitaron las definiciones "alkoxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "hetrociclilo" a los grupos específicos de los párrafos [019] y [020]. Aunque "alcoxi" y "alquiltio" no se definen en la descripción, la persona versada en la amteria reconocería que los grupos listados (metoxi, etoxi, propoxi, tiometilo, tioetilo, y tiopropilo) como grupos "alcoxi" y "alquiltio".

En las nuevas reivindicaciones también se especifican:

- Ácido de Lewis:** bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico y cloruro férrico. Sustento descriptivo para esta modificación se encuentra en el párrafo [049] de la descripción.
- Disolvente de éter:** se han especificado los solventes terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, terc-amil metil éter, éter isopropílico y mezclas de los mismos de conformidad con la información proporcionada en el párrafo [032] de la descripción.
- Co-disolvente:** tetrahidrofurano, dioxano y agua y mezclas de los mismos. Ver párrafo [033].
- Grupo saliente:** se ha definido como "éster activado" según se encuentra en el párrafo [076]. La persona versada reconocerá los ésteres activados apropiados para las reacciones.
- Grupo protector escindible:** La persona medianamente versada en la materia técnica reconocería los grupos protectores para grupos amino, hidroxilo y guanidina. En diversas publicaciones de encuentra la información relativa a estos grupos como por

ejemplo "Protective Groups in Organic Síntesis" que se cita en la página 22 del texto en español.

Aceptor orgánico: en las nuevas reivindicaciones se especifican los aceptores orgánicos de ácido bórico según la información del párrafo [083].

Alcohol inferior: se ha especificado metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-butanol y tert-butanol.

Acido mineral acuoso: El solicitante respetuosamente manifiesta que la persona medianamente versada en la materia conoce ácidos minerales acuosos específicos que pueden usarse en la hidrólisis de éster.

En cuanto a las reivindicaciones 2 y 19, cabe aclarar que éstas, como reivindicaciones dependientes especifican características de las reivindicaciones de las cuales dependen. La reivindicación 2 describe una limitación de la reivindicación 1 en donde el subproducto tiene baja solubilidad y, el proceso de la reivindicación 19 requiere de todas las características (1) a (5) que se listan en la reivindicación 18, mientras que ésta última requiere solo una de las características o cualquier combinación de 2 o 3 o 4 de dichas características. Es claro entonces, que el alcance de las reivindicaciones 2 y 19 es diferente con respecto a las reivindicaciones de las que dependen.

Por otra parte, las reivindicaciones 5 a 7 se eliminaron del pliego reivindicatorio quedando por superadas las objeciones.

Mediante las modificaciones realizadas, se presenta la materia reivindicada de conformidad con los requerimientos del Artículo 30 de la decisión 486.

Novedad

Ese Despacho considera que el documento D1 (US4.525.309) anticipa la materia reclamada por la reivindicación 1 y que además presenta como disolvente la mezcla entre dietil éter con THF que son disolventes de éter en mezcla de la misma forma como se reclama en la invención, concluyendo que las reivindicaciones 1 a 35 carecen de novedad.

El respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la anterior observación y pone a consideración de su Despacho los siguientes argumentos que demuestran la novedad del proceso reivindicado frente al documento D1.

Como se afirmó en la respuesta al oficio de fondo expedido dentro de la solicitud madre No. 06.109.669, los procesos del arte previo, incluyendo el proceso divulgado por D1, requerían una **rigurosa exclusión de agua, y eran notoriamente más difíciles de ejecutar a gran escala**. La presente invención se origina del descubrimiento a cerca que la rigurosa exclusión de agua NO se requiere cuando la reacción se conduce en un sistema disolvente en el cual el disolvente primario es un disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua. El uso de un disolvente que tiene baja miscibilidad con agua es una solución completamente novedosa e inventiva al problema de efectos perjudiciales causados por la presencia de agua en la mezcla de reacción.

En el proceso enseñado por D1, se emplea Tetrahidrofurano (THF) como disolvente primario. El THF es un disolvente de éter, pero tiene alta miscibilidad con agua. En los ejemplos 1, 2 y 3 de D1, el dietil éter está presente como un disolvente adicional, pero el THF está siempre presente en una mayor proporción. En contraste, el proceso de la presente invención requiere necesariamente del uso de un disolvente que tenga baja miscibilidad con agua como el disolvente principal. El disolvente de éter puede ser un disolvente de coordinación o puede estar presente junto con un co-disolvente de coordinación, pero en ambos casos es el disolvente primario en la mezcla de reacción.

Las diferencias que existen entre el documento D1 y la presente invención son evidentes en vista de las nuevas reivindicaciones. Por ejemplo, la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua es menor que 5% p/p, que el co-disolvente de coordinación, constituye no más del 20% v/v de la mezcla de reacción; y el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua constituye por lo menos 70% v/v de la mezcla de reacción. Estas características técnicas no están presentes en el proceso de D1 y por lo tanto D1 no anticipa todas y cada una de las características técnicas de la presente invención que resuelven el problema planteado.

La objeción por novedad debe tenerse por superada toda vez que la materia reivindicada no esta comprendida por el estado de la técnica de conformidad con los requerimientos del artículo 16 de la Decisión 486.

Dado que se han demostrado las diferencias que existen entre la presente solicitud y D1, resulta pertinente argumentar a favor del nivel inventivo de la invención con el objeto de aportar la opinión del solicitante a este respecto y de agilizar la retroalimentación con ese Despacho.

La presente invención proporciona un proceso de reacción para producir ésteres bóricos en el cual un disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua se usa como disolvente primario (por lo menos 70% v/v de la mezcla de reacción). Este proceso mejorado sorprendentemente evita la exigencia de una rigurosa exclusión de agua permitiendo así la reacción a gran escala al mismo tiempo que evita los efectos secundarios causados por la presencia de agua. Este proceso mejorado no resultaba obvio para el experto en el campo técnico a partir de las enseñanzas del documento D1, toda vez que D1 describe procesos en los cuales THF es usado como el disolvente primario (60% - 72% v/v de la mezcla de

reacción) bajo condiciones anhidras. Cuando se usa dietil éter en D1, se hace como disolvente secundario (28%-40% v/v de la mezcla de reacción) con respecto al solvente primario, THF.

El documento D1 no proporciona ninguna sugerencia que llevara al experto a usar un disolvente primario diferente de THF, o a ajustar las proporciones del disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua y el co-disolvente de coordinación. En consecuencia, el uso de un disolvente que tiene baja miscibilidad con agua en una cantidad de por lo menos 70% v/v del total de la mezcla de reacción no habría sido una modificación obvia del proceso divulgado por D1. Con base en las enseñanzas de D1, el experto en la materia no habría razonablemente esperado, antes de la fecha de la solicitud, que el uso de tal solvente resultara en las característica ventajosas de la invención, principalmente el hecho de evitar efectos secundarios causados por la presencia de agua, evitar los requerimientos en cuanto exclusión rigurosa de agua y permitir llevar exitosamente el proceso a procesos de gran escala.

Así entonces, la presente invención sí es novedosa e inventiva toda vez que presenta diferencias importantes con respecto al documento D1 y dichas diferencias no se desprenden de manera evidente de enseñanzas anteriores.

Teniendo en cuenta los argumentos expresados arriba, respetuosamente solicito, se conceda el título de patente a la presente invención puesto que la misma cumple con los requisitos de los artículos 30, 16 y 18 de la Decisión 486.

Anexos

- Formulario de modificaciones
- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Comprobante de pago por modificación voluntaria.

Del Señor Jefe,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94A No. 7A-09

Teléfonos: 7560770

Bogotá D.C.

25 FEB. 2011

G:\USER\DEPARTAMENTO DE PATENTES\PATENTES\DR. PATIÑO\IP20267\MEMORIAL FONDO 14785



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

Nombre: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 40 Landsdowne Street,
Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Calle 94A # 7A-09

Teléfono: 756 07 70 Fax: 755 01 58

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

06.109.669 A

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio al cual solicito se otorgue el privilegio de patente.

⑥

Comprobante de pago No.

11 - 0016734

Fecha

23/02/2011

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA

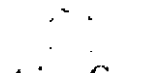
Luis Patiño Leyva

CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/P20267

25 FEB. 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

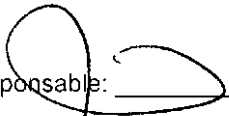
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0016734
		Bogotá D.C., Febrero 23 de 2011 - 14:09:39

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO	NI 800.174.641
----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391827726	23/02/2011	9.384.200.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N.CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00 118.000.00
			\$118.000.00
			=====

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un proceso para preparar un compuesto de éster aminobórico de fórmula (VII):



o una sal de adición de ácidos del mismo, donde:

en la que:

R¹ es metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fenilo, naftilo, antracenilo, benzilo, fenetilo, or naftilometilo;

cada uno de R⁴ y R⁵, independientemente, es metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo, hexilo, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fenilo, naftilo, antracenilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, or fenazinilo, or R⁴ and R⁵, tomados junto con los átomos de oxígeno y boro que intervienen, forman un anillo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos más en el anillo seleccionados entre N, O o S;

comprendiendo dicho proceso:

(a) proporcionar un complejo boron"ato" de fórmula (II):



donde

Y es halógeno;

M⁺ se selecciona del grupo que consiste de Li⁺, Na⁺, y K⁺;

R² es hidrógeno;

R³ es cloro; y

cada uno de R¹, R⁴, y R⁵ son como se han definido anteriormente;

(b) poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico y cloruro férrico para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (I):



donde cada uno de R¹ a R⁵ es como se ha definido anteriormente, en donde dicha etapa de puesta en contacto se realiza en una mezcla de reacción que comprende:

un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de tert-butil metil éter, tert-butil etil éter, tert-amil metil éter, isopropil éter y mezclas de los mismos y un co-solvente de coordinación seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano, dioxano, agua, y mezclas de los mismos, con la condición de que el co-solvente de coordinación constituye no más del 20% v/v de la mezcla de reacción;

En donde la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua es menor que 5% p/p; y

En donde el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua constituye por lo menos el 70% v/v de la mezcla de reacción;

(c) tratar el compuesto de éster bórico de fórmula (I) con un reactivo de fórmula M¹-N(Si(R⁶)₃)₂, donde M¹ es un metal alcalino y cada R⁶ independientemente se selecciona entre el grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo, hexilo, benzilo, fenetilo, naftilmetilo fenilo, y naftilo, para formar un subproducto de fórmula M¹-Cl y un compuesto de fórmula (VIII):



en la que cada G es -Si(R⁶)₃ y R¹ a R⁵ son como se han definido anteriormente; y

(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (VII):



o una sal de adición de ácidos del mismo.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde la mezcla de reacción en la etapa (c) comprende un disolvente orgánico en el que el subproducto M¹-Cl tiene poca solubilidad.

3. El proceso de la reivindicación 2, donde M^1 es Li.
4. El proceso de la reivindicación 3, donde la mezcla de reacción en la etapa (c) comprende un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo compuesto por metilciclohexano, ciclohexano, heptano, hexano, tolueno, y mezclas de los mismos.
5. El proceso de la reivindicación 1, donde la etapa (d) comprende tratar el compuesto de fórmula (VIII) con un ácido y aislar el compuesto de fórmula (VII) en forma de la sal de adición de ácidos.
6. El proceso de la reivindicación 5, donde el ácido es ácido trifluoroacético.
7. El proceso de la reivindicación 1, donde la etapa (c) comprende adicionalmente filtrar la mezcla de reacción para proporcionar un filtrado que comprende el compuesto de fórmula (VIII).
8. El proceso de la reivindicación 7, donde en la etapa (c), el reactivo de fórmula $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$ se añade a la mezcla de reacción en forma de una solución que comprende tetrahidrofurano, y la etapa (c) comprende adicionalmente retirar el tetrahidrofurano antes de filtrar la mezcla de reacción.
9. El proceso de la reivindicación 7, donde el filtrado se usa directamente en la etapa (d).
10. El proceso de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la etapa:
 - (e) acoplar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (IX):



donde:

P^1 es resto que bloquea al grupo amino;

R^7 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo, hexilo, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2, 1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fenilo, naftilo, and antracenilo, or metil- R^8 , etil- R^8 , propil- R^8 , y

R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, tiometilo, tioetilo, tiopropil, fenilo, naftilo, antracenilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo,

purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, and morfolinilo, y grupos amino, hidroxilo, y guanidino opcionalmente protegidos; y

X es OH o un éster activado;

para formar un compuesto de fórmula (X):



donde cada uno de P¹, R¹, R⁴, R⁵, y R⁷ es como se ha definido anteriormente.

11. El proceso de la reivindicación 10, donde P¹ es un grupo protector escindible.

12. El proceso de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente las etapas:

(f) escindir el grupo protector P¹ para formar un compuesto de fórmula (XI):



o una sal de adición de ácidos del mismo, donde cada uno de R¹, R⁴, R⁵, y R⁷ es como se ha definido anteriormente;

(g) acoplar el compuesto de fórmula (XI) con un reactivo de fórmula P²-X, donde P² es un resto que bloquea al grupo amino y X es un éster activado, para formar un compuesto de fórmula (XII):



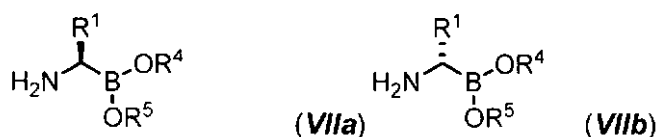
donde cada uno de P², R¹, R⁴, R⁵, y R⁷ son como se han definido anteriormente; y

(h) desproteger el resto ácido bórico para formar un compuesto de fórmula (XIII):



o un anhídrido de ácido bórico del mismo, donde cada uno de P¹, R¹, y R⁷ son como se han definido anteriormente.

13. Un proceso a gran escala para preparar un compuesto de éster aminobórico de fórmula (VIIa) o (VIIb):



o una sal de adición de ácidos del mismo, donde:

R^1 es metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fenilo, naftilo, antracenilo, benzilo, fenetilo, or naftilometilo;

R^4 y R^5 , tomados junto con los átomos de oxígeno y boro que intervienen, forman un éster bórico cíclico quiral opcionalmente sustituido;

comprendiendo dicho proceso:

(a) proporcionar un complejo boron"ato" de fórmula (IIa) o (IIb):



donde

Y es halógeno;

M^+ se selecciona de Li^+ , Na^+ , y K^+ ;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es cloro; y

R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente;

(b) poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (IIa) o (IIb) con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico y cloruro férrico para producir un compuesto de éster bórico de fórmula (Ia) o (Ib):



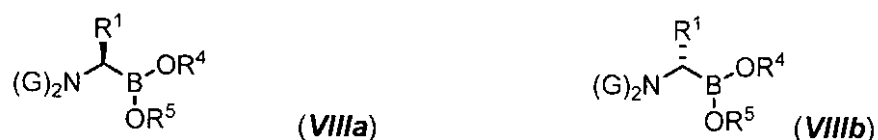
donde cada uno de R^1 a R^5 es como se ha definido anteriormente, realizándose dicha etapa de puesta en contacto en a mezcla de reacción que comprende:

un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de tert-butil metil éter, tert-butil etil éter, tert-amil metil éter, isopropil éter y mezclas de los mismos y un co-solvente de coordinación seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano, dioxano, agua, y mezclas de los mismos, con la condición de que el co-solvente de coordinación constituye no más del 20% v/v de la mezcla de reacción;

En donde la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua es menor que 5% p/p; y

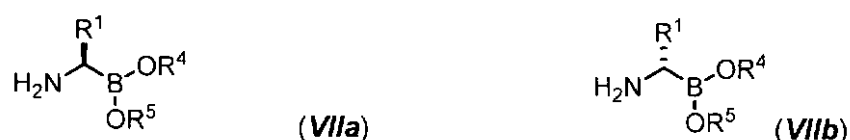
En donde el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua constituye por lo menos el 70% v/v de la mezcla de reacción;

(c) tratar el compuesto de éster bórico de fórmula (Ia) o (Ib) con un reactivo de fórmula $M^1-N(G)_2$, donde M^1 es un metal alcalino y cada G es un resto protector del grupo amino, para formar un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb):



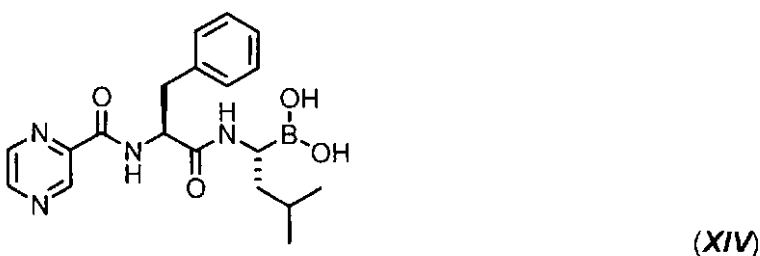
donde cada G y R^1 a R^5 son como se han definido anteriormente; y

(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):



o una sal de adición de ácidos del mismo.

14. Un proceso a gran escala para formar un compuesto de fórmula (XIV):



o un anhídrido de ácido bórico del mismo, comprendiendo dicho proceso:

(a) proporcionar un complejo boron"ato" de fórmula (XV):



donde:

R^3 es cloro;

Y es alógeno; y

M^+ se selecciona del grupo que comprende Li^+ , Na^+ , K^+

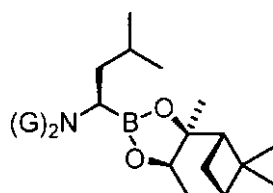
(b) poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (XV) con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico y cloruro férrico para producir un compuesto de éster bórico de fórmula (XVI):



realizándose dicha etapa de puesta en contacto en una mezcla de reacción que comprende un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de tert-butil metil éter, tert-butil etil éter, tert-amil metil éter, isopropil éter y mezclas de los mismos;

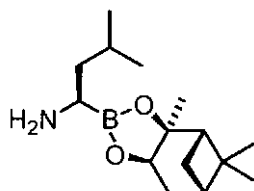
En donde la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua es menor que 5% p/p;

(c) tratar el compuesto de éster bórico de fórmula (XVI) con un reactivo de fórmula $M^1-N(G)_2$, donde M^1 es un metal alcalino y cada G individual o conjuntamente es un grupo protector del grupo amino, para formar un compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

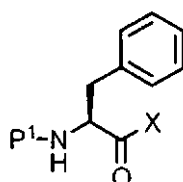
(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

o una sal de adición de ácidos del mismo;

(e) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX):



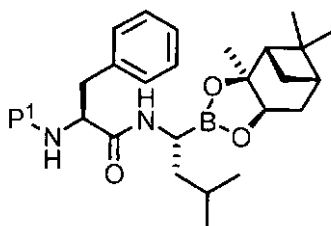
(XIX)

en la que:

P^1 es un resto protector del grupo amino escindible; y

X es OH o un éster activado;

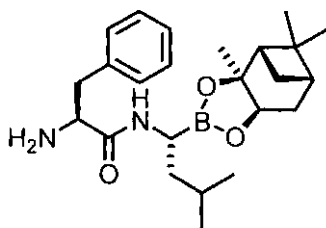
para formar un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

donde P^1 es como se ha definido anteriormente;

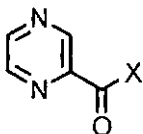
(f) retirar el grupo protector P^1 para formar un compuesto de fórmula (XXI):



(XXI)

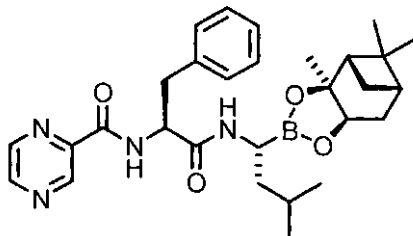
o una sal de adición de ácidos del mismo;

- (g) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con un reactivo de fórmula (XXII)



(XXII)

donde X es un OH o un éster activado, para formar un compuesto de fórmula (XXIII):



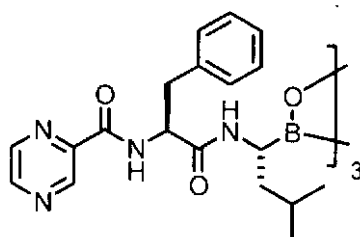
(XXIII); y

- (h) desproteger el resto ácido bórico para formar el compuesto de fórmula (XIV) o un anhídrido de ácido bórico del mismo.

15. El proceso de la reivindicación 14, caracterizado al menos por una de las siguientes características (1)-(5):

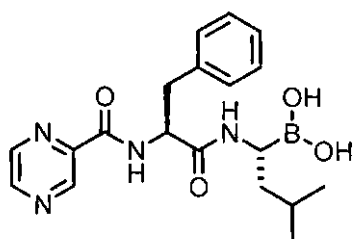
- (1) en el complejo boron"ato" de fórmula (XV), R³ y Y son ambos cloro;
- (2) la etapa de acoplamiento (e) comprende las etapas:
 - (i) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX) donde X es OH en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una amina terciaria en diclorometano;
 - (ii) realizar un intercambio de disolvente para sustituir diclorometano con acetato de etilo; y
 - (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo.
- (3) la etapa de retirar el grupo protector (f) comprende las etapas:
 - (i) tratar el compuesto de fórmula (XX) con HCl en acetato de etilo;
 - (ii) añadir heptano a la mezcla de reacción; y
 - (iii) aislar por cristalización el compuesto de fórmula (XXI) en forma de su sal de adición de HCl;
- (4) la etapa de acoplamiento (g) comprende las etapas:
 - (i) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con ácido 2-pirazina-carboxílico en presencia de TBTU y una amina terciaria en diclorometano;
 - (ii) realizar un intercambio de disolvente para sustituir diclorometano con acetato de etilo; y
 - (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo; y
- (5) la etapa de desproteger el ácido bórico (h) comprende las etapas:

- (i) proporcionar una mezcla bifásica que comprende el compuesto de fórmula (XXIII), un aceptor orgánico de ácido bórico seleccionado del grupo que consiste de ácido fenilborónico, ácido benzilborónico, ácido butilborónico, ácido isobutilborónico, ácido pentilborónico, ácido hexilborónico, y ácido ciclohexilborónico, un alcohol inferior seleccionado del grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-butanol, *tert*-butanol, un disolvente hidrocarburo C₅₋₈, y un ácido mineral acuoso;
 - (ii) agitar la mezcla bifásica para dar el compuesto de fórmula (XIV);
 - (iii) separar las capas de disolvente; y
 - (iv) extraer el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, en un disolvente orgánico.
16. El proceso de la reivindicación 15, caracterizado por las cinco características (1)-(5) en su totalidad.
17. El proceso de la reivindicación 15, donde la etapa (h)(iii) comprende las etapas:
- (1) separar las capas de disolvente;
 - (2) ajustar la capa acuosa a pH básico;
 - (3) lavar la capa acuosa con un disolvente orgánico; y
 - (4) ajustar la capa acuosa a un pH menor de 8,
18. El proceso de la reivindicación 17, donde en la etapa (h)(iii)(3), la capa acuosa se lava con diclorometano.
19. El proceso de la reivindicación 17, donde en la etapa (h)(iv), el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, se extrae en diclorometano, el disolvente se cambia a acetato de etilo, y el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, se cristaliza por adición de hexano o heptano.
20. El proceso de la reivindicación 19, donde la adición de hexano o heptano da como resultado la cristalización de un anhídrido de ácido bórico trimérico cíclico de fórmula (XXIV):



(XXIV).

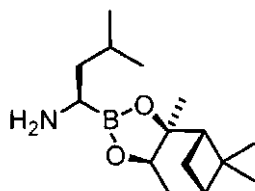
21. Un proceso para formar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

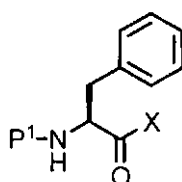
o un anhídrido de ácido bórico del mismo, que comprende las etapas:

(aa) acoplar un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

o una sal de adición de ácidos del mismo, con un compuesto de fórmula (XIX):



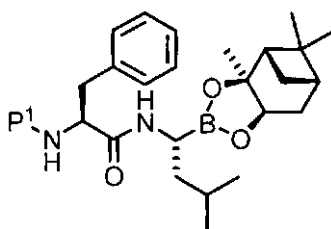
(XIX)

en la que:

P¹ es un resto protector del grupo amino escindible; y

X es OH o un éster activado;

para formar un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

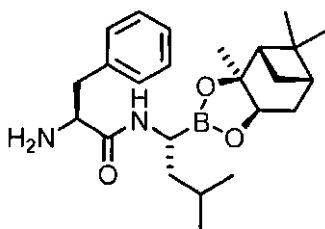
en la que P¹ es como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicha etapa (aa) de acoplamiento las etapas:

(i) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX) donde X es OH en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una amina terciaria en diclorometano;

(ii) realizar un intercambio de disolvente para sustituir diclorometano con acetato de etilo; y

(iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo;

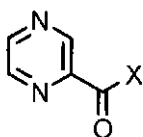
(bb) retirar el grupo protector P¹ para formar un compuesto de fórmula (XXI):



(XXI)

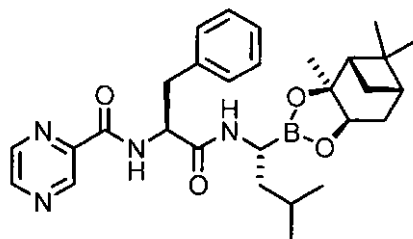
o una sal de adición de ácidos del mismo, comprendiendo dicha etapa (bb) de retirar el grupo protector las etapas:

- (i) tratar el compuesto de fórmula (XX) con HCl en acetato de etilo;
- (ii) añadir heptano a la mezcla de reacción; y
- (iii) aislar por cristalización el compuesto de fórmula (XXI) en forma de su sal de adición de HCl;
- (cc) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con un reactivo de fórmula (XXII)



(XXII)

donde X es un OH o un éster activado, para formar un compuesto de fórmula (XXIII):



(XXIII),

comprendiendo dicha etapa (cc) de acoplamiento las etapas:

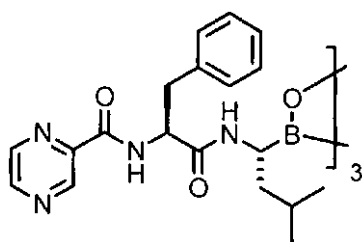
- (i) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con ácido 2-pirazina-carboxílico en presencia de TBTU y una amina terciaria en diclorometano;
- (ii) realizar un intercambio de disolvente para sustituir diclorometano con acetato de etilo; y
- (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo; y
- (dd) desproteger el resto ácido bórico para formar el compuesto de fórmula (XIV) o un anhídrido de ácido bórico del mismo, comprendiendo dicha etapa (dd) de desprotección las etapas:
 - (i) proporcionar una mezcla bifásica que comprende el compuesto de fórmula (XXIII), un aceptor orgánico de ácido bórico seleccionado del grupo que consiste de ácido fenilborónico, ácido benzilborónico, ácido butilborónico, ácido isobutilborónico, ácido pentilborónico, ácido hexilborónico, y ácido ciclohexilborónico, un alcohol inferior seleccionado del grupo que consiste de metanol, etanol, propanol y butanol, un disolvente hidrocarburo C₅₋₈, y ácido mineral acuoso;
 - (ii) agitar la mezcla bifásica para dar el compuesto de fórmula (XIV);
 - (iii) separar las capas de disolvente; y
 - (iv) extraer el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, en un disolvente orgánico.

22. El proceso de la reivindicación 21, donde la etapa (dd)(iii) comprende las etapas:

- (1) separar las capas de disolvente;
- (2) ajustar la capa acuosa a pH básico;
- (3) lavar la capa acuosa con un disolvente orgánico; y

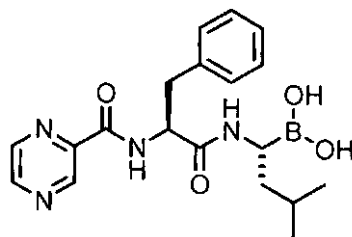
(4) ajustar la capa acuosa a un pH menor de 8.

23. El proceso de la reivindicación 22, donde en la etapa (dd)(iv), el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, se extrae en diclorometano, el disolvente se cambia a acetato de etilo, y el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, se cristaliza por adición de hexano o heptano.
24. El proceso de la reivindicación 23, donde la adición de hexano o heptano da como resultado la cristalización de un anhídrido de ácido bórico trimérico cíclico de fórmula (XXIV):



(XXIV).

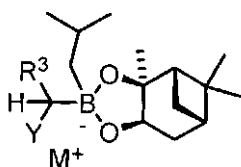
25. Un proceso para formar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

o un anhídrido de ácido bórico del mismo. Comprendiendo el proceso las etapas:

- (a) proporcionar un complejo boron"ato" de fórmula (XV):



(XV)

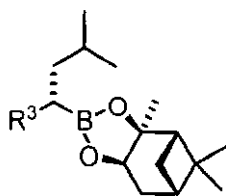
en la que:

R³ es cloro;

Y es halógeno; y

M⁺ se selecciona del grupo que consiste de Li⁺, Na⁺, y K⁺;

- (b) poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (XV) con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico y cloruro férrico para producir un compuesto de éster bórico de fórmula (XVI):



(XVI)

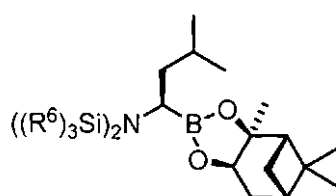
realizándose dicha etapa de puesta en contacto en una mezcla de reacción que comprende:

un disolvente de éter que tiene una baja miscibilidad con agua seleccionado del grupo que consiste de tert-butil metil éter, tert-butil etil éter, tert-amil metil éter, isopropil éter y mezclas de los mismos y un co-solvente de coordinación seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano, dioxano, agua, y mezclas de los mismos, con la condición de que el co-solvente de coordinación constituye no más del 20% v/v de la mezcla de reacción;

En donde la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua es menor que 5% p/p; y

En donde el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua constituye por lo menos el 70% v/v de la mezcla de reacción;

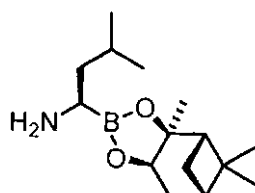
(c) tratar el compuesto de éster bórico de fórmula (XVI) con un reactivo de fórmula $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$, donde M^1 es un metal alcalino y cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, alilo, porpargilo, butilo, pentilo, becilo, fenetilo, naftilometilo, fenilo y naftilo, para formar un compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

En donde G es $-Si(R^6)_3$

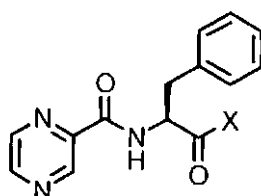
(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

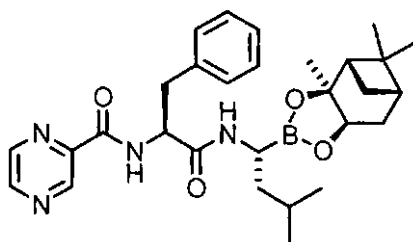
o una sal de adición de ácidos del mismo;

(e') acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIXa):



(XIXa)

en la que X es OH o un éster de activación, para formar un compuesto de fórmula (XXIII):



(XXIII); y

(f) desproteger el resto ácido bórico para formar el compuesto de fórmula (XIV) o un anhídrido de ácido bórico del mismo.

26. El proceso de la reivindicación 25, caracterizado al menos por una de las siguientes características (1)-(3):

- (1) En el complejo boron"ato" de fórmula (XV), R³ y Y son ambos cloro.
- (2) La etapa de acoplamiento (e') comprende las etapas:
 - (i) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIXa) donde X es OH en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una amina terciaria en diclorometano;
 - (ii) realizar un intercambio de disolvente para sustituir diclorometano con acetato de etilo; y
 - (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo.
- (3) Comprendiendo la etapa de desproteger el ácido bórico (f) las etapas:
 - (i) proporcionar una mezcla bifásica que comprende el compuesto de fórmula (XXIII), un aceptor orgánico de ácido bórico seleccionado del grupo que consiste de ácido fenilborónico, ácido benzilborónico, ácido butilborónico, ácido isobutilborónico, ácido pentilborónico, ácido hexilborónico, y ácido ciclohexilborónico, un alcohol inferior seleccionado del grupo que consiste de metanol, etanol, propanol y butanol, un disolvente hidrocarburo C₅₋₈, y ácido mineral acuoso;
 - (ii) agitar la mezcla bifásica para dar el compuesto de fórmula (XIV);
 - (iii) separar las capas de disolvente; y
 - (iv) extraer el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, en un disolvente orgánico.

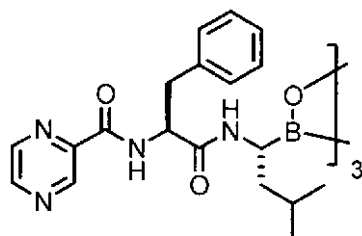
27. El proceso de la reivindicación 26, donde la etapa (f')(iii) comprende las etapas:

- (1) separar las capas de disolvente;
- (2) ajustar la capa acuosa a pH básico;
- (3) lavar la capa acuosa con un disolvente orgánico; y
- (4) ajustar la capa acuosa a un pH menor de 8.

28. El proceso de la reivindicación 27, donde en la etapa (f')(iii)(3), la capa acuosa se lava con diclorometano.

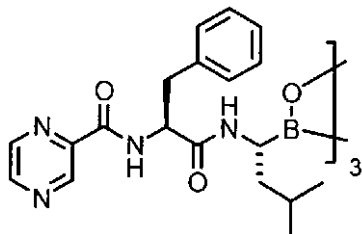
29. El proceso de la reivindicación 27, donde en la etapa (f)(iv), el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, se extrae en diclorometano, el disolvente se cambia a acetato de etilo, y el compuesto de fórmula (XIV), o un anhídrido de ácido bórico del mismo, se cristaliza por adición de hexano o heptano.

30. El proceso de la reivindicación 29, donde la adición de hexano o heptano da como resultado la cristalización de un anhídrido de ácido bórico trimérico cíclico de fórmula (XXIV):



(XXIV).

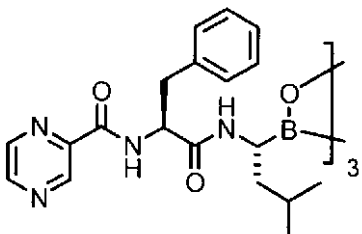
31. Una composición que comprende al menos un kilogramo de un compuesto de fórmula (XXIV):



(XXIV)

donde el compuesto de fórmula (XXIV) se prepara de acuerdo con el proceso de la reivindicación 14 o 21.

32. Una composición que comprende al menos un kilogramo de un compuesto de fórmula (XXIV):



(XXIV)

donde el compuesto de fórmula (XXIV) constituye al menos el 99% p/p de la composición.