



No. 06-109669- -00009-0000

Fecha: 2011-03-25 14:10:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

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

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

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. 458 notificado por fijación en lista el 7 de enero de 2011, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Claridad

Ese Despacho requirió al solicitante definir clara e inequívocamente los radicales que se presentan en las reivindicaciones, sugiriendo una restricción de las definiciones toda vez que contienen un alto número de posibilidades carentes de sustento descriptivo. Adicionalmente, sugirió limitar el disolvente empleado según los ejemplos proporcionados en la descripción, eliminar términos genéricos, reactivos, condiciones y el halógeno de preferencia evaluado.

Por otra parte, el señor examinador objetó la claridad de las reivindicaciones de proceso por presentar características repetidas, carecer de sustento descriptivo y por caracterizar incorrectamente la materia. Del mismo modo, objetó las reivindicaciones de composición por carecer de sustento en la descripción.

En atención a las observaciones y sugerencias del señor examinador, el solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio en donde se limitan drásticamente los posibles sustituyentes mediante la definición inequívoca de los mismos. Las modificaciones incluyen:

- ❖ El grupo (arilo C₆₋₁₀)(alifático C₁₋₆) en las anteriores reivindicaciones 1, 16 y 46, se reemplazó en las nuevas reivindicaciones por "bencilo, fenetilo, o naftilmetilo". Este cambio está sustentado en la página 6, línea 17 de la descripción (párrafo [18] de WO 2005/097809).
- ❖ Se ha limitado el número de carbonos de los radicales. Ahora se listan grupos alifáticos C₁₋₄ específicos a saber: metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, isobutilo, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butenilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, los cuales se listan en la página 5, líneas 6 a 23 de la descripción (párrafos [013] a [016] de la publicación WO 2005/097809) e isopropilo sustentado en la página 13, línea 15 de la descripción (párrafo [037] de WO 2005/097809).
- ❖ Como el disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua se ha especificado el terc-butil metil éter, de conformidad con la sugerencia de ese Despacho. Sustento en la página 12, líneas 7 y 8 de la descripción (el párrafo [032] de la publicación WO 2005/097809).
- ❖ La expresión "al menos" se retiró de las reivindicaciones.
- ❖ Se especificaron como ácidos de Lewis el bromuro de zinc, cloruro de zinc, bromuro férrico y cloruro férrico. El sustento para esta modificación está en la página 16, línea 29 a página 17, línea 2 (párrafo [049] de la publicación WO 2005/097809).
- ❖ En la expresión ácido de Lewis húmedo, la palabra húmedo se cambió por "que tiene un contenido de agua de 100 a 1000 ppm. El sustento se encuentra en la página 25 líneas 25 a 28 de la descripción en español (párrafo [052] de la publicación WO 2005/097809).
- ❖ Co-disolvente se cambio por solventes definidos tales como tetrahidrofurano, dioxano, agua y mezclas de los mismos. Este cambio esta debidamente sustentado por la página 12, línea 19 de la descripción (párrafo [033] de WO 2005/097809).
- ❖ El solicitante limitó Y a cloro.
- ❖ Se eliminaron las reivindicaciones de composición.
- ❖ Con respecto a las composiciones de proceso, aclaro que las anteriores reivindicaciones 45 y 46 (nuevas 24 y 25) comprenden la formación del compuesto de fórmula (II) por medio del tratamiento del compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) o (V). Estas reivindicaciones ahora son dependientes de la reivindicación 1. La reivindicación anterior 47 (nueva 26) comprende la formación de un compuesto de fórmula (III) a partir de un compuesto de fórmula (VI). Ahora ésta reivindicación es dependiente de la reivindicación 46 (nueva 25). Las anteriores aclaraciones y las modificaciones subsanan las objeciones del señor examinador en cuanto a características repetidas, sustento descriptivo y alcance de la protección.

En conclusión, mediante las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio se han subsanado las objeciones planteadas por su Despacho y las reivindicaciones se presentan de manera clara y concisa y están debidamente sustentadas por la descripción de conformidad con el Artículo 30 de la Decisión 486.

Nivel inventivo

Ese Despacho considera que el documento D1 (US 4.525.309) afecta la novedad de las reivindicaciones 1 a 29 porque únicamente se diferencian de D1 en los porcentajes de solventes en la mezcla de reacción que llevan a un rendimiento menor que el obtenido en D1 y que, en consecuencia, la persona versada en la materia estaría motivada a emplear una ruta de síntesis con los solventes y etapas reclamados por el solicitante. Adicionalmente, ese Despacho considera que D1 afecta las reivindicaciones 45-52 porque dicho documento ya había revelado las etapas reclamadas por el solicitante esperando un alto rendimiento en un proceso a gran escala.

El solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la objeción y pone a consideración de su Despacho los siguientes argumentos que demuestran el nivel inventivo del proceso reivindicado frente al documento D1.

La presente invención proporciona un proceso mejorado de reacción para producir esteres bóricos en el cual se usa como disolvente **primario** un disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua (por ejemplo, el disolvente primario está presente en por lo menos un **70% v/v de la mezcla de reacción**). Este proceso mejorado sorprendentemente evita la rigurosa extracción de agua que se requiere en otros procesos, y permite llevar a cabo la reacción a gran escala al mismo tiempo que evita efectos secundarios causados por la presencia de agua. Este proceso no habría sido obvio para la persona versada en la materia técnica a partir de las enseñanzas de D1 toda vez que ésta anterioridad describe procesos en los cuales THF se usa como disolvente primario (60% a 72% v/v de la mezcla de reacción) bajo condiciones anhidras y en donde el dietiléter se usa como disolvente secundario (28% a 40% v/v de la mezcla de reacción) con respecto al disolvente primario, THF.

El documento D1 no proporciona ninguna sugerencia que llevara al técnico medio a usar un disolvente primario distinto de THF, o a ajustar las proporciones del disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua y el co-disolvente de coordinación, para resolver el problema técnico existente relativo a la necesidad de la exclusión rigurosa de agua y control cuidadoso de la estequiometría del ácido de Lewis. Por lo tanto, el uso de un disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua, en una cantidad que es por lo menos 70% v/v de la mezcla total de reacción no habría sido una modificación obvia del proceso divulgado en D1. Con base en las enseñanzas de D1, la persona versada en la materia no habría esperado razonablemente, antes de la presente invención, que el uso de tal disolvente resultara en las características ventajosas de la presente invención, principalmente el hecho de evitar efectos secundarios causados por la presencia de agua, evitar la rigurosa extracción de agua y permitir llevar con éxito el proceso a producción de gran escala.

El señor examinador opina que D1 presenta disolventes de éter que incluyen THF, que son del mismo tipo de los disolventes empleados en la presente invención y que el rendimiento obtenido es del 96% (ejemplo 10 de D1) y concluye que, el experto en la materia habría sido motivado a emplear una ruta de síntesis

para ésteres borato empleando los disolventes y etapas reclamados por el solicitante y habría esperado el mismo rendimiento de la reacción.

Con respecto a la anterior observación, el solicitante manifiesta que el señor examinador no consideró que los procesos del arte previo requerían, para el reordenamiento de complejos boron "ato" por ácido de Lewis, equipo rigurosamente seco, disolventes, y reactivos tales como un catalizador de ácido de Lewis, el cual típicamente contiene agua asociada. Adicionalmente, la reacción se lleva a cabo a baja temperatura de tal forma que el agua condensada es un serio problema a menos que sea rigurosamente excluida. Como se describe en la página 10, líneas 18 a 24 (párrafo [028] de la publicación internacional), la falla en utilizar un secado riguroso resulta en una reducción drástica en la relación diastereoisomérica. Las técnicas para conducir reacciones sensibles a la humedad, aunque son factibles a una escala de laboratorio, son absolutamente triviales para una reacción que se lleva a cabo a una escala comercial.

Además, según se afirma en la página 10, línea 28 a página 11, línea 13 (párrafo [029] de la publicación internacional), si se sigue el proceso enseñado por D1, aún si se retira exitosamente toda el agua durante la reacción, con frecuencia se observa un deterioro en el exceso diastereoisomérico durante la preparación y aislamiento del producto.

Por el contrario, el solicitante encontró que la exclusión rigurosa de agua no se requiere ni antes, ni durante ni después de la reacción, cuando la reacción se lleva a cabo en un sistema disolvente en donde el disolvente primario es un disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua. De hecho, tal y como se afirma en la página 17, líneas 22 a 30 (párrafo [052] de la publicación internacional), intencionalmente se puede adicionar agua a la reacción, sin observar efectos secundarios.

Una de las ventajas del proceso reivindicado es que éste es apropiado para uso a una escala comercial. Los procesos del arte previo fallaban cuando se realizaban a gran escala y, el solicitante ha encontrado una solución a dicho problema técnico que consiste en que cuando se usa un disolvente que tiene baja miscibilidad con agua como disolvente primario, la reacción de homologación del disolvente primario se puede realizar de manera rutinaria a una escala industrial.

Así entonces, las características técnicas esenciales de la presente solicitud resuelven un problema técnico existente y no podrían derivarse del documento D1, toda vez que el proceso reivindicado resuelve precisamente los problemas que tenían los procesos del arte previo, incluyendo el divulgado por D1 con relación a la necesidad de la remoción rigurosa de agua con el objeto de llevar el proceso a una escala industrial. Adicionalmente, a partir de la información proporcionada por D1 en cuanto a las proporciones de los disolventes, la persona versada en la materia técnica no estaría motivada a emplear más del 70% v/v de un disolvente que tiene baja miscibilidad con agua (terc-butil metil éter) cuando D1 enseña totalmente lo contrario al divulgar como disolvente primario el tetrahidrofurano (THF) el cual tiene alta miscibilidad con agua.

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, y 18 de la Decisión 486.

Anexos

- Formulario de modificaciones
- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Recibo por modificación voluntaria

De la Señora 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 MAR. 2011**

G:\USER\DEPARTAMENTO DE PATENTES\PATENTES\DR. PATIÑO\20017\MEMORIAL FONDO.doc



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.



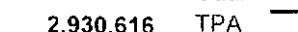
Otro



Cual



Número



④

Número de Expediente:

06.109.669

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 - 0020449

Fecha

04/03/2011

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/P20017

25 MAR. 2011

20017

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0020449

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2011 - 11:04:27

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	387634623	03/03/2011	2.881.960.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	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. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-109669- -00009-0000
Fecha: 2011-03-25 14:10:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

7

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de éster bórico de fórmula (I):



en la que:

R^1 es metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, isobutilo, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, fenetilo, o naftilmetilo, opcionalmente sustituidos;

R^2 es hidrógeno o cloro;

R^3 es cloro; y

R^4 y R^5 , 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 las etapas:

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



en la que

Y es Cloro;

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

cada uno de R^1 a R^5 es como se ha definido anteriormente; y

(b) poner en contacto el complejo boron"ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de cloruro de zinc, bromuro de zinc, cloruro férrico, y bromuro férrico para producir el compuesto de éster bórico de fórmula (I), realizándose dicha etapa de contacto en una mezcla de reacción que comprende terc-butil metil éter, y un co-disolvente de coordinación seleccionado de tetrahidrofurano, dioxano, agua, y mezclas de los mismos, con la condición que

el co-disolvente de coordinación constituye no más del 20% v/v de la mezcla de reacción;

y

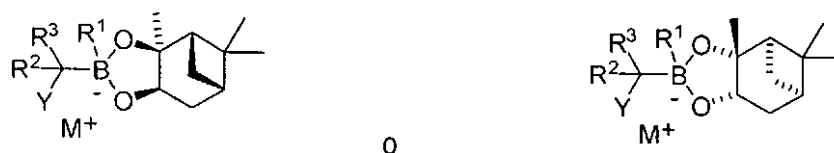
en donde el terc-butil metil éter constituye entre el 70% v/v al 95% v/v de la mezcla de reacción.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde el co-disolvente de coordinación no constituye más del 15% v/v de la mezcla de reacción.
3. El proceso de la reivindicación 1, donde de 5 moles a 10 moles del complejo boron"ato" de fórmula (II) se proporcionan en la etapa (a).
4. El proceso de la reivindicación 1, donde de 10 moles a 20 moles del complejo boron"ato" de fórmula (II) se proporcionan en la etapa (a).
5. El proceso de la reivindicación 1, donde de 20 moles a 50 moles del complejo boron"ato" de fórmula (II) se proporcionan en la etapa (a).
6. El proceso de la reivindicación 1, donde de 50 moles a 100 moles del complejo boron"ato" de fórmula (II) se proporcionan en la etapa (a).
7. El proceso de la reivindicación 1, donde el ácido de Lewis tiene un contenido de agua de 100 a 1000 ppm.
8. El proceso de la reivindicación 1, donde en la etapa (a) el complejo boron"ato" de fórmula (II) se proporciona en una solución que comprende terc-butil metil éter, y la etapa de contacto (b) comprende las etapas:
 - (i) proporcionar una solución que comprende un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de cloruro de zinc, bromuro de zinc, cloruro férrico, y bromuro férrico y tetrahidrofurano; y
 - (ii) añadir la solución de ácido de Lewis a la solución del complejo boron"ato" de fórmula (II) de la etapa (a).
9. El proceso de la reivindicación 1, donde en la etapa (a) el complejo boron"ato" de fórmula (II) se proporciona en una solución que comprende terc-butil metil éter, y la etapa de contacto (b) comprende las etapas:
 - (i) proporcionar una solución que comprende un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de cloruro de zinc, bromuro de zinc, cloruro férrico, y bromuro férrico y agua; y
 - (ii) añadir la solución de ácido de Lewis a la solución del complejo boron"ato" de fórmula (II) de la etapa (a).
10. El proceso de la reivindicación 1, R¹ es isobutilo.

11. El proceso de la reivindicación 1, donde R^4 y R^5 , tomados junto con los átomos de oxígeno y boro que intervienen, forman un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

12. El proceso de la reivindicación 11, donde R^4 y R^5 juntos son un resto quiral.

13. El proceso de la reivindicación 12, donde el complejo boron"ato" de fórmula (II) es:



14. El proceso de la reivindicación 12, donde la etapa (b) proporciona el compuesto de éster bórico de fórmula (I) donde el átomo de carbono que lleva R^1 , R^2 , y R^3 es un centro quiral que tiene una proporción diastereomérica de 96:4 con respecto a un centro quiral en el resto quiral R^4 - R^5 .

15. El proceso de la reivindicación 12 donde la etapa (b) proporciona el compuesto de éster bórico de fórmula (I) donde el átomo de carbono que lleva R^1 , R^2 , y R^3 es un centro quiral que tiene una proporción diastereomérica de 97:3 con respecto a un centro quiral en el resto quiral R^4 - R^5 .

16. El proceso de la reivindicación 12, en donde el ácido de Lewis es cloruro de zinc.

17. El proceso de la reivindicación 12, en donde la etapa de contacto (b) se realiza a una temperatura de reacción en el rango de -60°C a -30°C .

18. El proceso de la reivindicación 12, en donde R^2 es hidrógeno.

19. El proceso de la reivindicación 12, en donde el ácido de Lewis es cloruro de zinc, la etapa de contacto (b) se realiza a una temperatura de reacción en el rango de -60°C a -30°C , y R^2 es hidrógeno.

20. El proceso de la reivindicación 14, caracterizado porque además comprende:

- (c) lavar la mezcla de reacción con una solución acuosa; y
- (d) concentrar la mezcla de reacción lavada retirando los disolventes para dar un residuo que comprende el compuesto de éster bórico de fórmula (I).

21. El proceso de la reivindicación 20, en donde el residuo comprende 5 moles a 100 moles del compuesto de éster bórico de fórmula (I).

22. El proceso de la reivindicación 21, donde el compuesto de éster bórico de fórmula (I) presente en el residuo tiene una proporción diastereomérica de 96:4 en el átomo de carbono que lleva R¹, R², y R³, con respecto a un centro quiral en el resto quiral R⁴-R⁵.

23. El proceso de la reivindicación 21 donde el compuesto de éster bórico de fórmula (I) presente en el residuo tiene una proporción diastereomérica de 97:3 en el átomo de carbono que lleva R¹, R², y R³, con respecto a un centro quiral en el resto quiral R⁴-R⁵.

24. El proceso de la reivindicación 1, en donde el complejo boron "ato" de fórmula (II):



en la que:

Y es cloro;

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

cada uno de R¹ a R⁵ es como se han definido anteriormente;

se prepara mediante el proceso que comprende:

(a) proporcionar una solución que comprende:

(i) un éster bórico de fórmula (III):



en la que R¹, R⁴, y R⁵ son como se han definido anteriormente; y

(ii) terc-butil metil éter, y

(b) tratar la solución con un reactivo de fórmula (IV):



para formar un complejo boron "ato" de fórmula (II).

25. El proceso de la reivindicación 1, en donde el complejo boron "ato" de fórmula (II):



en la que:

Y es cloro;

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

cada uno de R¹ a R⁵ es como se han definido en la reivindicación 1;

Se prepara mediante el proceso que comprende:

(a) proporcionar una solución que comprende:

(i) un éster bórico de fórmula (III):



donde R¹, R⁴, y R⁵ son como se han definido anteriormente;

(ii) un compuesto de fórmula (V):



donde Y, y R² y R³ son como se han definido anteriormente; y

(iii) terc-butil metil éter y un co-disolvente de coordinación seleccionado de tetrahidrofurano, dioxano, agua y mezclas de los mismos, con la condición de que el co-disolvente de coordinación constituye no más del 20% v/v de la mezcla de reacción; y

En donde el terc-butil metil éter constituye entre el 70% v/v y 95% v/v de la mezcla de reacción; y

(b) tratar la solución de la etapa (a) con una base fuerte, con impedimentos estéricos, para formar un complejo boron"ato" de fórmula (II).

26. El proceso de la reivindicación 25, en donde el éster bórico de fórmula (III):



Es preparado mediante el proceso que comprende:

(a) proporcionar una solución que comprende:

(i) un compuesto de ácido bórico de fórmula (VI):



En donde R¹ es metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, isobutilo, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, fenetilo, o naftilmetilo, opcionalmente sustituidos;

(ii) un compuesto de fórmula HO-R⁴-R⁵-OH, en donde R⁴ y 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; y

(iii) un compuesto orgánico que forma un azeótropo con agua; y

b) calentar la solución de la etapa (a) bajo condiciones de recirculación, con remoción azeotrópica de agua, para formar el compuesto de éster bórico de fórmula (III).

27. El proceso de la reivindicación 25, donde la base con impedimentos estéricos es una base de dialquilamida de metal alcalino de fórmula M²N(R[#])₂, donde M² se selecciona entre el grupo compuesto por Li, Na, y K, y cada R[#], independientemente, es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentinilo, ciclohexilo, o ciclohexinilo.

28. El proceso de la reivindicación 26, donde el disolvente orgánico en la etapa (a) se selecciona entre el grupo compuesto por acetonitrilo, tolueno, hexano, heptano, y mezclas de los mismos.

29. El proceso de la reivindicación 26, donde el disolvente orgánico en la etapa (a) es terc-butil metil éter.