

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052262- -00007-0000

Fecha: 2013-08-09 16:11:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**NUCITEC S.A DE C.V.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**β-HIDROXI-y-AMINOFOSFONATOS Y METODOS PARA LA PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS**".-Clase **A01N 57/18**.-Expediente número **11-052.262**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 14 de Mayo de 2013.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **8347**, en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.
3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primer lugar, el Señor Examinador señala que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no sería claro dado que se refiere a un gran número de compuestos que no estarían adecuadamente soportados por la descripción.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que remplace al actualmente presentado, el cual se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que dicho capítulo

define de forma más precisa los compuestos que son objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Se basa en la reivindicación 1 actualmente presentada, en la cual se han restringido los sustituyentes sobre la fórmula general (I) en concordancia con los ejemplos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicación 2.** Corresponde con la reivindicación actualmente presentada.
- **Reivindicación 3.** Esta reivindicación ha sido eliminada.
- **Reivindicación 4 (Nueva reivindicación 3).** Corresponde a la reivindicación 4 actualmente presentada.
- **Reivindicaciones 5 y 6.** Estas reivindicaciones han sido eliminadas.
- **Reivindicaciones 7 a 11 (Nueva reivindicaciones 4 a 8).** Corresponde a las reivindicaciones 7 a 11 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 12 (Nueva reivindicación 9).** Tiene como base las reivindicaciones 16 a 22 actualmente presentadas y se encuentra soportada en los ejemplos 1 y 2 de la memoria descriptiva.
- **Reivindicación 13 (Nueva reivindicación 10).** Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Reivindicación 14 (Nueva reivindicaron 11).** Tiene como base la reivindicación 14 actualmente presentada y se ha eliminado el literal (c).
- **Reivindicación 15 (Nueva reivindicación 12).** Tiene como base las reivindicaciones 16 a 22 actualmente presentadas y se encuentra soportada en los ejemplos 1 y 2 de la memoria descriptiva.
- **Reivindicaciones 16 a 22.** Las reivindicaciones 16 a 22 han sido eliminadas.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **12 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente invención.

A este respecto me permito resaltar que **la nueva reivindicación 1 implica una reducción importante en el alcance de la reclamación.**

Por otra parte, el examinador establece que "el capítulo reclamación no es concisa porque las definiciones de R1, R2, R3, R4, R5 y R10 (entre otros sustituyentes) son género funcional; se sugiere a la restricción de la aplicación a una generalización razonable del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados ". El examinador también afirma que "la reivindicación 1 no es totalmente compatible con la especificación, ya que afirma uno de sus hidratos, formas cristalinas y formas amorfas de los compuestos de la fórmula 1". (Traducción al Inglés de Acción Oficial, en la página 3)

De igual manera, el Señor Examinador establece que "el capítulo reivindicatorio no es conciso porque las definiciones de R1, R2, R3, R4, R5 y R10 (entre otros sustituyentes) son género funcional; se sugiere a la restricción de la aplicación a una generalización razonable del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados ". El examinador también afirma que "la reivindicación 1 no es totalmente sustentada en la descripción, ya que reclama un hidrato, formas cristalinas y formas amorfas de los compuestos de la fórmula 1.

Así mismo, el examinador establece que "la reivindicación 2 no es clara, ya que se refiere a un grupo R que no es parte del compuesto de Fórmula I de la reivindicación de la que depende".

En conexión con lo anterior me permito muy respetuosamente señalar el grupo "R" está unido al átomo de nitrógeno de la fórmula I (de hecho hay tres R unidos al átomo de nitrógeno). Por lo tanto, la reivindicación 2 es clara, y esta objeción ha sido superada en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio.

De igual forma, el examinador afirma que "las reivindicaciones 12 a 21 no son claras, ya que no caracterizan de manera completa el proceso para la obtención de compuestos de la fórmula III."

De acuerdo con lo anterior, la nueva reivindicación 9 que hace referencia al proceso de obtención de compuesto de Fórmula III, se caracteriza mediante una serie de etapas y las condiciones esenciales, como se sugiere por el examinador.

Finalmente, el examinado afirma que "la reivindicación 21 no es clara porque caracteriza el proceso para obtener compuestos de Fórmula III de la reivindicación 12, porque se obtiene en un recipiente único". Es oportuno aclarar que la reivindicación 21 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

En conexión con todo lo discutido anteriormente, me permito señalar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y por lo tanto dicho capítulo se enmarca en su totalidad dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **MEMORIA DESCRIPTIVA**

De otra parte, el examinador afirma que "la descripción no divulga de manera suficiente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducirla cuando el sustituyentes R1 se selecciona de aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo opcionalmente sustituido".

De acuerdo con la objeción, se aclara que el sustituyente R1 se ha limitado a n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo. Por lo tanto, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio la objeción realizada por el Señor Examinador es completamente superada.

5. **NOVEDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador asegura que la materia reclamada por la solicitud en estudio sería anticipada por las enseñanzas de los documentos De la Cruz-Cordero R., et al., "*Preparation of phosphostatine and phosphoepistatine from L-leucine via high diastereoselective reduction of 3-amino-2-ketophosphonates*", **Arkivoc, 2005, VI, pp. 277-286 (D1)**, y **US 20020052348 (D2)**.

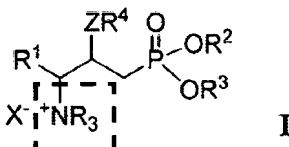
A este respecto el Señor Examinador indica que existen compuestos particulares revelados en cada uno de estos documentos que estarían cobijados por el alcance de la reclamación de la presente invención.

Sobre este particular me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la reclamación se ha enfocado a compuestos preferidos de la invención, los cuales de ninguna manera se encuentran revelados dentro del arte previo.

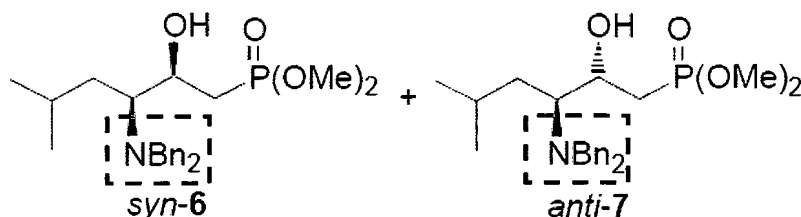
De esta forma, el documento D1 revela los compuestos (2S, 3S) y (2R, 3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7, en donde Z corresponde a un átomo de oxígeno, R1 corresponde a isobutilo, R2 corresponde a metilo, R3 corresponde a metilo o bencilo y R4 corresponde a un átomo de hidrógeno, en donde el Señor Examinador señala que estarían cubiertos por el alcance de la presente invención.

5.1. **Novedad de la solicitud frente a las revelaciones del documento D1**

Para comenzar, me permito resaltar que el Señor Examinador malinterpreta el significado del sustituyente "R₃" tal como se encuentra en el átomo de nitrógeno del compuesto de Fórmula I. Así, es oportuno aclarar que el subíndice "3" significa que hay tres grupos "R" unidos al átomo de nitrógeno y por lo tanto se trata de un centro cuaternario que presenta una carga positiva permanente, tal y como se indica claramente en el compuesto de Fórmula I de la presente solicitud.



Es así como ni el compuesto de fórmula 6 ni el compuesto de fórmula 7 divulgados por el documento D1 contienen un átomo de nitrógeno cuaternario con carga positiva permanente tal como se evidencia de las estructuras de tales compuestos de D1 que se muestran enseguida:



En conexión con lo anterior, en la tabla de comparación de las características técnicas esenciales del compuesto de la invención con los compuestos de fórmula 6 y fórmula 7 del documento D1, el Señor Examinador señala que los compuestos de fórmulas 6 y 7 de D1 serían parte del alcance de la presente solicitud cuando en los compuestos de fórmula I la invención "X es ausente".

Sin embargo, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de manera específica señala que **cuando X está ausente entonces R² también está ausente y en consecuencia el compuesto de Fórmula I es un zwitterion.**

Por lo tanto, para la persona versada en la materia resultará obvio que los compuestos de fórmulas 6 y 7 de D1 no se encuentran cubiertos por el alcance de la presente solicitud cuando para la fórmula I "X está ausente", toda vez que dichos compuestos de D1 no son zwitteriones como ocurre con los compuestos de fórmula I

de la solicitud dado que cuando X está ausente entonces R² también está ausente y entonces los compuestos de fórmula I de la solicitud son zwiteriones.

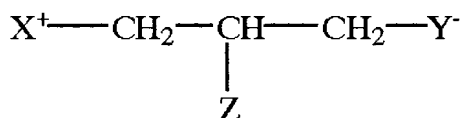
Consecuentemente, resulta claro que los compuestos de fórmula I de la reivindicación 1 ahora modificada son novedosos frente a las revelaciones de D1 toda vez que ni los compuestos 6 y 7 D1 ni ninguno otro compuesto de tal referencia anticipa la reclamación de la reivindicación 1 modificada dado que ningún compuesto de D1 tiene el nitrógeno cuaternario presente en todos los compuestos de la reivindicación 1 ahora modificada, ni ningún compuesto de D1 es un zwiterion (para el caso en el que X está ausente en los compuestos de formula I de la solicitud).

Aunado a lo anterior, las reivindicaciones 2 a 8 del nuevo capítulo reivindicatorio también gozan de novedad frente a las revelaciones de D1 toda vez que se relacionan con la misma materia de la novedosa reivindicación 1 modificada.

Por otra parte, la persona versada en la materia reconocerá de la atenta lectura del documento D1 que esta referencia del estado del arte no describe ningún método de preparación de un compuesto con un átomo de nitrógeno cuaternario, y mucho menos un proceso para la preparación de un compuesto de formula III (que tiene un átomo de nitrógeno cuaternario) como el revelado por las reivindicaciones 9 a 12 del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, por lo tanto el procedimiento de las reivindicaciones 9 a 12 del nuevo capítulo reivindicatorio también es novedoso frente al documento del estado del arte D1.

5.2. **Novedad de la solicitud frente a las revelaciones del documento D2**

Ahora bien, con relación al documento D2, me permito dirigir la atención de esa Oficina al hecho que esta referencia del estado del arte revela compuestos de fórmula (I):



Fórmula I del documento D2

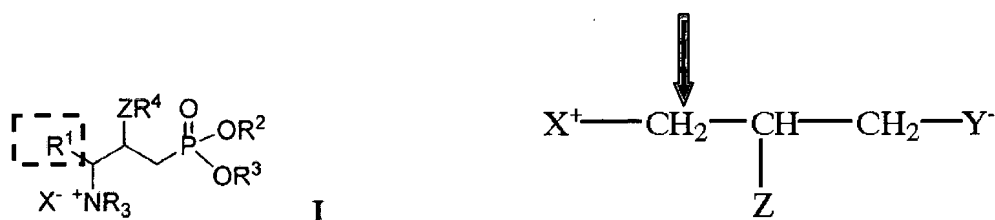
en donde de conformidad con los párrafo [0016] a [0042] de D2:

X⁺ se selecciona de un N⁺(R¹,R²,R³) terciario, en donde R¹, R² y R³ son H, grupos alquilo C₁₋₉ lineales o ramificados, -CH=NH(NH₂), -NH₂, OH;

Z es seleccionado de OR^4 , $OCOOR^4$, $CONHR^4$, $OCSNHR^4$, $OCSOR^4$, NHR^4 , $NHCOR^4$, $NHCSR^4$, entre otros;

Y es seleccionado de $-COO$, PO_3H , $-OPO_3H^-$, tetrazolato-5-ilo.

En contraste con las revelaciones de D2, la reivindicación 1 ahora modificada de la solicitud menciona que el sustituyente R^1 de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste de n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo; mientras que en los compuestos de fórmula (I) de D2 se encuentra un átomo de hidrógeno en la posición correspondiente al sustituyente R^1 de los compuestos de la solicitud en cuestión, esta diferencia estructural se muestra a continuación:



Fórmula I de la solicitud

Fórmula I del documento D2

A la luz de lo anterior, es claro que los compuestos objeto de la solicitud en estudio no se encuentran anticipados por las revelaciones del documento D2 razón por la cual el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión es novedoso frente al documento D2.

Por lo tanto, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en trámite presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las revelaciones de los documentos D1 y D2, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

6. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

Finalmente, el Señor Examinador considera que los compuestos de la reivindicación 1 de la presente invención carecerían de altura inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos De la Cruz-Cordero R., et al., "Preparation of phosphostatine and phosphoepistatine from L-leucine via high diastereoselective reduction of 3-amino-2-ketophosphonates", *Arkivoc*, 2005, VI, pp. 277-286 (D1), y *US 20020052348* (D2).

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería obvio incluir un sustituyente beta-amino de compuestos del tipo fosfonato del documento D2 en los compuestos (2S, 3S) y (2R, 3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 divulgados en D1 para llegar así

al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo tanto la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Asimismo, señala ese Despacho que las reivindicaciones 2 a 11 también carecen de altura inventiva pues no revelarían ninguna característica que haga inventivos a los compuestos de la reivindicación 1.

Sobre este particular me permito señalar que existen diferencias significativas entre las enseñanzas de los documentos citados y la presente invención que harían que la persona versada en la materia de ninguna manera pudiera obtener los compuestos reclamados por la solicitud en estudio a partir de dichas enseñanzas, tal como se discutirá a continuación.

Para comenzar es necesario señalar que para fundamentar su objeción de nivel inventivo el señor Examinador afirma que *"el problema técnico objeto que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos (2S, 3S) y (2R, 3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 divulgados en D1, donde Z corresponde a oxígeno, R1 corresponde a isobutilo, R2 corresponde a metilo, R3 corresponde a metilo o bencilo y R4 corresponde a hidrógeno."*

Además, esa Oficina asegura que *"la introducción de un sustituyente beta-amino en un compuesto fosfonato de formula I ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos de fórmula (I) con actividad inhibidora reversible sobre la carnitina palmitoil transferasa"* para concluir que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un sustituyente beta-amino en compuestos del tipo fosfonato del documento D2 en los compuestos (2S, 3S) y (2R, 3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 divulgados en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud."*

Sin embargo, la persona versada en la materia reconocerá que **el documento D1 no revela que los compuestos de fórmula 6 y 7 sean inhibidores de carnitina palmitoil transferasa pues estos compuestos son revelados como intermediarios en la síntesis.**

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia interesada en obtener compuestos que fuera inhibidores de carnitina aciltransferasa (como los compuestos reclamados por la invención) no habría tenido ninguna motivación para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, pues dicha persona tampoco podría tener una expectativa razonable de éxito en que los compuestos obtenidos como lo sugiere el señor Examinador pudieran ser inhibidores de carnitina aciltransferasa.

Dentro de este marco de ideas me permito muy respetuosamente llamar la atención de ese Despacho al hecho que el análisis presentado en el referenciado Concepto Técnico estaría enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de forma que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, c pasos que de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado que es el de proporcionar nuevos compuestos inhibidores de carnitina acil transferasa; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener una expectativa razonable de éxito en la utilización de estos pasos.

Sumado a esto vale la pena resaltar dentro del ámbito de las patentes es bien conocido que para la evaluación de nivel inventivo de una solicitud de patente no se evalúa el hecho de si la persona medianamente versada en la materia podría intentar una o más alternativas y llegar a la materia de la solicitud en estudio por adaptación o modificación de las enseñanzas de los documentos del estado del arte, sino si dicha persona en realidad hubiera tenido una motivación a partir de las enseñanzas de tales documentos para hacer las adaptaciones o modificaciones en los compuestos allí revelados para obtener otros (los de la presente solicitud) y tener una expectativa razonable de éxito en cuanto a resolver el problema técnico objetivo o la expectativa de alguna mejora o ventaja técnica.

Sin embargo, **a partir de las enseñanzas de D1 y D2 la persona medianamente versada en la materia no encontraría ninguna motivación que lo llevara de manera obvia a incluir un sustituyente beta-amino en compuestos del tipo fosfonato del documento D2 en los compuestos (2S, 3S) y (2R, 3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 divulgados en D1 con la expectativa de obtener compuestos inhibidores de carnitina acil transferasa y esto básicamente porque el documento D1 no revela que los compuestos de fórmula 6 y 7 sean inhibidores de carnitina palmitoil transferasa pues estos compuestos son revelados como intermediarios en la síntesis.**

En conexión con lo anterior, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de lo anterior, dado que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no "salta a la vista de manera clara y directa" compuestos con todos y cada uno de los sustituyentes particulares de los compuestos de la fórmula I de la reivindicación 1 ahora modificada, y que de las enseñanzas de estos documentos no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que dichos compuestos así obtenidos serian inhibidores de carnitina acil transferasa, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de las reivindicaciones 1 a 12 del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta a este memorial presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas **158 a 161** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio**, discutido en el presente memorial, constituido por **12** reivindicaciones.

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

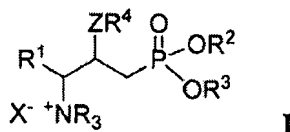

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Formula I



en donde:

R es alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR⁵;

R⁵ es alquilo;

X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, o X⁻ y R² están ausentes y el compuesto de Formula I es un zwitterión;

Z es O;

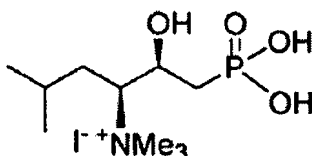
o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es isobutilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ son hidrógeno.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X⁻ es yoduro.
6. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo, y R²

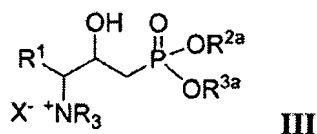
y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Formula I está en la forma isomérica 2R,3S.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



9. Un proceso para preparar un compuesto de Formula III:



en donde:

R es alquilo inferior;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo;

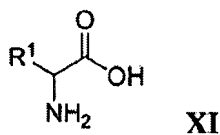
R^{2a} y R^{3a} son alquilo; y

X^- es un anión farmacéuticamente aceptable;

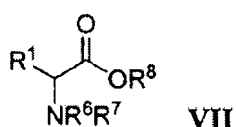
dicho método comprende:

paso 1:

proteger la amina y esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido de Formula XI:



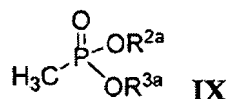
para dar dicho compuesto de Fórmula VII:



donde R^6 , R^7 y R^8 son bencilo; y donde la reacción se lleva a cabo en un sistema solvente que comprende un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alcohol/agua}$ o acetonitrilo/agua;

paso 2:

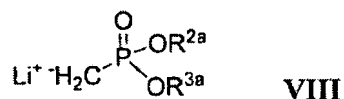
condensar un compuesto de Fórmula IX:



donde R^{2a} y R^{3a} son alquilo,

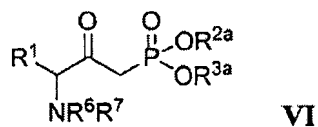
con LiR^9 , donde R^9 es alquilo inferior, y en donde la condensación se lleva a cabo en tetrahidrofurano,

para dar dicho compuesto de Fórmula VIII:



paso 3:

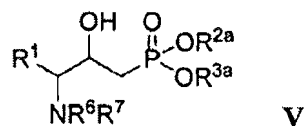
condensar el compuesto de Fórmula VII con el compuesto de Fórmula VIII, para dar dicho compuesto de Fórmula VI:



donde la condensación se lleva a cabo en tetrahidrofurano;

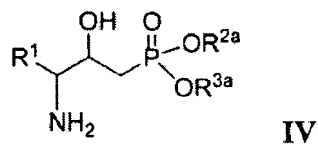
paso 4:

reducir el compuesto de Fórmula VI con agente reductor, borohidruro, en un sistema solvente que comprende un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$ y tetrahidrofurano, para dar dicho compuesto de Fórmula V:



paso 5:

remover R6 y R7 del compuesto de Fórmula V, por hidrogenacion usando un catalizador paladio-carbono en metanol, para dar dicho compuesto de Fórmula IV:

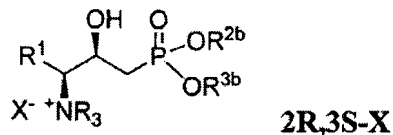
paso 6:

hacer reaccional el compuesto de Fórmula IV con RX, donde R es alquilo y X es halógeno en metanol en presencia de una base, para dar dicho compuesto de Fórmula III.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde dicho compuesto de Formula III es el isómero 3S y dicho compuesto de Formula IV es el isómero 3S.

11. El proceso de la reivindicación 10 que comprende además aislar el isómero 2R,3S de Fórmula III sustancialmente libre del isómero 2S,3S.

12. El proceso de la reivindicación 11 que comprende además remover R^{2a} y R^{3a} de dicho isómero 2R,3S, para dar un compuesto de Formula 2R,3S-X:



en donde R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno o X⁻ y R^{2b} están ausentes, y donde R^{2a} y R^{3a} son removidos por reaccion con bromotrimetilsilano en diclorometano.