



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-18328

21 EXPEDIENTE No.

54 TITULO "Proceso enzimático para la resolución
enantiomérica de aminoácidos"

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C12P13/04

71 SOLICITANTE Aventis Pharma S A

DOMICILIO Antony, Francia

74 APODERADO Gustavo Holmann Reshepo

22 BOGOTA, D.C., 01 de marzo de 2004

OF
SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

34 018328 00



Superintendencia y Comercio
Admisión: 04018328 00000000 Folios: //
Fecha (M/D): 2004-02-01 15:13:29
Trámite: 011 PCT-PAISES 3/9 PAISES NACIONALES 411 PRESENCIA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

- ① SOLICITUD DE:
- ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
- ☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**
Dirección: **20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony, Francia**
Nacionalidad o Domicilio: **Antony, Francia**
Lugar de Constitución: **FRANCIA**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76-Of. 308**
Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Cual _____
Número **2.878.023** TP **5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **SALAGNAD, Christophe**
Dirección: **3, passage de l'absolu,**
Nacionalidad o Domicilio **F-94490 Ormesson sur Marne, Francia**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/FR02/02976** Fecha **Agosto 30 de 2002**
Publicación Internacional No. **WO 03/020943 A2** Fecha **Marzo 13 de 2003**

⑥ Título (54) **"PROCESO ENZIMATICO PARA LA RESOLUCION ENANTIOMERICA DE
AMINOACIDOS".**

⑦ Clasificación Internacional (51) **C12P 13/04**

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Francia
Estados Unidos

(32) Fecha

September 4, 2001
November 20, 2001

(31) Número de Solicitud

01/11431
60/331,613

⑨ Comprobante de pago No. **04 - 14.095**

Fecha **Febrero 24, 2004**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

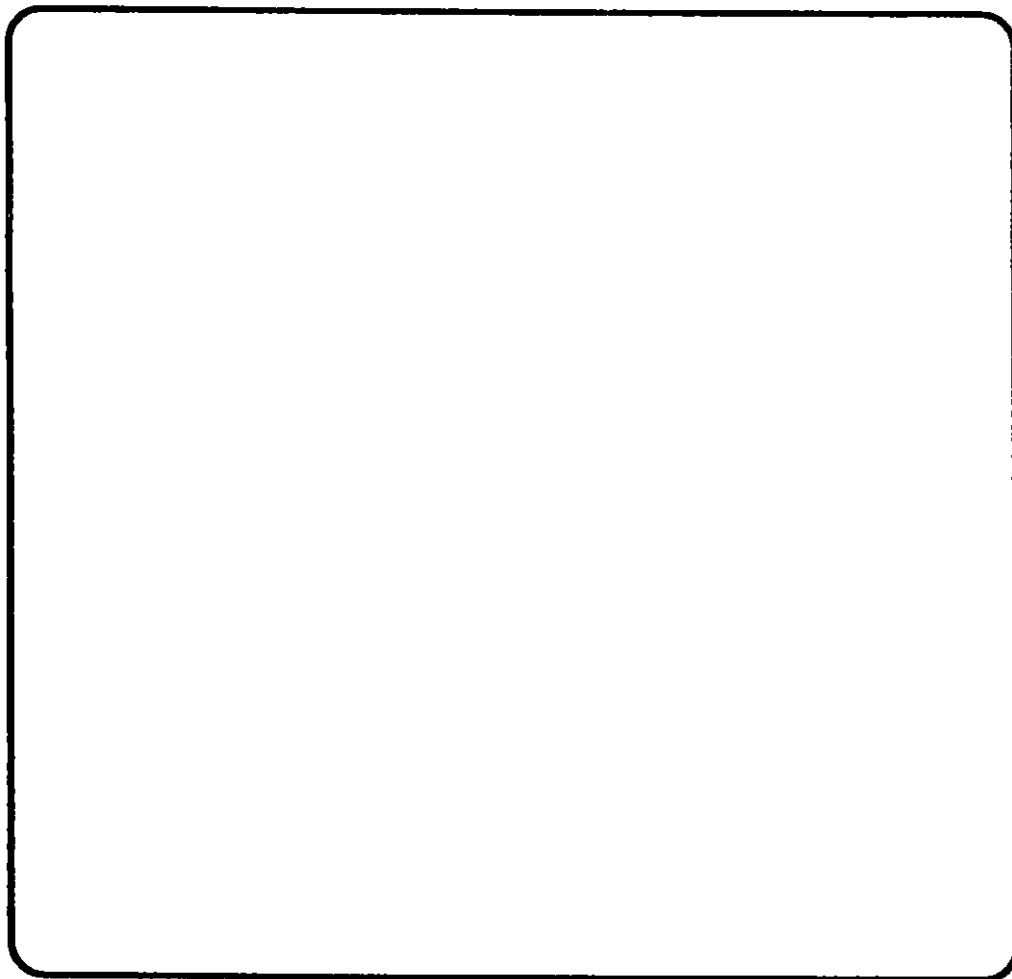
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:


C.C. 2.878.023-B/t. T.P. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
GOBERT, Claude	12, rue Gustave Charpentier,	F.94240 L'Hay les Roses, Francia
DURY, Marie-Odile	2, bis rue des Maraichers,	F-94480 Ablon, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Forma PCT/IB/308 correspondiente a la nota de información al solicitante de la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas.

Forma PCT/IB/332 referente a la información concerniente a las oficinas elegidas notificadas de su elección.

Otros documentos que se acompañan a la solicitud 55461

----- SUPLENIMIENTO Y CANCELACION
Radicacion : 00018334 0000000000 14110- ..
Fecha (Ant): 2004-02-01 15:13:39
Framite : 011 PCI PATENTE 3/3 FOLIO NOCI 011 PAGO 0110
Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCAS (32-00-0000)

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 14,095
FECHA : FEBRERO 24 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11724188	24/02/2004	3,108,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref.: 55-461

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned, acting on behalf of and representing of **Aventis Pharma S.A.** domiciled in, avenue Raymond Aron 1-92160 ANTONY FRANCIA hereby appoint(s) **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or **LUIS PATIÑO LEYVA**, domiciled in Bogota D.C. Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents utility models industrial designs and models, commercial emblems and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments extensions, renewals and changes of name, 2) To prepare, apply for obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind, 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as action dealing with commercial emblems and names, oppositions against trademark registrations, caducity and nullity actions, recovery actions actions arising from obtainment and working of license agreements, actions dealing with unfair competition, criminal actions, actions claiming indemnity for damages complaints or remarks on all sort of industrial property matters, the performance of precautionary measures and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions protests, amendments, declarations oppositions cancellations appeals and claims, to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities, to issue the respective releases and, in general, to take before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions taking notifications, and appointing judicial or extra judicial attorneys

Signed in *Antony* on this *26th* day of *May* of *2003*

François DAVID
FONDE DE POUVOIR

Aventis Pharma S.A.
Société Anonyme à Directoire
et Conseil de Surveillance
au Capital de 450 541 846 Francs
20, avenue Raymond Aron
F - 92160 Antony
R.C.S. Nanterre B 304 463 284

**G HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

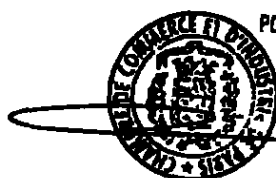
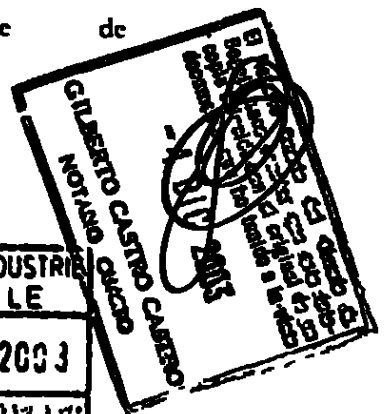
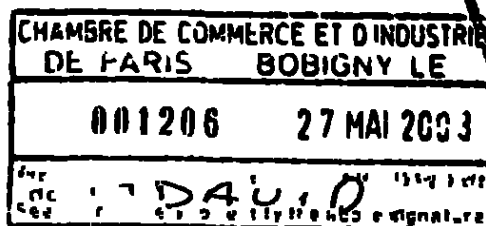
Yo (nosotros) obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** y/o **LUIS PATIÑO LEYVA**, con domicilio en Bogota D.C., Republica de Colombia Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal con poder especial, amplio y suficiente

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas registro de lemas comerciales deposito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios derechos de autor y nombres de dominio así como sus traslados prorrogas, renovaciones y cambios de nombre 2) Elaborar tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases, 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales, acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles acciones de indemnización de perjuicios reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) valido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales

Firmado en el de de



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Frédéric MOROT

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. = République Française

Le présent acte public

2. = a été signé par ... *ch. ...*

3. = en sa qualité de ... *ch. ...*

4. = est revêtu du sceau de ... *ch. ...*

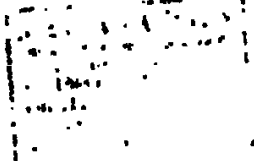
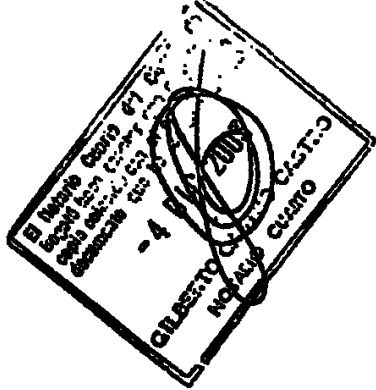
ATTESTE

5. = à Paris le 2... *juin*... 1953

7. = Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

N° le 10.02.1953

Le signature



CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned _____ certifies: that the preceding signature(s) reading _____ is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of _____ of _____; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of _____.

All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

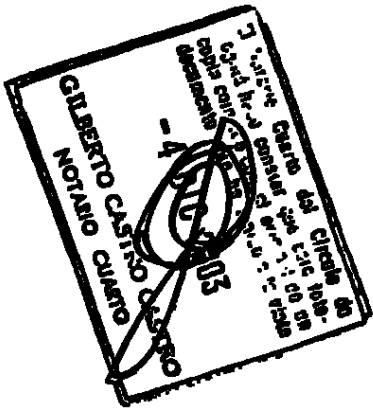
Signed in _____ on this _____ day of _____ of _____.

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.



**POR EL PRESIDENTE DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE
PARIS. FIRMA (ILEGIBLE)
FEDERIC MOROT**

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR (ILEGIBLE)

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE (ILEGIBLE)

4 SELLO DE (ILEGIBLE)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES
463017
Cancun, Yucatán
CULIACÁN, GUERRERO
DOCTORES
LAS FUENTES, GUERRERO

CERTIFICA

5 EN PARIS

EL 2 DE JUNIO DE 2003

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO 48091

FIRMADO, ILEGIBLE



NO 57 ASUAL
PERMANENTLY HELD (REV)
JAN 25 10 15 12 51
1983
FBI - NEW YORK
FBI - NEW YORK
FBI - NEW YORK

Clemencia Paraisa Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPA.
1910-1911-1912-1913-1914-1915-1916-1917-1918-1919-1920-1921-1922-1923-1924-1925-1926-1927-1928-1929-1930-1931-1932-1933-1934-1935-1936-1937-1938-1939-1940-1941-1942-1943-1944-1945-1946-1947-1948-1949-1950-1951-1952-1953-1954-1955-1956-1957-1958-1959-1960-1961-1962-1963-1964-1965-1966-1967-1968-1969-1970-1971-1972-1973-1974-1975-1976-1977-1978-1979-1980-1981-1982-1983-1984-1985-1986-1987-1988-1989-1990-1991-1992-1993-1994-1995-1996-1997-1998-1999-2000-2001-2002-2003-2004-2005-2006-2007-2008-2009-2010-2011-2012-2013-2014-2015-2016-2017-2018-2019-2020-2021-2022-2023-2024-2025-2026-2027-2028-2029-2030-2031-2032-2033-2034-2035-2036-2037-2038-2039-2040-2041-2042-2043-2044-2045-2046-2047-2048-2049-2050-2051-2052-2053-2054-2055-2056-2057-2058-2059-2060-2061-2062-2063-2064-2065-2066-2067-2068-2069-2070-2071-2072-2073-2074-2075-2076-2077-2078-2079-2080-2081-2082-2083-2084-2085-2086-2087-2088-2089-2090-2091-2092-2093-2094-2095-2096-2097-2098-2099-2100-2101-2102-2103-2104-2105-2106-2107-2108-2109-2110-2111-2112-2113-2114-2115-2116-2117-2118-2119-2120-2121-2122-2123-2124-2125-2126-2127-2128-2129-2130-2131-2132-2133-2134-2135-2136-2137-2138-2139-2140-2141-2142-2143-2144-2145-2146-2147-2148-2149-2150-2151-2152-2153-2154-2155-2156-2157-2158-2159-2160-2161-2162-2163-2164-2165-2166-2167-2168-2169-2170-2171-2172-2173-2174-2175-2176-2177-2178-2179-2180-2181-2182-2183-2184-2185-2186-2187-2188-2189-2190-2191-2192-2193-2194-2195-2196-2197-2198-2199-2200-2201-2202-2203-2204-2205-2206-2207-2208-2209-2210-2211-2212-2213-2214-2215-2216-2217-2218-2219-2220-2221-2222-2223-2224-2225-2226-2227-2228-2229-2230-2231-2232-2233-2234-2235-2236-2237-2238-2239-2240-2241-2242-2243-2244-2245-2246-2247-2248-2249-2250-2251-2252-2253-2254-2255-2256-2257-2258-2259-2260-2261-2262-2263-2264-2265-2266-2267-2268-2269-2270-2271-2272-2273-2274-2275-2276-2277-2278-2279-2280-2281-2282-2283-2284-2285-2286-2287-2288-2289-2290-2291-2292-2293-2294-2295-2296-2297-2298-2299-2300-2301-2302-2303-2304-2305-2306-2307-2308-2309-2310-2311-2312-2313-2314-2315-2316-2317-2318-2319-2320-2321-2322-2323-2324-2325-2326-2327-2328-2329-2330-2331-2332-2333-2334-2335-2336-2337-2338-2339-2340-2341-2342-2343-2344-2345-2346-2347-2348-2349-2350-2351-2352-2353-2354-2355-2356-2357-2358-2359-2360-2361-2362-2363-2364-2365-2366-2367-2368-2369-2370-2371-2372-2373-2374-2375-2376-2377-2378-2379-2380-2381-2382-2383-2384-2385-2386-2387-2388-2389-2390-2391-2392-2393-2394-2395-2396-2397-2398-2399-2400-2401-2402-2403-2404-2405-2406-2407-2408-2409-2410-2411-2412-2413-2414-2415-2416-2417-2418-2419-2420-2421-2422-2423-2424-2425-2426-2427-2428-2429-2430-2431-2432-2433-2434-2435-2436-2437-2438-2439-2440-2441-2442-2443-2444-2445-2446-2447-2448-2449-2450-2451-2452-2453-2454-2455-2456-2457-2458-2459-2460-2461-2462-2463-2464-2465-2466-2467-2468-2469-2470-2471-2472-2473-2474-2475-2476-2477-2478-2479-2480-2481-2482-2483-2484-2485-2486-2487-2488-2489-2490-2491-2492-2493-2494-2495-2496-2497-2498-2499-2500-2501-2502-2503-2504-2505-2506-2507-2508-2509-2510-2511-2512-2513-2514-2515-2516-2517-2518-2519-2520-2521-2522-2523-2524-2525-2526-2527-2528-2529-2530-2531-2532-2533-2534-2535-2536-2537-2538-2539-2540-2541-2542-2543-2544-2545-2546-2547-2548-2549-2550-2551-2552-2553-2554-2555-2556-2557-2558-2559-2560-2561-2562-2563-2564-2565-2566-2567-2568-2569-2570-2571-2572-2573-2574-2575-2576-2577-2578-2579-2580-2581-2582-2583-2584-2585-2586-2587-2588-2589-2590-2591-2592-2593-2594-2595-2596-2597-2598-2599-2600-2601-2602-2603-2604-2605-2606-2607-2608-2609-2610-2611-2612-2613-2614-2615-2616-2617-2618-2619-2620-2621-2622-2623-2624-2625-2626-2627-2628-2629-2630-2631-2632-2633-2634-2635-2636-2637-2638-2639-2640-2641-2642-2643-2644-2645-2646-2647-2648-2649-2650-2651-2652-2653-2654-2655-2656-2657-2658-2659-2660-2661-2662-2663-2664-2665-2666-2667-2668-2669-2670-2671-2672-2673-2674-2675-2676-2677-2678-2679-2680-2681-2682-2683-2684-2685-2686-2687-2688-2689-2690-2691-2692-2693-2694-2695-2696-2697-2698-2699-2700-2701-2702-2703-2704-2705-2706-2707-2708-2709-2710-2711-2712-2713-2714-2715-2716-2717-2718-2719-272

TRADUCCION OFICIAL NO. 203711 de un documento escrito en FRANCES, el cual para su identificación se sella con el sello de MARIA EUGENIA SANINT, Traductora Oficial según Resolución No. 4118 del Ministerio de Justicia de Colombia.

Cámara de Comercio de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

Extracto Kbis

MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES

Extracto al 31 de marzo de 2003

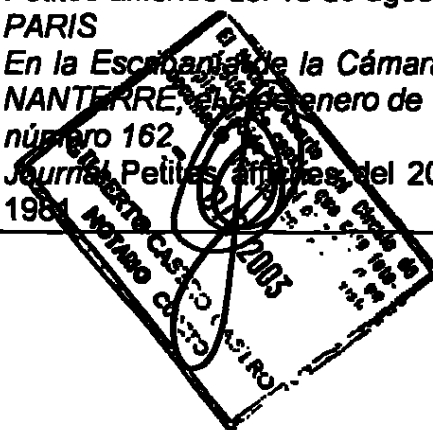
IDENTIFICACION

Razón Social:	AVENTIS PHARMA S.A
Número de Identificación:	304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1982 B 00155
Fecha de matrícula:	26 de enero de 1982

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA JURIDICA

<i>Forma jurídica:</i>	sociedad anónima con junta directiva y consejo de vigilancia
<i>Con capital de:</i>	899.602.128,48 Euros
<i>Dirección de la sede:</i>	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
<i>Duración de la sociedad:</i>	Hasta el 24 DE SEPTIEMBRE, 2073
<i>Fecha de cierre de cuentas:</i>	31 de diciembre
<i>Constitución-Registro de la</i>	
<i>Escritura de Constitución:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de PARIS, 28 de agosto de 1974

<i>Publicación:</i>	Petites affiches del 16 de agosto de 1974
<i>Transferencia de:</i>	PARIS
<i>Registro de la escritura:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de NANTERRE, el 6 de enero de 1982, bajo el número 162.
<i>Publicación en la Secretaría de la nueva sede:</i>	Journal Petites affiches del 20 de noviembre de 1981



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 4118 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 1997
del Ministerio de Justicia

ADMINISTRACION

--
Presidente de la Junta Directiva
MALABRY

Señor BRISSON GILLES
nacido el 08/01/1952 en CHATENAY
92290
de nacionalidad francesa
residente en el 11 RUE DE LA
CHRETIENNE 92330 SCEAUX

Presidente y miembro del consejo de
Vigilancia

Señor SOURSAC THIERRY
nacido el 22/04/1957 en HANNOGNE ST
MARTIN 08160
de nacionalidad francesa
residente PO BOX 669 -
RIEGELSVILLE, PA 18077. ESTADOS
UNIDOS

Vice-presidente de la junta directiva
Y director general

Señor JACQUESSON OLIVIER
nacido el 18/10/1949 en PARIS 75016
de nacionalidad francesa
residente en 104 RUE D'AGUESSEAU
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Vice-presidente y miembro del
Consejo de vigilancia

Señor DUBOIS BERNARD
nacido el 25/01/1945 en CONDE SUR L
ESCAUT 59163
de nacionalidad francesa
residente en FUCHSHOHL 119!D-60431
FRANCKFURT (ALEMANIA)

Director General - miembro de la
Junta directiva

Señor CHEVALIER ALAIN
nacido el 21/06/1953 en ARGEL
(ARGELIA)
de nacionalidad francesa
residente en 140 RUE DE VERSAILLES
93150 LE CHESNAY

Director general -miembro de la
Junta directiva

Señor EVEN DOMINIQUE
nacido el 21/07/1952 en MONTREUIL



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N.º 4773 DEL
5 DE SEPT. DE 1983
del Ministerio de Justicia

*de nacionalidad francesa
residente en 33 RUE GABRIEL PERI
94220 CHARENTON*

**Director general – miembro de la
Junta directiva** **Señor WESS GUNTHER**
*nacido el 15/07/1955 en ROCKINGEN 99
(ALEMANIA)
de nacionalidad alemana
residente en LANGENSELBORDER WEG
35 53526 ELERNSEE*

Miembro del consejo de vigilancia **Señor FINANCE MICHEL**
*nacido el 23/09/1957 en EPINAL 88000
De nacionalidad francesa
residente en ROTBRONSTRASSE 21
61440 OBERURSEL, ALEMANIA*

Miembro del consejo de vigilancia **Señor PEYRE PHILIPPE**
*nacido el 30/03/1951 en CARPENTRAS
84200
de nacionalidad francesa
residente en 3 BD DE SAUSSAYE 92200
NEUILLY SUR SEINE*

Revisor fiscal titular **COOPERS LYGRAND AUDIT**
*residentes en 32 RUE GUERSANT 75017
PARIS*

Revisor fiscal suplente **Señor NICOLAS YVES**
*nacido el 21/03/1955 en LA VOULTE SUR
RHONE 07800
de nacionalidad francesa
Residente en 32 RUE GUERSANT 75017
PARIS*

INFORMACION SOBRE LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad

esta sociedad, ya constituida, transfirió su sede
del 22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS

**Origen del establecimiento
Comercial:**

creación de un establecimiento comercial

Actividad:

Fabricación, tratamiento, procesamiento,
investigación, experimentación y venta, bien sea



MARIA EUGENIA SANIN
TRADUCCION OFICIAL
RECIBIDA
13 DE SEP.
del Ministerio de Justicia

de productos químicos, en particular los destinados a la farmacia humana, veterinaria y a la alimentación animal, y empacados o no con miras a la venta al peso medicinal; bien sea de composiciones, preparaciones, objeto o artículos destinados al uso de la medicina humana y veterinaria. Las actividades relacionadas con la comercialización de especialidades farmacéuticas, a saber, en particular, fármaco-vigilancia, información médica y publicidad, seguimiento y retiro eventual de los lotes, así como de las operaciones de almacenamiento correspondientes.

Dirección de la sede principal 20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Forma de comercialización negocio comercial dado en arriendo-administración a RHONE POULENC CHIMIE A PARTIR DEL 1 DE ENERO DE 1990

OBSERVACIONES

25 de noviembre de 1985, número 16718

Homologación de los estatutos (a.G.e. Dui 27 de junio de 1985)

5 de febrero de 2001, número 63690

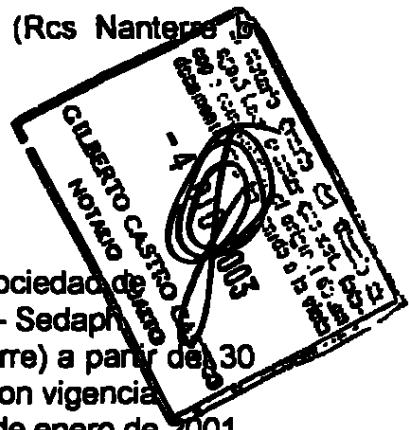
Fusión absorción de la sociedad Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre 552081473) a partir del 31/12/2000

20 de julio de 2001, número 70501

Valor exacto del capital: 620 541 846,87 euros

16 de abril de 2002, número 82584

Fusión absorción de la sociedad de aplicación farmacéutica – Sedaph (334 733 235 Res Nanterre) a partir del 30 de noviembre de 2001, con vigencia retroactiva a partir del 1 de enero de 2001



ESTABLECIMIENTOS BAJO LA JURISDICCION DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Dirección: 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND, 92160 ANTONY

MARIA EUGENIA SANINT 4
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 113 DEL
5 DE SEP.
Ministerio de Justicia

Actividad: Investigación, experimentación, desarrollo de toda clase de productos químicos y procedimientos de fabricación o formulación en el dominio de la salud humana y animal y la alimentación animal.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1983

Clase de comercialización: comercialización directa

Dirección: 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Actividad: Compra y fabricación, preparación, tratamiento y venta de toda clase de productos químicos para la industria y la farmacia.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1987

⊖

Origen del negocio

comercial: negocio comercial adquirido mediante aporte

Empresa comercializadora anterior:

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

Número de identificación B6520577928

Diario Journal spécial des sociétés françaises del 17 de enero de 1987

Forma de comercialización : comercialización directa

Dirección : 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Actividad Estudios biológicos, fisicoquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras.

⊕

Inicio del negocio: 1 de enero de 1987

Origen del establecimiento comercial: establecimiento comercial por aporte

Empresa comercializadora anterior: INSITU DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC

Modo de comercialización directa



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RECOLECCION DEL
DEPARTAMENTO DEL TRABAJO
del Ministerio de Justicia

ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA JURISDICCIÓN DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Escribania de COMPIEGNE (6002)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00071

Escribania de THIERS (6306)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00028

Escribania de BOBIGNY (9301)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00793

Escribania de CRETEIL (9401)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 23655

Extracto expedido en NANTERRE, el 1 de abril de 2003 en 4 hojas útiles

El Secretario de la Cámara

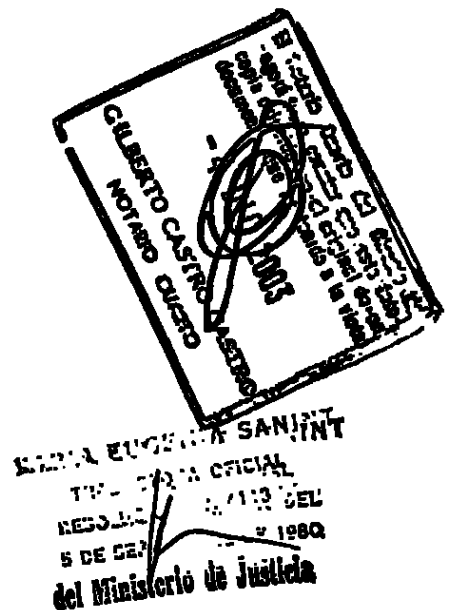
(Firma ilegible)

Fin del extracto

APOSTILLA

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa COLOMBIA
El presente Documento Público
2. Fue firmado por: Doucede
3. Quien actúa en calidad de: NOTARIO
4. Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre



Certifica

5. En VERSALLES

6. El 2 de julio de 2003

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 11234/03

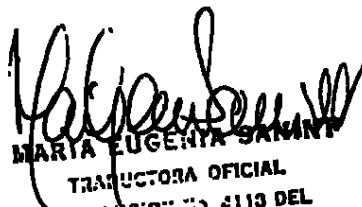
9. Sello/Estampilla:

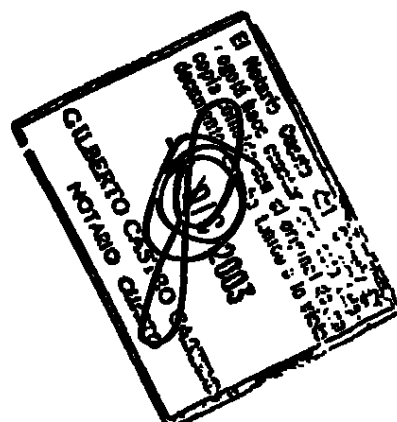
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 11 de julio de 2003


MARTA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 4113 DEL
7 DE SEPTIEMBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia



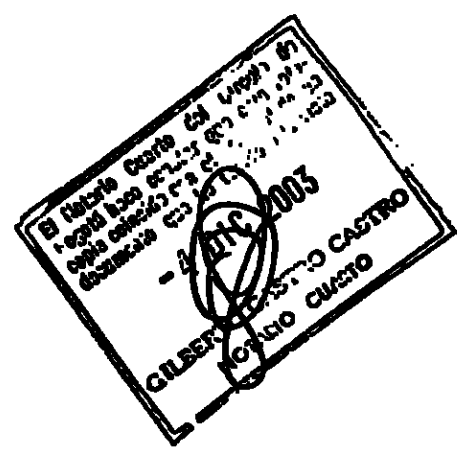
SECRET

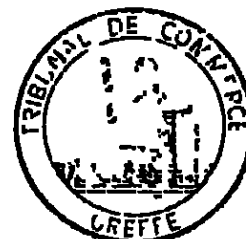
primary source

100-100000

100-100000

100-100000



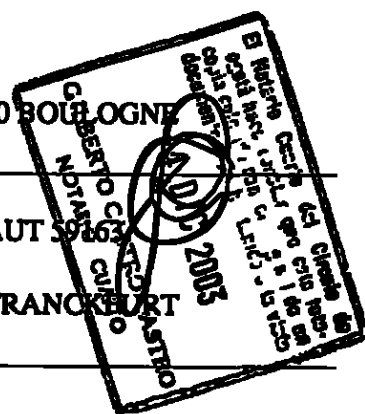


IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS
Extrait au 31 Mars 2003

Dénomination sociale	AVENTIS PHARMA S.A
Numéro d'identification	304 463 284 R.C S NANTERRE
Numéro de gestion	1982 B 00155
Date d'immatriculation	26 Janvier 1982

Forme juridique	société anonyme à directoire et conseil de surveillance
Au capital de	899 602 128,48 Euros
Adresse du siège	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Durée de la société	Jusqu'au 24 SEPTEMBRE 2073
Date d'arrêt des comptes	31 Décembre
Constitution – Dépôt de l acte constitutif	Au Greffe du Tribunal de Commerce de PARIS le 28 Août 1974
Publication	Petites affiches du 16 Août 1974
Transfert de	PARIS
Dépôt de l acte	Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 06 Janvier 1982 sous le numéro 162
Publication au Greffe du nouveau siège	Journal Petites affiches du 20 Novembre 1981

Président du directoire	Monsieur BRISSON GILLES né(e) le 08/01/1952 à CHATENAY MALABRY 92290 de nationalité Française demeurant 11 RUE DE LA CHRETIENTE 92330 SCEAUX
Président et membre du conseil de surveillance	Monsieur SOURSAC THIERRY né(e) le 22/04/1957 à HANNOGNE ST MARTIN 08160 de nationalité Française demeurant P O BOX 669 -- RIEGELSVILLE, PA 18077 USA
Le président du directoire et directeur général	Monsieur JACQUESSON OLIVIER né(e) le 18/10/1949 à PARIS 75016 de nationalité Française demeurant 104 RUE D AGUESSEAU 92100 BOULOGNE BILLANCOURT
Vice président et membre du conseil de surveillance	Monsieur DUBOIS BERNARD né(e) le 25/01/1945 à CONDE SUR L ESCAUT 59163 de nationalité Française demeurant FUCHSHOHL 119 - D-60431 FRANKFURT (ALLEMAGNE)
Directeur général - membre du directoire	Monsieur CHEVALLIER ALAIN



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 31 Mars 2003

Directeur général – membre du directoire né(e) le 21/06/1953 à ALGER (ALGERIE)
de nationalité Française
demeurant 140 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY
Monsieur EVEN DOMINIQUE
né(e) le 21/07/1952 à MONTREUIL 93100
de nationalité Française
demeurant 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON

Directeur général – membre du directoire Monsieur WESS GUNTHER
né(e) le 15/07/1955 à ROCKINGEN 99 (ALLEMAGNE)
de nationalité Allemande
demeurant LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ERLENSEE
ALLEMAGNE

Membre du conseil de surveillance Monsieur FINANCE MICHEL
né(e) le 23/09/1957 à EPINAL 88000
de nationalité Française
demeurant ROTBORNSTRASSE 21 61440 OBERURSEL
ALLEMAGNE

Membre du conseil de surveillance Monsieur PEYRE PHILIPPE
né(e) le 30/03/1951 à CARPENTRAS 84200
de nationalité Française
demeurant 3 BD DE LA SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE

Commissaire aux comptes titulaire COOPERS & LYBRAND AUDIT
demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS

Commissaire aux comptes suppléant Monsieur NICOLAS YVES
né(e) le 21/03/1955 à LA VOULTE SUR RHONE 07800
de nationalité Française
demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS

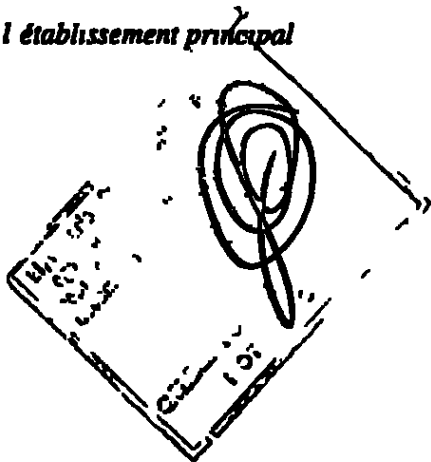
RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société cette société, déjà constituée, transfère son siège de
22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS

Origine du fonds création d'un fonds de commerce

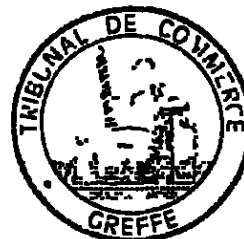
Activité La fabrication, le traitement, la transformation, la recherche,
l'expérimentation et la vente soit de tous produits chimiques notamment
de ceux destinés à la pharmacie humaine, vétérinaire et à l'alimentation
animale, et conditionnés ou non en vue de la vente au poids médicinal,
soit de compositions, préparations, objet ou articles destinés à l'usage
de la médecine humaine et vétérinaire Les activités relatives à
l'exploitation de spécialités pharmaceutiques savoir notamment
pharmacovigilance, information médicale et publicité suivi et retrait
éventuel des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes
20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Adresse de l'établissement principal



Greffé du Tribunal de Commerce de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

1/4 463 284 R.C.S NANTERRE
Vos références BERNAUD
(1982 B 00155)



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

Mode d'exploitation fonds donné en location-gérance à RHONE POULENC CHIMIE A
COMPTER DU 01 JANVIER 1990

OBSERVATIONS

25 Novembre 1985 , numéro 16718

Mise en harmonie des statuts (a G e Dui 27 juin 1985) -

⊖ 05 Février 2001 , numéro 63690

Fusion absorption de la société Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre
b 552081473) à compter du 31/12/2000

20 Juillet 2001 numéro 70501

Montant exact du capital 620 541 846 87 euros -

16 Avril 2002 numéro 82584

Fusion absorption de la société d'application pharmaceutique - Sedaph
(334 733 235 Rcs Nanterre) à compter du 30 novembre 2001 avec effet
rétroactif au 1er janvier 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND 92160 ANTONY
Activité Recherche, expérimentation, développement de tous produits
chimiques et procédés de fabrication ou de formulation dans
Ledomaine de la Snte humaine et animale et de l'alimentation animale

⊖ **Début d'exploitation** 01 Janvier 1983

Mode d'exploitation exploitation directe

Adresse 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Activité Achat et fabrication, préparation, traitement et vente de tous produits
chimiques pour l'industrie et pharmacie

Début d'exploitation 01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

n° identification B652057928

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987
exploitation directe

Mode d'exploitation

Adresse 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Activité Études biologiques, Physiochimiques et galéniques en vue de la mise
au point de nouveaux médicaments - conduite d'essais de recherche
thérapeutique préparation d'Echantillons

Début d'exploitation 01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC - LB P
RHONE POULENC

exploitation directe

Page 3

expensat:217

L ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST ÉTABLI SUR PAPIER TRAMÉ

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

n° identification B318122405

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffé de COMPIEGNE (6002)

Numéro de gestion 2001 B 00071

Etablissement Secondaire

Greffé de THIERS (6306)

Numéro de gestion 2001 B 00028

Etablissement Secondaire

Greffé de BOBIGNY (9301)

Numéro de gestion 2001 B 00793

Etablissement Secondaire

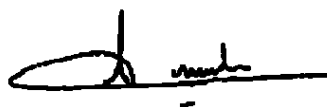
Greffé de CRETEIL (9401)

Numéro de gestion 1986 B 23655

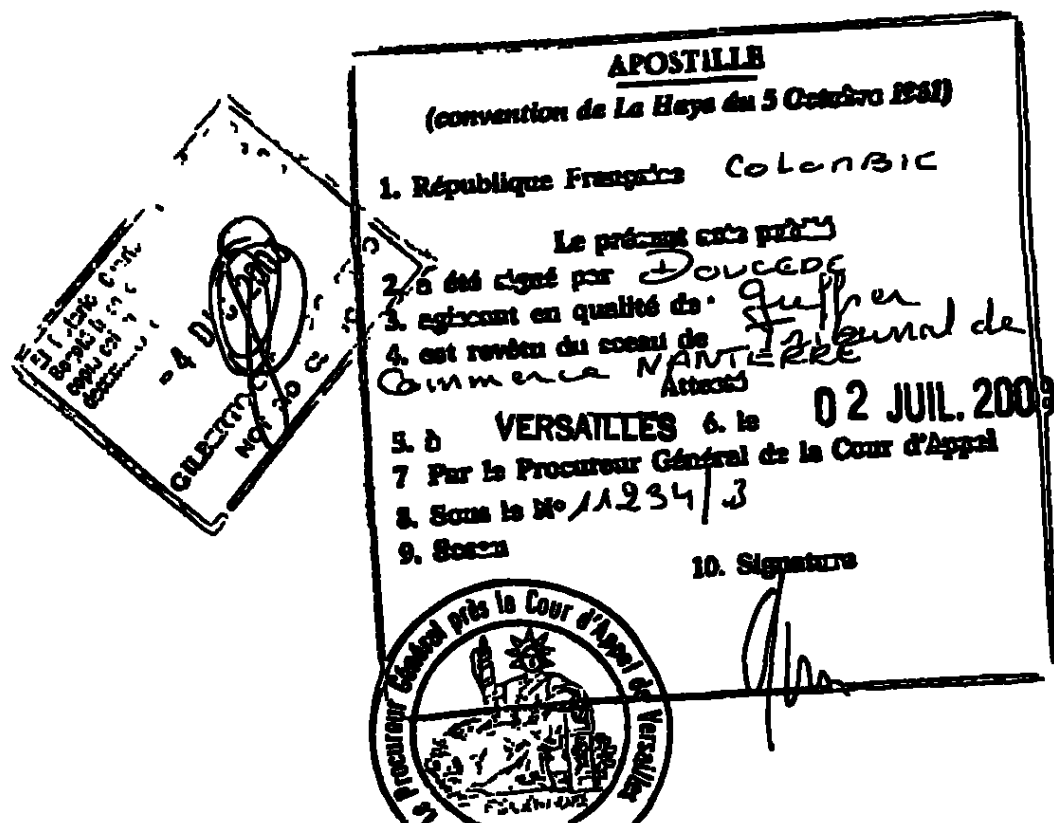
Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 01 avril 2003 sur 4 page(s)

Le Greffier,



Fin de l'extrait

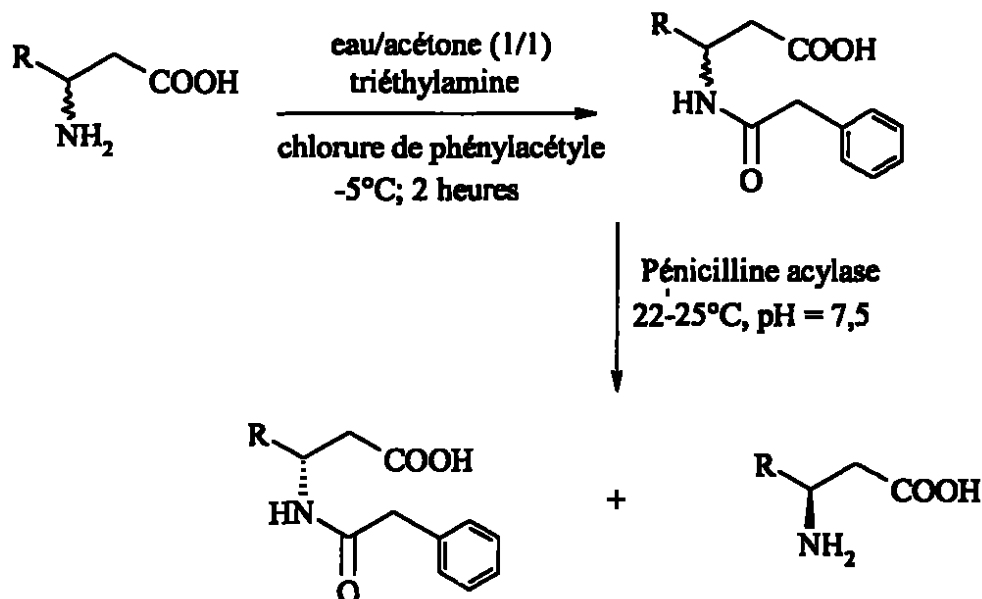


PROCÉDÉ ENZYMATIQUE POUR LA RÉOLUTION ÉNANTIOMÉRIQUE
D'ACIDES AMINÉS

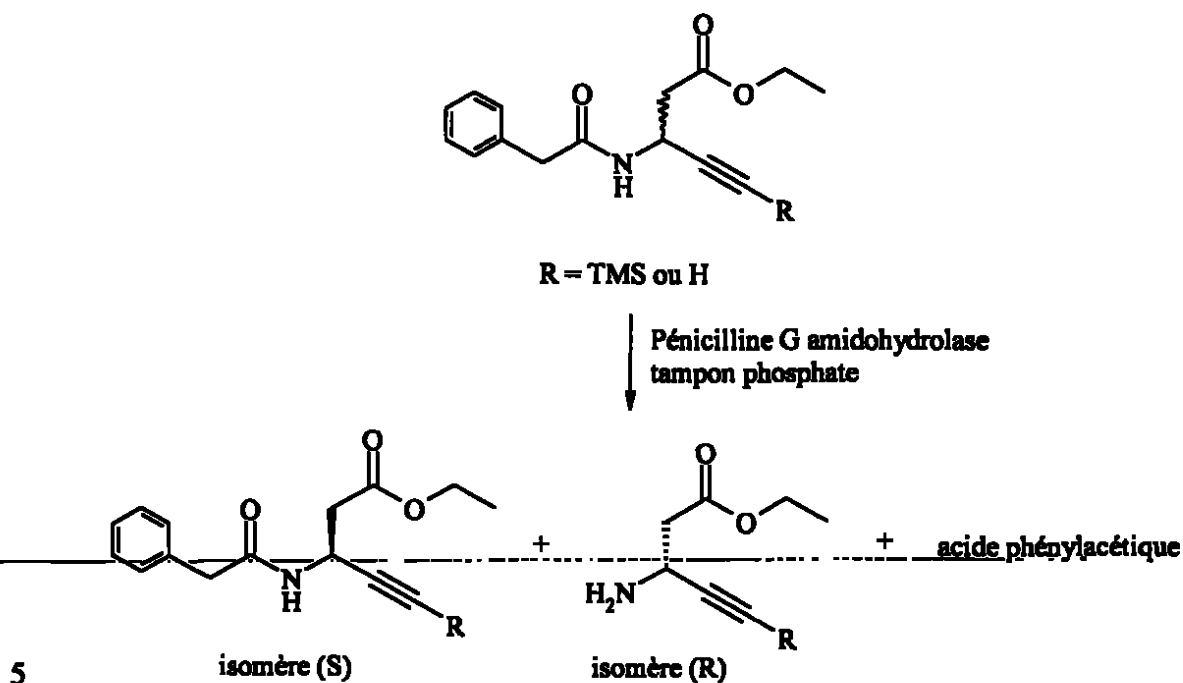
La présente invention se rapporte à un nouveau procédé enzymatique permettant la résolution énantiomérique d'acides aminés sous forme de mélange racémique.

Les acides aminés sont fréquemment utilisés dans toutes sortes d'industries soit par exemple en tant que composés biologiquement actifs, soit en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation de composés à visée notamment pharmaceutique, chimique ou agricole. Il est ainsi rapidement apparu qu'il était souvent nécessaire de pouvoir disposer de l'un ou l'autre énantiomère optiquement actif de ces acides aminés. De nombreuses voies de séparation des énantiomères d'acides aminés pro-chiraux ont donc été mise au point. En particulier, des procédés enzymatiques permettant leur résolution énantiomérique se sont révélés être une alternative intéressante aux approches synthétiques asymétriques.

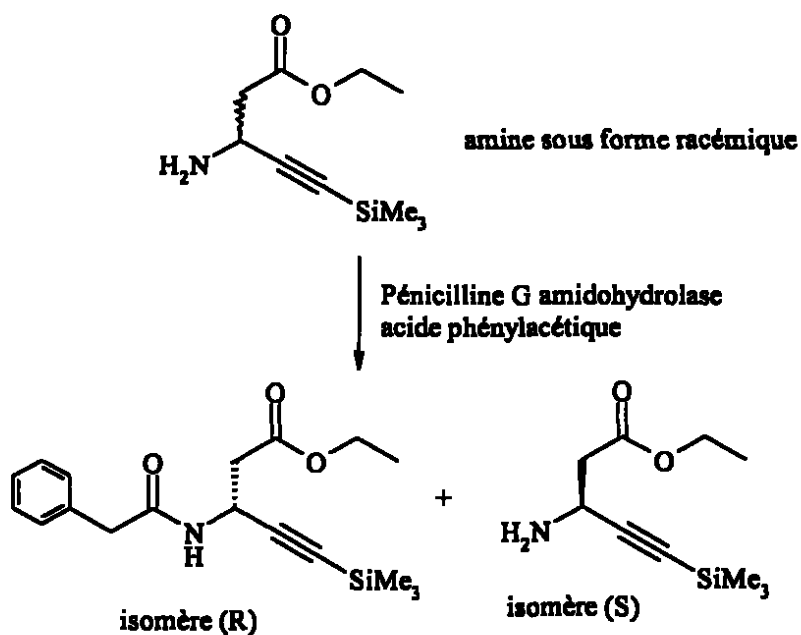
Ainsi, Soloshonok et al. (*Tetrahedron : Assymetry*, Vol. 6(7), 1995, pp. 1601-1610) ont mis en œuvre un procédé enzymatique de résolution énantiomérique d'acides aminés β selon le schéma réactionnel suivant :



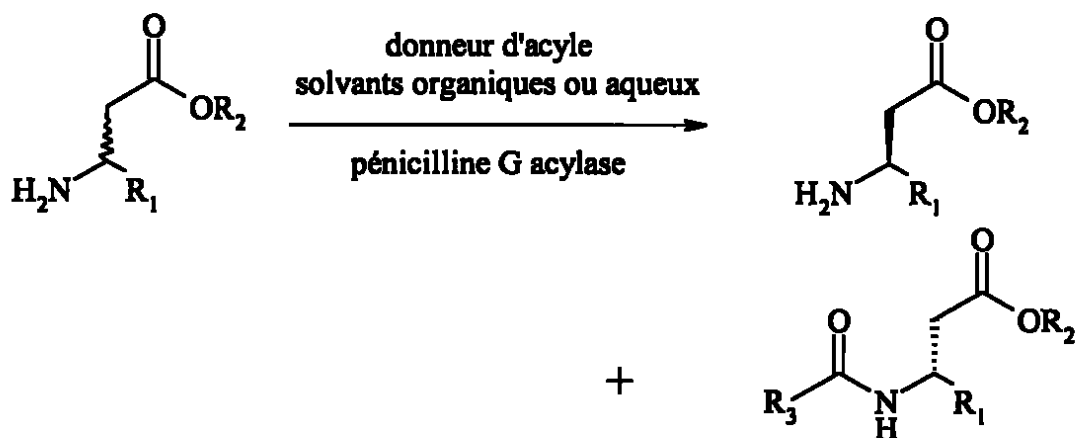
De façon analogue, Topgi et al. (*Bioorg. & Med. Chem.* 1999, Vol. 7, pp. 2221-2229) ont élaboré un procédé de résolution des énantiomères (R) et (S) du 3-amino 4-pentynoate d'éthyle sous forme énantiomériquement pure selon l'un des schémas réactionnels suivants :



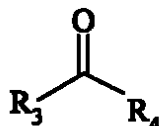
le phénylacétamide de départ étant obtenu par acylation de l'amine correspondante par action de l'acide phénylacétique, ou bien :



- La demande de brevet WO 98/50575 décrit de façon plus générale une méthode de préparation d'un acide aminé β chiral qui comprend la mise en contact d'un mélange racémique dudit acide aminé avec un donneur d'acyle et l'enzyme Pénicilline G acylase (ou amidohydrolase), dans des conditions appropriées pour acyler stéréosélectivement l'un des énantiomères du mélange racémique de l'acide aminé β en son dérivé N-acylé correspondant, l'énantiomère opposé de l'acide aminé β étant obtenu sous une forme enrichie énantiomériquement, selon la schéma réactionnel suivant :



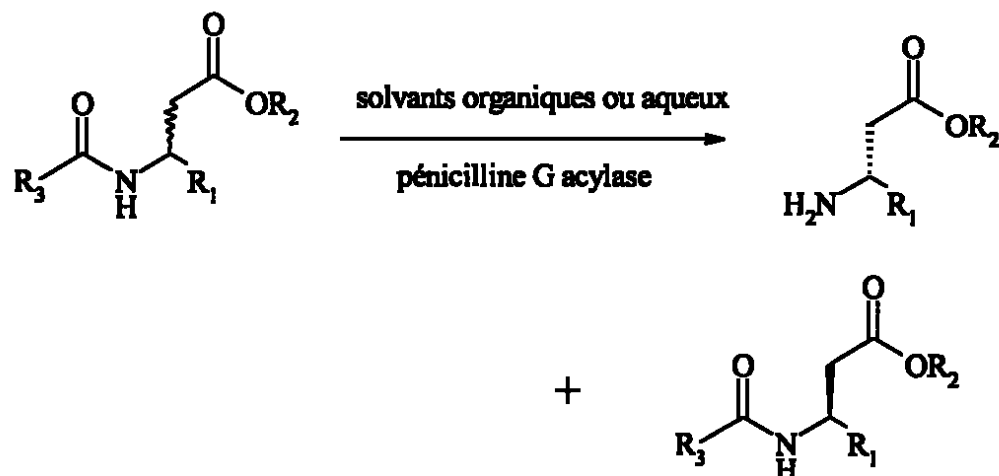
- le « donneur d'acyle » en question étant de formule générale :



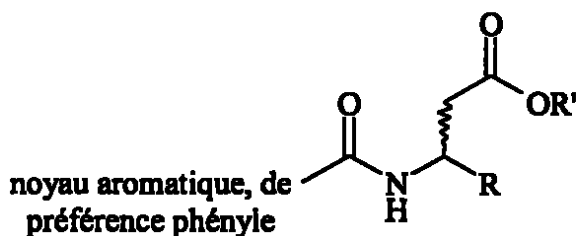
dans laquelle R_3 est choisi parmi le phényle, phénoxy, amino, divers dérivés du phényle et la pyridyle, et R_4 est choisi parmi les substituants hydroxy, alkoxy, alkyle, alcényle, alcynyle, halogénoalkyle, anyle, anylalkyle, les sucres ou les stéroïdes.

- La demande de brevet WO 98/50575 décrit également une autre alternative pour la préparation d'un acide aminé β chiral qui comprend la mise en contact d'un amide sous forme racémique avec l'enzyme Pénicilline G acylase dans des conditions appropriées pour déacyler sélectivement l'un des énantiomères de l'amide sous forme racémique en son acide aminé β correspondant, l'énantiomère opposé de l'amide

étant obtenu sous une forme enrichie énantiomériquement, selon la schéma réactionnel suivant :



Les procédés discutés ci-avant présentent toutefois l'inconvénient majeur de passer, préalablement ou simultanément à l'étape enzymatique en tant que telle, par un amide intermédiaire dont la formule pourrait être résumée de la façon suivante :



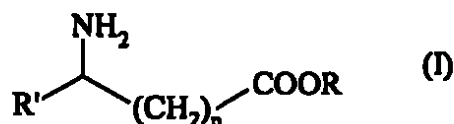
Un tel amide est insoluble en milieu aqueux du fait de la présence du noyau aromatique, ce qui présente des inconvénients. Par exemple, il est connu que certaines enzymes sont solubles en milieu aqueux et sont souvent sensibles à la présence de solvants organiques. Or, pour que le rendement de la réaction enzymatique puisse être optimisé, il est important d'avoir une bonne solubilité du substrat par rapport à l'enzyme de façon à ce qu'ils puissent être en contact intime.

C'est principalement cet inconvénient que la présente invention se propose de résoudre. En effet, la présente invention concerne selon un premier aspect un nouveau procédé de séparation des énantiomères d'un acide aminé qui consiste à traiter un mélange racémique dudit acide aminé avec de l'anhydride glutarique puis avec

l'enzyme glutaryl 7-ACA acylase de sorte que l'on récupère l'un des énantiomères dudit acide aminé, l'autre énantiomère restant sous forme de dérivé de l'amide glutaryle correspondant.

Ce procédé est particulièrement avantageux car l'emploi d'anhydride glutarique permet de passer intermédiairement par un dérivé de l'amide glutaryle correspondant à l'acide aminé de départ, la fonction glutaryle conférant à la molécule sa solubilité en milieu aqueux. Il en résulte que le procédé selon la présente invention peut être mis en œuvre dans des conditions réactionnelles douces et en milieu aqueux, c'est-à-dire en particulier sans l'usage d'un co-solvant organique.

Le procédé selon la présente invention possède également l'avantage de s'appliquer globalement à toutes les formes d'acides aminés (α , β , γ ...). Au sens de la présente invention, on regroupe sous le terme générique « acide aminé » aussi bien les acides aminés en tant que tel (à savoir les composés ayant une fonction amino et une fonction acide $-\text{COOH}$) que les dérivés esters correspondant (à savoir les composés pour lesquels la fonction acide est remplacée par une fonction ester COOR). De façon préférée, le procédé selon l'invention s'applique plus précisément aux acides aminés de formule générale (I) :



dans laquelle

- n est un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,
- R représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle, alcène, alcyne, cycloalkyle, aryle, un hydrocarbure polycyclique condensé, ou un hétérocycle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,
- et R' représente un radical alkyle, alcène, alcyne, cycloalkyle, aryle, un hydrocarbure polycyclique condensé, un hétérocycle, ou bien un radical oxy, thio, sulfoxyde ou sulfonyle substitué par un groupe alkyle, aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle, tous ces radicaux étant en outre éventuellement substitués.

Ainsi, dans le cas où les acides aminés sont de formule générale (I), le procédé selon la présente invention peut être représenté par le schéma réactionnel de la figure 1. Ce schéma représente une première étape de traitement par l'anhydride glutarique et une seconde étape de traitement par l'enzyme glutaryl 7-ACA acylase. La configuration de chacun des produits obtenus, à savoir l'acide aminé d'une part et le dérivé de l'amide glutaryle d'autre part, dépend de la nature du radical R'.

Au sens de la présente invention, les radicaux alkyles, alcènes et alcynes contiennent en général entre 1 et 30 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, sans que cela ne soit pour autant limitatif. Cela s'applique également aux cas où ces radicaux sont des substituants d'autres radicaux. De préférence, ces radicaux contiennent entre 1 et 20 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, et encore plus préférentiellement, entre 1 et 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée. Les radicaux alkyles peuvent par exemple être choisis parmi : méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, n-pentyle, n-hexyle, n-heptyle, n-octyle, n-nonyle, n-décyle, n-undécyle, n-dodécyle, n-tridécyle, n-pentadécyle, n-hexadécyle, n-heptadécyle, n-octadécyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle, isohexyle, 3-méthylpentyle, néopentyle, néohexyle, 2,3,5-triméthylhexyle, sec-butyle, tert-butyle, tert-pentyle. Des radicaux alkyls préférés sont par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle et isohexyle. Les radicaux alcènes peuvent par exemple être choisis parmi le vinyle, le 1-propényle, l'allyle, le butényle, le 2-méthyl-1-propényle, le 2-méthyl-2-propényle ou le 3-méthyl-2-butényle. Les radicaux alcynes peuvent par exemple être choisis parmi l'éthynyle, le 1-propynyle ou le propargyle.

Au sens de la présente invention, les radicaux cycloalkyles contiennent en général entre 3 et 12 atomes de carbone. De préférence, il sont choisis parmi le cyclopropyle, le cyclobutyle, le cyclopentyle, le cyclohexyle, le cycloheptyle, le cyclooctyle, le cyclononyle, le cyclodécyle, le cycloundécyle et le cyclododécyle. Selon un autre aspect de la présente invention, les cycloalkyles peuvent être polycycliques. De préférence, ces radicaux sont choisis parmi les bicycloalkyles ou les tricycloalkyles.

Selon la présente invention, on entend par radical « aryle » les radicaux hydrocarbonés aromatiques univalents. Parmi les aryles, le phényle éventuellement substitué est préféré.

Au sens de la présente invention, on entend par hydrocarbure polycyclique condensé, les radicaux choisis de préférence parmi le pentalène, l'indène, le naphthalène, l'azulène, l'heptalène, le biphénylène, l'*as*-indacène, le *s*-indacène, l'acénaphthylène, le fluorène, le phénalène, le phénanthrène, l'anthracène, le fluoranthène, l'acéphénanthrylène, l'acéanthrylène, le triphénylène, le pyrène, le chrysène, le naphtacène, le pléiadène, le picène, le pérylène, le pentaphène, le pentacène, le tétraphénylène, l'hexaphène, l'hexacène, le rubicène, le coronène, le trinaphthylène, l'heptaphène, l'heptacène, le pyranthrène ou l'ovalène.

Au sens de la présente invention, le terme « hétérocycle » désigne les composés monocycliques ou polycycliques fusionnés et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, chaque cycle étant formé de 3 à 10 chaînons. De préférence, les hétérocycles selon la présente invention contiennent entre 1 et 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote dans un cycle formé de 3 à 10 chaînons. Les hétérocycles de la présente invention sont choisis de préférence parmi le thiophène, le benzo[b]thiophène, le naphtho[2,3-*b*]thiophène, le thianthrène, le furanne, le 2 *H*-pyranne, l'isobenzofuranne, le 2 *H*-chromène, le xanthène, la phénoxathiine, le 2 *H*-pyrrole, le pyrrole, l'imidazole, le pyrazole, la pyridine, la pyrazine, la pyrimidine, la pyridazine, l'indolizine, l'iso-indole, le 3 *H*-indole, l'indole, le 1 *H*-indazole, la purine, la 4 *H*-quinolizine, l'isoquinoléine, la quinoléine, la phtalazine, la naphtyridine-1,8, la quinoxaline, la quinazoline, la cinnoline, la ptéridine, la 4a *H*-carbazole, le carbazole, la β -carboline, la phénanthridine, l'acridine, la périmidine, la phénanthroline-1,7, la phénazine, la phénarsazine, l'isothiazole, la phénothiazine, l'isoxazole, le furazanne, la phénoxazine, l'isochromane, la pyrrolidine, la Δ^2 -pyrroline, l'imidazolidine, la Δ^2 -imidazoline, la pyrazolidine, la Δ^3 -pyrazoline, la pipéridine, la pipérazine, l'indoline, l'iso-indoline, la quinuclidine et la morpholine.

Au sens de la présente invention, lorsque les différents radicaux tels que définis ci-avant sont substituées, ledit ou lesdits substituants sont choisis en général parmi les atomes d'halogène, les groupes aryle, hétérocycle, hydroxy, alkoxy, aryloxy, thiol, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxyde, arylsulfoxyde, alkylsulfonyle, arylsulfonyle, cyano, nitro, sulfonamide, alkylsulfonamide et arylsulfonamide, selon la nature du radical. De préférence, les différents radicaux tels que définis ci-avant sont substituées 1, 2 ou 3 fois. Selon un aspect préféré, les atomes d'halogène sont choisis parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode. Dans le cas où les radicaux alkyles sont substitués par des atomes d'halogène, il s'agit préférentiellement d'atomes de fluor. De préférence, le nombre de substituants fluor est de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7. Par exemple, il peut s'agir d'un groupe trifluorométhyle.

De préférence, les acides aminés selon la présente invention sont choisis parmi les composés de formule générale (I) dans laquelle n est un entier choisi parmi 0, 1, 2 ou 3, R représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle ou aryle et R' est tel que défini ci-avant.

Encore plus préférentiellement, les acides aminés selon la présente invention sont choisis parmi les composés de formule générale (I) dans laquelle n est un entier égal à 0, 1 ou 2, R représente un atome d'hydrogène ou bien une fonction alkyle et R' est choisi parmi les aryles ou les hétérocycles éventuellement substitués. Dans ce dernier cas, les radicaux aryles et/ou hétérocycles sont de préférence substitués 1, 2 ou 3 fois.

L'enzyme glutaryl 7-ACA acylase a déjà été utilisée comme catalyseur dans de nombreux procédés industriels, notamment pour l'hydrolyse de β -lactames tels que l'acide N-glutaryl 7-aminoacétoxycéphalosporinique. Elle peut être dérivée de nombreux microorganismes, par exemple du genre *Acinetobacter*, *Arthrobacter*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* ou encore *Xanthomonas*, selon les techniques bien connues de l'homme de l'art, spécialiste des enzymes. L'enzyme Glutaryl 7-ACA acylase peut également être obtenue commercialement par exemple auprès de Roche Diagnostic GmbH (Roche Molecular Biochemicals, Standhofer

Strasse 116, D-68305 Mannheim) ou encore auprès de Recordati S.p.A. (Stabilimento di opera, Via Lambro 38, I-20090 Opera (MI)).

L'enzyme glutaryl 7-ACA acylase peut être utilisée sous différentes formes sans que cela ne modifie sa stéréospécificité et sa stéréosélectivité. Par exemple, la glutaryl 7-ACA acylase peut être utilisée sous forme soluble ou bien immobilisée. Dans ce second cas, l'enzyme est généralement immobilisée selon des techniques bien connues de l'homme de l'art. Par exemple, l'enzyme peut être contenue dans des gels polymériques ou bien attachée à des supports solides par liaison covalente, réticulation, adsorption ou encapsulation. Des supports adaptés et qui sont couramment utilisés sont par exemple le verre poreux, les céramiques poreuses, les polymères synthétiques (par exemple le polystyrène, les polyvinylalcools, le polyéthylène, les polyamides ou les polyacrylamides), ou les polymers d'origine naturelle (par exemple la cellulose).

Par l'emploi de l'enzyme glutaryl 7-ACA acylase, il est possible d'obtenir un excès énantiomérique (« ee ») élevé pour chaque énantiomère, en particulier supérieur ou égal à 90 %, voire même supérieur ou égal à 95 %, et de préférence supérieur ou égal à 99 %. Au sens de la présente invention, on entend par « excès énantiomérique » l'excès en % de l'un des énantiomères par rapport au mélange racémique. Plus précisément, l'excès énantiomérique se calcule de la façon suivante :

$$ee (\%) = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} * 100 = \% (R) - \% (S)$$

[R] et [S] représentant la concentration en énantiomère (R) et (S) respectivement.

Généralement, la quantité d'enzymes mise en œuvre par rapport à la quantité totale d'acide aminé de départ (substrat) est comprise 1 et 100 unités (U) par mmole de substrat, et de préférence entre 10 et 40 unités par mmole de substrat. 1 unité d'enzyme correspond à la quantité d'enzyme nécessaire pour hydrolyser 1 μ mole d'acide N-glutaryl 7-aminoacétocéphalosporinique par minute dans des condition standards de pH et température connues de l'homme de l'art.

Selon l'invention, on effectue la réaction en milieu aqueux éventuellement tamponné. Dans ce cas, le tampon aqueux d'une concentration comprise entre 10 mM et 200 mM peut être choisi parmi les tampons acétate utilisables à pH compris entre 5 et 6,5 ou les tampons phosphate utilisables à pH compris entre 6,5 et 8, ou encore les
5 tampons pyrophosphate utilisables à pH compris entre 8 et 9.

Le procédé selon l'invention est ainsi mis en œuvre dans un milieu où le pH est contrôlé et ajusté entre 6 et 9. De préférence, le pH du milieu réactionnel est contrôlé et ajusté précisément entre 7,5 et 8,5 et encore plus préférentiellement entre 8 et 8,5. Le pH peut être contrôlé à l'aide d'un pH-stat par ajout d'un acide tel que par
10 exemple de l'acide chlorhydrique, de l'acide sulfurique ou de l'acide phosphorique, et d'une base telle que par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou l'ammoniaque.

Le traitement des acides aminés selon l'invention par l'anhydride glutarique est mis en oeuvre à une température comprise entre 20°C et 40°C, et de préférence
15 entre 25°C et 35°C. En outre, la seconde étape mettant en œuvre l'enzyme glutaryl 7-ACA acylase est effectuée à une température comprise entre 10°C et 50°C, et de préférence entre 25°C et 35°C.

Enfin, le temps de réaction varie globalement entre 1 heure et 100 heures et dépend notamment de l'acide aminé concerné et de la concentration en enzymes.
20 Généralement, on laisse la réaction se dérouler autant de temps que nécessaire pour obtenir l'énantiomère désiré avec un excès énantiomérique satisfaisant. On contrôle la quantité d'acide aminé chiral obtenue et la valeur de l'excès énantiomérique en utilisant les techniques classiques connues de l'homme du métier. Avantageusement, le contrôle est effectué par CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance).

25 Selon la présente invention, les énantiomères (R) et (S) obtenu par le procédé décrit ci-avant peuvent être aisément séparées du fait qu'ils se présentent l'un sous forme d'amine soluble en milieu aqueux et l'autre sous forme d'amide solide. Ainsi, un autre objet de la présente invention concerne le procédé tel qu'exposé ci-avant qui comprend comme étape subséquente la séparation des énantiomères (R) et (S).

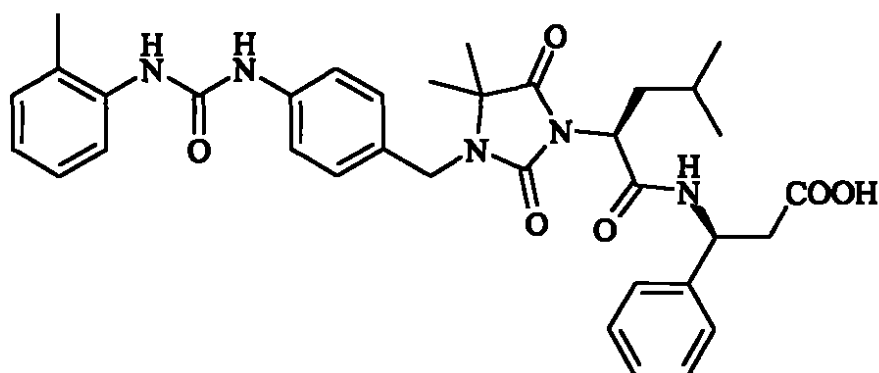
La séparation desdits énantiomères (R) et (S) peut être aisément effectuée grâce aux techniques classiques connues de l'homme du métier. On opère par exemple par filtration, extraction, chromatographie ou cristallisation.

5 Dans le cas où l'on souhaite isoler l'autre énantiomère sous forme d'acide aminé et non pas sous forme de dérivé de l'amide glutaryle, ledit énantiomère du dérivé de l'amide glutaryle qui a été isolé selon le procédé décrit ci-avant est ensuite hydrolysé de sorte que l'on récupère l'acide aminé correspondant sous forme d'énantiomère. Il est à noter que ce procédé est avantageux car l'hydrolyse permet de
10 conserver la stéréochimie du composé mis en œuvre et ne conduit pas à une racémisation du dérivé de l'amide glutaryle chirale. Dans le cas où les acides aminés sont de formule générale (I), cette étape supplémentaire peut être représentée par le schéma réactionnel selon la figure 2.

L'hydrolyse est effectuée conformément aux techniques classiques connues de l'homme du métier. Il peut notamment s'agir d'une hydrolyse acide ou basique. Dans
15 ce dernier cas, on opère par exemple en présence d'une base telle que la soude, à température comprise entre 50°C et 90°C et sous pression atmosphérique. Cependant, toutes autres conditions opératoires également convenables et connues de l'homme de l'art peuvent être utilisées.

La présente invention est utile en ce sens qu'elle permet de résoudre des
20 acides aminés sous forme racémique, ce qui permet de disposer de l'un ou l'autre énantiomère dudit acide aminé, lesdits énantiomères constituant notamment des intermédiaires de synthèse.

A titre illustratif, la présente invention permet par exemple de disposer de
25 l'acide (S) 3-amino 3-phényl propanoïque qui constitue un intermédiaire dans la synthèse du composé de formule générale :



qui est un antagoniste du récepteur VLA4 impliqué notamment dans les maladies de l'asthme.

Outre les dispositions qui précèdent, la présente invention comprend également des caractéristiques et avantages qui ressortiront des exemples qui suivent, et qui doivent être considérés comme illustrant l'invention sans en limiter la portée

FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique de la 1^{ère} étape de traitement d'un acide aminé de formule générale (I) selon la présente invention par l'anhydride glutarique et de la 2^{nde} étape de traitement par l'enzyme glutaryl 7-ACA acylase. La configuration de chacun des produits obtenus, à savoir l'acide aminé d'une part et le dérivé de l'amide glutaryle d'autre part, dépend de la nature du radical R'.

Figure 2 : Représentation schématique de l'étape de transformation du dérivé de l'amide glutaryle chiral en son acide aminé chiral correspondant par hydrolyse.

EXEMPLES

Exemple 1 : Résolution de l'acide 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque sous forme de mélange racémique

a) Acylation de l'acide 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque racémique

40,6 g d'acide 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque racémique sont dissout dans 200 ml d'eau distillée et 55 ml de triéthylamine. 29,4 g d'anhydride

glutarique sont ajoutés par petites portions et le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure. Puis, le mélange réactionnel est acidifié avec 8,2 ml d'acide sulfurique à 95 % (poids/volume). Le précipité ainsi obtenu est filtré, lavé 3 fois avec 15 ml d'eau distillée et séché jusqu'à poids constant à 55°C sous vide. On obtient ainsi 52,84 g d'acide 3-(glutarylamine)-3-(4'-nitrophényle) propanoïque racémique.

La nature du produit obtenu a été déterminée par HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance).

b) Déacylation enzymatique par la glutaryl 7-ACA acylase cristallisée, en suspension (réacteur 100 ml)

20 g de l'acide obtenu à l'étape précédente sont dissout dans 75 ml d'eau distillée. Le pH de la suspension est ajusté à 8,2 en ajoutant 11,2 ml de soude à 30 % (poids/volume). On ajoute à cette solution 826 mg (626 unités) d'une suspension de glutaryl 7-ACA acylase cristallisée. Le mélange réactionnel est agité pendant 51 heures à 35°C et à pH contrôlé et ajusté entre 7,9 et 8,1. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C et le pH est ajusté à 7,0 par ajout d'acide chlorhydrique 5N. On ajoute alors 20 ml d'éthanol. Le précipité d'acide (R) 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque ainsi obtenu est filtré, lavé 3 fois avec 30 ml d'éthanol et séché jusqu'à poids constant à 45°C sous vide. On obtient ainsi 5,65 g d'acide (R) 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque avec un excès énantiomérique supérieur à 99 %.

La liqueur mère est acidifiée avec 17,5 ml d'acide chlorhydrique 5N. Le précipité qui se forme est filtré et lavé 2 fois avec 10 ml d'eau distillée. Le gâteau obtenu est séché jusqu'à poids constant à 45°C sous vide. On obtient ainsi 8,25 g d'acide (S) 3-(glutarylamine)-3-(4'-nitrophényle) propanoïque et d'acide (R) 3-(glutarylamine)-3-(4'-nitrophényle) propanoïque dans un rapport 91:9.

La nature des produits obtenus a été déterminée par HPLC.

c) Déacylation enzymatique par la glutaryl 7-ACA acylase immobilisée obtenue de Roche Diagnostic GmbH (réacteur 100 ml)

20,5 g de l'acide obtenu à l'étape a) sont dissout dans 75 ml d'eau distillée. Le pH de la suspension est ajusté à 8,2 en ajoutant 11,9 ml d'hydroxyde de sodium à 30 % (poids/volume). On ajoute à cette solution 6,2 g (632,4 unités) de glutaryl 7-ACA acylase immobilisée humide (Roche Diagnostic GmbH). Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à 35°C et à pH contrôlé et ajusté entre 7,9 et 8,1. A la fin de la réaction, le pH du mélange réactionnel est ajusté à 9,5 par ajout d'hydroxyde de sodium à 30 % (poids/volume) et le volume du mélange réactionnel est ajusté à 200 ml de façon à dissoudre l'acide (R) 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque produit. L'enzyme immobilisée est enlevée par filtration et le pH de la liqueur mère est ajusté à 7,0 par ajout d'acide chlorhydrique 5N. On ajoute alors 50 ml d'éthanol au mélange réactionnel. L'acide (R) 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque précipité est filtré, lavé avec 10 ml d'éthanol et séché jusqu'à poids constant à 45°C sous vide. On obtient ainsi 5,375 g d'acide (R) 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque avec un excès énantiomérique égal à 98 %.

La liqueur mère est acidifiée avec 20 ml d'acide chlorhydrique 5N. Le précipité qui se forme est filtré et lavé 2 fois avec 15 ml d'eau distillée. Le gâteau est séché jusqu'à poids constant à 45°C sous vide. On obtient ainsi 6 g d'acide (S) 3-(glutarylamine)-3-(4'-nitrophényle) propanoïque dans un rapport 94:6.

La nature des produits obtenus a été déterminée par HPLC.

d) Déacylation enzymatique par la glutaryl 7-ACA acylase cristallisée en suspension (réacteur 500 ml)

100 g d'acide 3-(glutarylamine)-3-(4'-nitrophényle) propanoïque racémique obtenus comme dans l'étape a) sont dissout dans 400 ml d'eau distillée. Le pH de la suspension est ajusté à 8,2 en ajoutant 60 ml de soude à 30 % (poids/volume). On ajoute à cette solution 6,4 g (4653 unités) d'une suspension de glutaryl 7-ACA acylase cristallisée. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 heures à 35°C et à pH contrôlé et ajusté entre 7,9 et 8,1. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C et le pH est ajusté à 13 par ajout de 25 ml de soude à 30 % (poids/volume) de façon à dissoudre l'acide (R) 3-amino-3-(4'-nitrophényle)

propanoïque formé. Les particules insolubles sont filtrées et le pH de la liqueur mère est ajusté à 7,0 par ajout de 27 ml d'acide chlorhydrique à 36 %. On ajoute alors 100 ml d'éthanol au mélange réactionnel. Le précipité d'acide (R) 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque obtenu est filtré, lavé 2 fois avec 100 ml d'éthanol et séché
 5 jusqu'à poids constant à 45°C sous vide. On obtient ainsi 28,87 g d'acide (R) 3-amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque avec un excès énantiomérique égal à 97 %.

La nature du produit obtenu a été déterminée par HPLC.

Exemple 2 : Résolution de l'acide 3-amino-3-phényle propanoïque sous forme de mélange racémique

10 **a) Acylation de l'acide 3-amino-3-phényle propanoïque racémique**

488 g d'acide 3-amino-3-phényle propanoïque racémique sont dissout dans 2 litres d'eau distillée contenant 236 g de soude sous forme de pastilles. On ajoute par petites portions en 1 heure 437,5 g d'anhydride glutarique au mélange réactionnel, sous agitation et à 20°C. Après 1 heure, le mélange réactionnel est acidifié avec
 15 236 ml d'acide sulfurique à 95 % (poids/volume) et refroidi à 10°C. Le précipité ainsi formé est filtré puis lavé 3 fois avec 600 ml d'eau distillée. Le gâteau humide de 1610 g ainsi obtenu contient 602 g d'acide 3-glutarylamide-3-phényle propanoïque racémique. La nature des produits obtenus a été déterminée par HPLC.

20 **b) Déacylation enzymatique par la glutaryl 7-ACA acylase cristallisée en suspension (réacteur 5 litres)**

1575 g du gâteau humide obtenu précédemment contenant 589 g d'acide 3-glutarylamide-3-phényle propanoïque racémique sont dissout dans 1610 ml d'eau distillée. Le pH de la suspension est ajusté à 8,0 en ajoutant 440 ml de soude à 30 % (poids/volume). On ajoute à cette solution 52,6 g (32000 unités) d'une suspension de
 25 glutaryl 7-ACA acylase cristallisée. Le mélange réactionnel est agité pendant 41 heures à 35°C et à pH contrôlé et ajusté entre 7,9 et 8,1. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C et le pH est ajusté à 13 par ajout de 25 ml d'hydroxyde de sodium à 30 % (poids/volume) de façon à dissoudre l'acide (R) 3-

amino-3-(4'-nitrophényle) propanoïque produit. Les particules insolubles sont filtrées et le pH de la liqueur mère est ajusté à 7,0 par ajout de 27 ml d'acide chlorhydrique à 36 %.

Le précipité d'acide (R) 3-amino-3-phényle propanoïque ainsi obtenu est
5 filtré, lavé avec 150 ml d'eau distillée et séché jusqu'à poids constant à 45°C sous vide. On obtient ainsi 96,9 g d'acide (R) 3-amino-3-phényle propanoïque avec un excès énantiomérique égal à 98 %.

La liqueur mère est acidifiée avec 180 ml d'acide sulfurique à 95 %
(poids/volume). Le précipité ainsi formé est filtré et lavé 2 fois avec 400 ml d'eau
10 distillée refroidie. Le gâteau est séché jusqu'à poids constant à 45°C sous vide. On obtient ainsi 314,6 g d'acide (S) 3-(glutarylamine)-3-phényle propanoïque et d'acide (R) 3-(glutarylamine)-3-phényle propanoïque dans un rapport 90:10.

La nature des produits obtenus a été déterminée par HPLC.

c) Déacylation de l'acide (S) 3-glutarylamine-3-phényl propanoïque par hydrolyse
15 basique

557,2 g d'un mélange d'acide (S) 3-glutarylamine-3-phényl propanoïque et
d'acide (R) 3-glutarylamine-3-phényl propanoïque dans un rapport 90:10 obtenus à
l'étape b) précédente sont dissout dans 3,91 litres d'eau distillée et 1,65 litres de
soude à 30 % (poids/volume). Le mélange réactionnel est agité pendant 4 jours à
20 70°C.

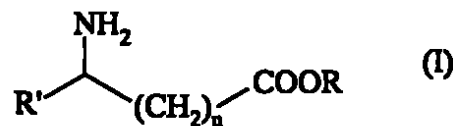
Puis, le mélange réactionnel est refroidi à 15°C. Le produit obtenu est
précipité en ajustant le pH à 6,9 par ajout de 3,21 litres d'acide chlorhydrique à 37 %
(poids/volume), filtré et séché jusqu'à poids constant à 45°C sous vide. On obtient
ainsi 202,4 g d'acide (S) 3-amino-3-phényl propanoïque et d'acide (R) 3-amino-3-
25 phényl propanoïque avec un excès énantiomérique supérieur à 98 %.

La nature des produits obtenus a été déterminée par HPLC.

REVENDICATIONS

1. Procédé de séparation des énantiomères d'un acide aminé qui consiste à traiter un mélange racémique dudit acide aminé avec de l'anhydride glutarique puis avec l'enzyme glutaryl 7-ACA acylase de sorte que l'on récupère l'un des énantiomères dudit acide aminé, l'autre énantiomère restant sous forme de dérivé de l'amide glutaryle correspondant.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que ledit acide aminé a pour formule générale :

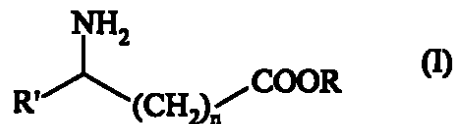


10 dans laquelle

- n est un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,
- R représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle, alcène, alcyne, cycloalkyle, aryle, un hydrocarbure polycyclique condensé, ou un hétérocycle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

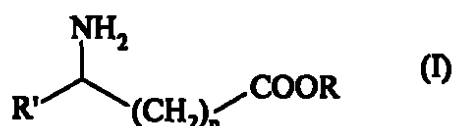
15 - et R' représente un radical alkyle, alcène, alcyne, cycloalkyle, aryle, un hydrocarbure polycyclique condensé, un hétérocycle, ou bien un radical oxy, thio, sulfoxyde ou sulfonyle substitué par un groupe alkyle, aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle, tous ces radicaux étant en outre éventuellement substitués.

3. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que ledit acide aminé est choisi parmi les composés de formule générale (I) :



dans laquelle n est un entier choisi parmi 0, 1, 2 ou 3, R représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle ou aryle et R' est tel que défini dans la revendication 2.

4. Procédé selon la revendication 2 ou 3 caractérisé en ce que ledit acide aminé est
5 choisi parmi les composés de formule générale (I) :



dans laquelle n est un entier égal à 0, 1 ou 2, R représente un atome d'hydrogène ou bien une fonction alkyle et R' est choisi parmi les aryles ou les hétérocycles éventuellement substitués

- 10 5. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'enzyme glutaryl 7-ACA acylase est utilisée sous forme soluble ou immobilisée.

6. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la quantité d'enzymes mise en œuvre par rapport à la quantité totale d'acide aminé de départ (substrat) est comprise 1 et 100 unités par mmole de substrat.

- 15 7. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la réaction est effectuée en milieu aqueux tamponné.

8. Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que ledit tampon aqueux a une concentration comprise entre 10 mM et 200 mM et est choisi parmi les tampons acétate utilisables à pH compris entre 5 et 6,5 ou les tampons phosphate utilisables à
20 pH compris entre 6,5 et 8, ou les tampons pyrophosphate utilisables à pH compris entre 8 et 9.

9. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le pH est contrôlé et ajusté entre 6 et 9.

10. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le traitement de l'acide aminé par l'anhydride glutarique est mis en oeuvre à une température comprise entre 20°C et 40°C.

5 11. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le traitement par l'enzyme glutaryl 7-ACA acylase est effectuée à une température comprise entre 10°C et 50°C.

12. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le temps de réaction varie entre 1 heure et 100 heures.

10 13. Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on sépare en outre les énantiomères (R) et (S).

14. Procédé selon la revendication 13 caractérisé en ce que ladite séparation des énantiomères (R) et (S) est effectuée par filtration, extraction, chromatographie ou cristallisation.

15 15. Procédé selon l'une des revendications 13 ou 14 caractérisé en ce que l'énantiomère dérivé de l'amide glutaryle qui a été séparé est en outre hydrolysé de sorte que l'on récupère l'acide aminé correspondant sous forme d'énantiomère.

16. Procédé de séparation des énantiomères d'un acide aminé qui consiste :

- 20 a) à traiter un mélange racémique dudit acide aminé avec de l'anhydride glutarique puis avec l'enzyme Glutaryl 7-ACA acylase de sorte que l'on récupère l'un des énantiomères dudit acide aminé, l'autre énantiomère restant sous forme de dérivé de l'amide glutaryle correspondant,
b) puis à séparer les deux énantiomères ainsi obtenus.

17. Procédé de séparation des énantiomères d'un acide aminé qui consiste :

- 25 a) à traiter un mélange racémique dudit acide aminé avec de l'anhydride glutarique puis avec l'enzyme Glutaryl 7-ACA acylase de sorte que l'on récupère l'un des énantiomères dudit acide aminé, l'autre énantiomère restant sous forme de dérivé de l'amide glutaryle correspondant,

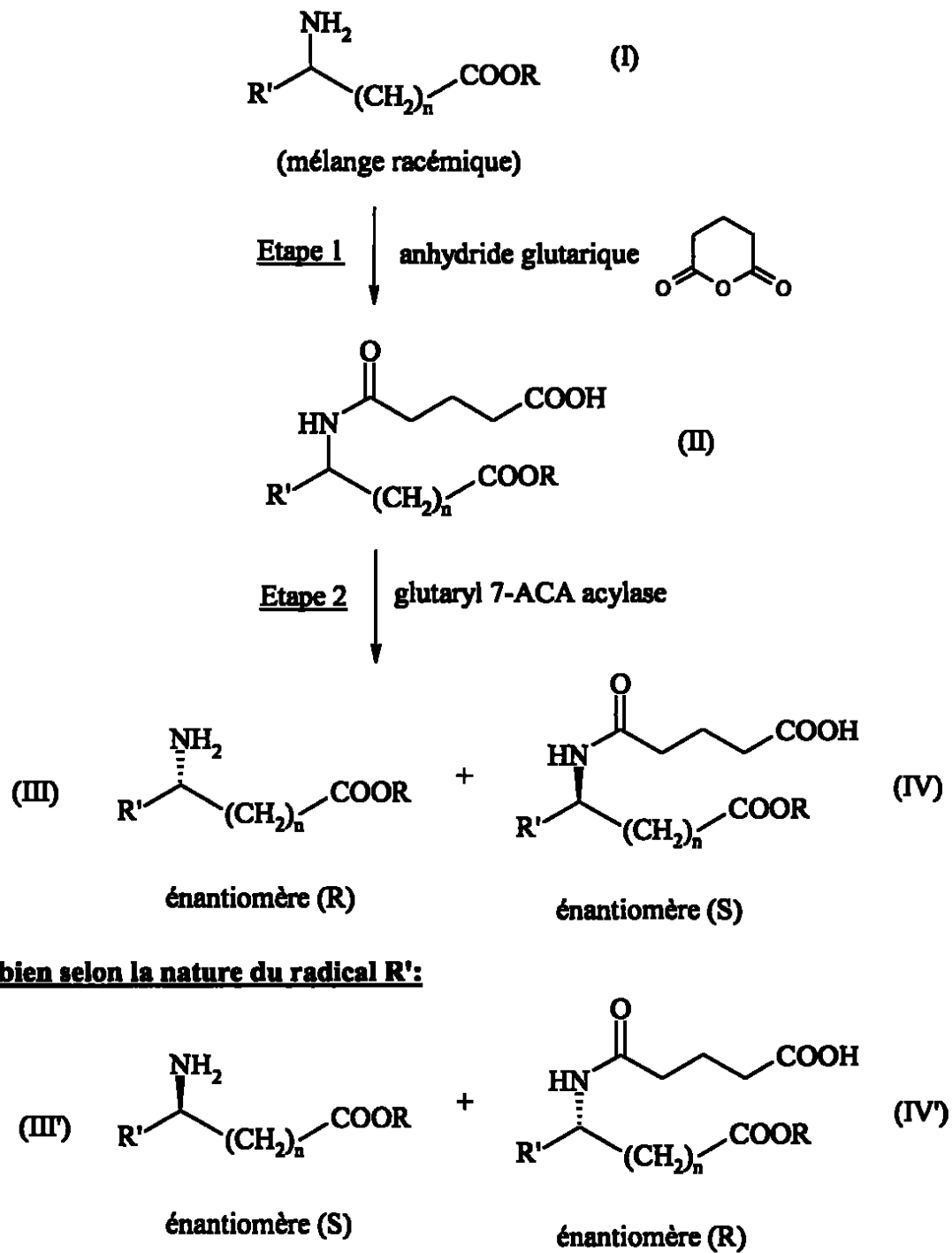
- b) puis à séparer les deux énantiomères ainsi obtenus,
- c) et à hydrolyser l'énantiomère dérivé de l'amide glutaryle de sorte que l'on récupère l'acide aminé correspondant sous forme d'énantiomère.



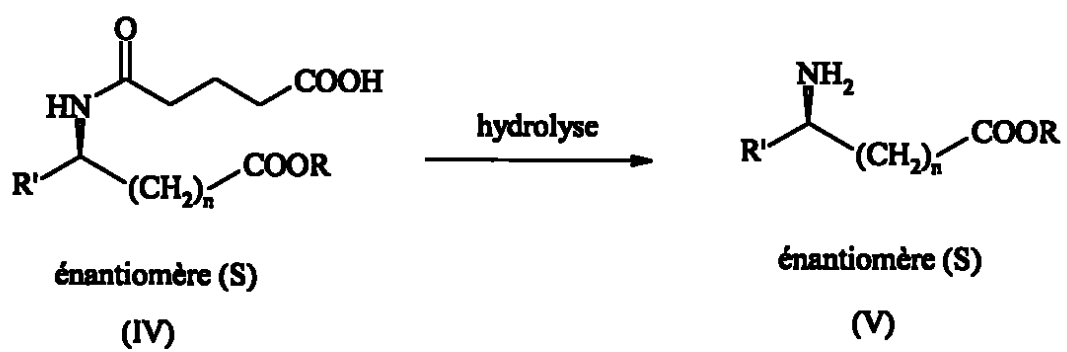
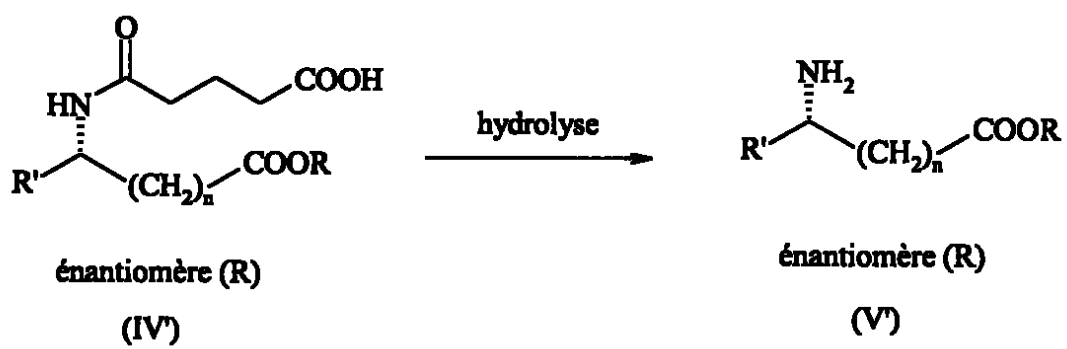
BREVET D'INVENTION**PROCÉDÉ ENZYMATIQUE POUR LA RÉOLUTION ÉNANTIOMÉRIQUE
D'ACIDES AMINÉS****AVENTIS PHARMA S.A.****ABRÉGÉ**

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé enzymatique permettant la résolution énantiomérique d'acides aminés. Plus précisément, ce procédé de séparation des énantiomères d'un acide aminé consiste à traiter un mélange racémique dudit acide aminé avec de l'anhydride glutarique puis avec l'enzyme Glutaryl 7-ACA acylase de sorte que l'on récupère l'un des énantiomères dudit acide aminé, l'autre énantiomère restant sous forme du dérivé de l'amide glutaryle correspondant.

1/2

FIG. 1

2/2

FIG. 2**ou bien :**

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST01026	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 02/ 02976	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30/08/2002	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 04/09/2001
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau International.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C12P13/04 C12P41/00 C12N9/80		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C12P C12N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, PAJ, WPI Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 50575 A (NG JOHN S ;SEARLE & CO (US); WANG PING T (US); LANDIS BRIAN H (US)) 12 novembre 1998 (1998-11-12) cité dans la demande le document en entier ---	1-17
A	SHIBUYA Y ET AL: "ISOLATION AND PROPERTIES OF 7-BETA-(4 CARBOXYBUTANAMIDO) CEPHALOSPORANIC-ACID ACYLASE-PRODUCING BACTERIA" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 45, no. 7, 1981, pages 1561-1567, XP002198650 ISSN: 0002-1369 le document en entier --- -/--	1-17
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 24 juillet 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 31/07/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Lejeune, R

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SOLOSHONOK V A ET AL: "Biocatalytic Approach to Enantiomerically Pure beta-Amino Acids" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 6, no. 7, 1 juillet 1995 (1995-07-01), pages 1601-1610, XP004048135 ISSN: 0957-4166 cité dans la demande le document en entier -----	1-17
T	RAIMONDI S ET AL: "Kinetic resolutions of racemic amines and alcohols catalyzed by an industrial glutaryl-7-aminocephalosporanic acid acylase with unexpected broad substrate specificity" TETRAHEDRON ASYMMETRY, vol. 14, no. 9, 2 mai 2003 (2003-05-02), pages 1091-1094, XP004420949 ISSN: 0957-4166 le document en entier -----	1-17



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/02976

44

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9850575	A	12-11-1998	AU	7359198 A	27-11-1998
			EP	0979303 A1	16-02-2000
			JP	2001523969 T	27-11-2001
			US	6214609 B1	10-04-2001
			WO	9850575 A1	12-11-1998
			ZA	9803673 A	30-04-1999

45

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
13 Marzo 2003 (13.03.2003)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/020943 A2

-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes: A12P 13/04, 41/00, C12N 9/80
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR02/02976
(22) Fecha de Presentación Internacional: 30 Agosto 2002 (30.08.2002)
(25) Idioma de Presentación: Francés
(26) Idioma de Publicación: Francés
(30) Datos relacionados con la Prioridad:
01/1431 5 septiembre 2001 (5.09.2001) FR
60/331,613 30 noviembre 2001 (20.11.2001) FR
(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto US): AVENTIS
PHARMA S.A. (FR/FR); 20, avenida Raymond Aron, F-92160 Antony (FR)
(72) Inventores:; e
(75) Inventores/Solicitantes: (solo para US): SALAGNAD, Christophe (FR/
FR); 3, passage de l'absolu, F-94490 Ormesson sur Marne (FR); GOBERT,
Claude (FR/FR); 12, rue Gustave Charpentier, F-94240 L'Hay les Roses (FR);
DURY, Marie-Odile (FR/FR); 2, bis rue des Maraichers, F-94480 Ablon (FR).
(74) Apoderado : BOUVET, Philippe; Aventis Pharma S.A. Dirección de
Patentes, 20, avenida Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).
(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- sin reporte de búsqueda internacional, será publicado al recibo de este reporte
Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre
Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la
Gaceta del PCT.

(54) Título: PROCESO ENZIMÁTICO PARA LA RESOLUCIÓN
ENANTIOMÉRICA DE AMINOÁCIDOS

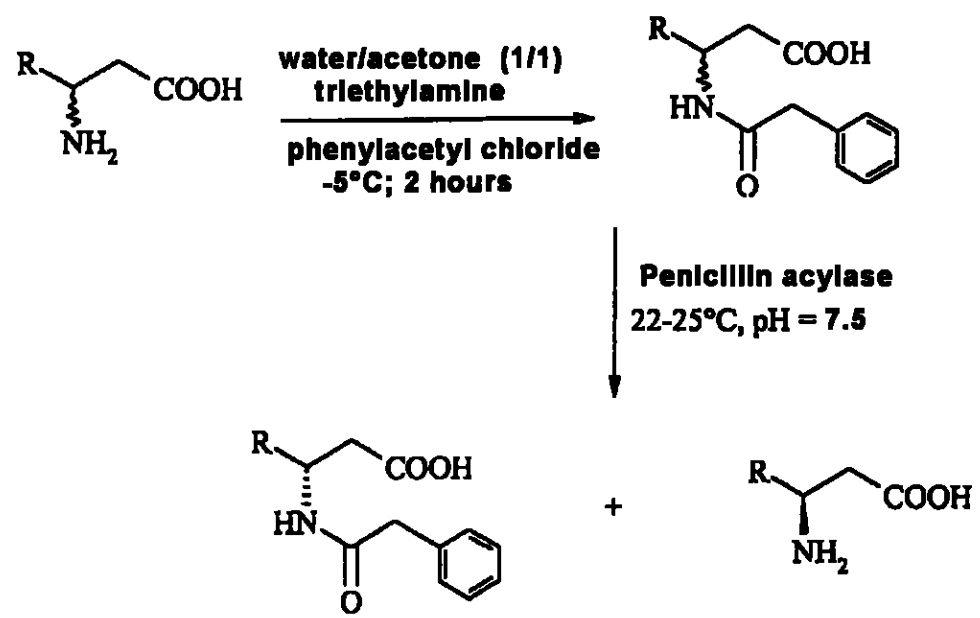
(57) Extracto: La invención se relaciona con un nuevo proceso enzimático que
permite la resolución enantiomérica de aminoácidos. Más específicamente. Dicho
método de separación de los enantiómeros de un aminoácido consiste en tratar una
mezcla racémica de dicho aminoácido con anhídrido glutárico y después con la
enzima glutaril 7-ACA acilasa tal que uno de los enantiómeros de dicho aminoácido
se recupera, mientras el otro enantiómero permanece en forma de un derivado de la
correspondiente glutaril amida.

PROCESO ENZIMÁTICO PARA LA RESOLUCIÓN
ENANTIOMÉRICA DE AMINOÁCIDOS

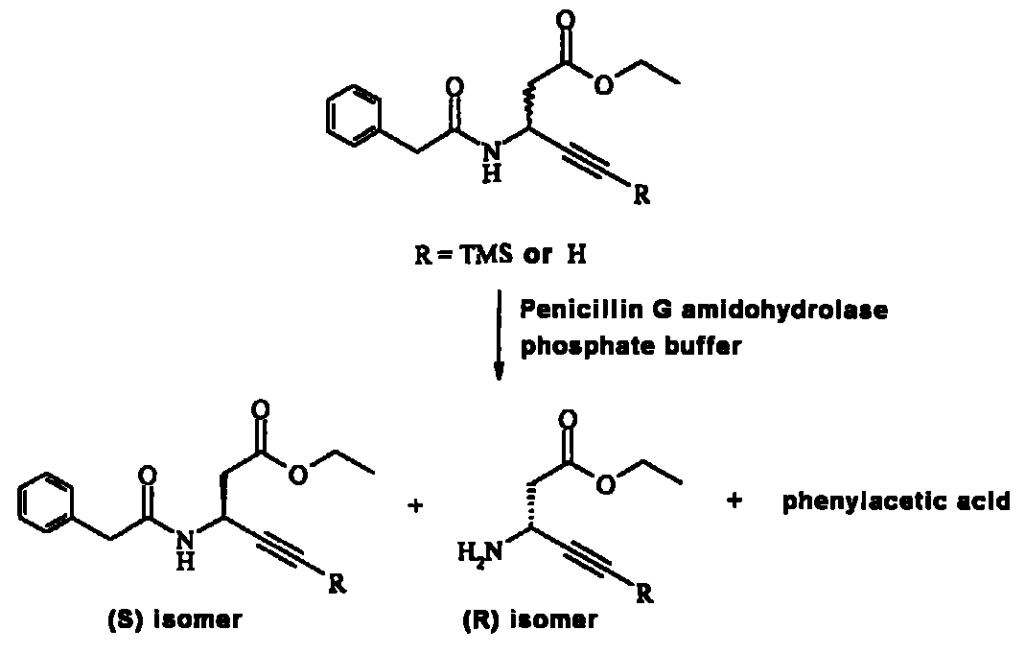
La presente invención se relaciona con un novedoso proceso
5 enzimático que permite la resolución enantiomérica de aminoácidos en la
forma de la mezcla racémica.

Los aminoácidos se usan a menudo en toda clase de industrias ya
sea, por ejemplo, como compuestos biológicamente activos o como
intermediarios de síntesis para la preparación de compuestos para
10 propósitos farmacéuticos, químicos o agrícolas en particular. De acuerdo
con lo anterior, se vuelve evidente muy rápidamente que es a menudo
necesario ser capaz de tener disponible uno o el otro enantiómero
ópticamente activo de estos aminoácidos. Numerosas rutas para separar
los enantiómeros de aminoácidos pro-chirales se desarrollaron
15 consecuentemente. En particular, se encontró que los procesos
enzimáticos que permiten su resolución enantiomérica son una
alternativa ventajosa a su aproximación de síntesis asimétrica.

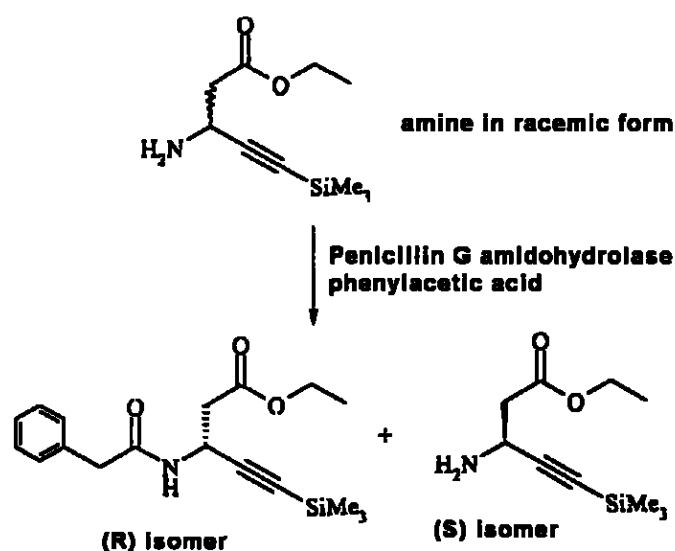
Así fue que Soloshonok y otros (*Tetrahedron: Assymetry*,
Vol. 6(7), 1995, páginas 1601-1610) empleó un proceso enzimático para
20 resolución enantiomérica de β -aminoácidos de acuerdo con el siguiente
esquema de reacción:



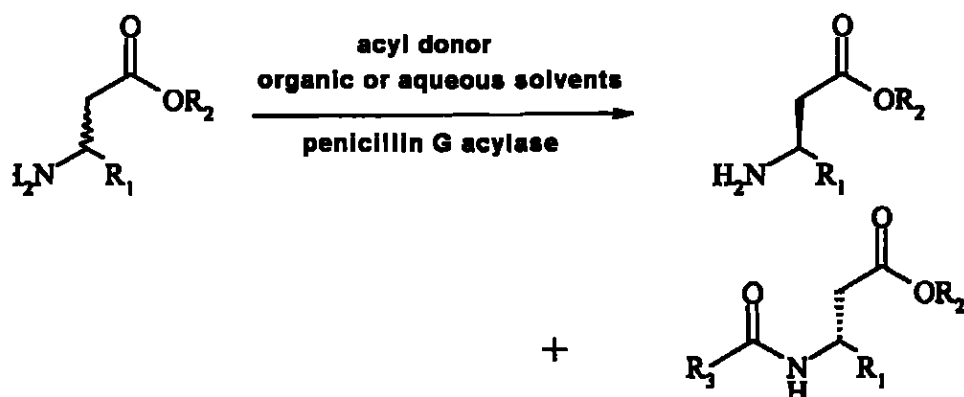
Similarmente, Topgi y otros (*Bioorg. & Med. Chem.* 1999, Vol. 7, páginas 2221-2229) elaboró un proceso para resolver los enantiómeros
 5 (R) y (S) de etil 3-amino-4-pentinoato en forma enantioméricamente pura de acuerdo con uno de los siguientes esquemas de reacción:



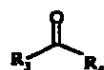
la fenil acetamida inicial que se obtuvo acilando la amina
 10 correspondiente mediante reacción con ácido fenil acético, o aún:



La solicitud de patente WO 98/50575 describe en términos más
 generales un método de preparar un β -aminoácido chiral, el cual
 5 comprende contactar una mezcla racémica del dicho aminoácido con un
 donante de acil y la enzima Penicillin G acilasa (o amidohidrolasa) bajo
 condiciones apropiadas para acilar estereo selectivamente uno de los
 enantiómeros de la mezcla racémica del β -aminoácido a su derivado
 correspondiente N-acilatado, el enantiómero opuesto del β -aminoácido
 10 que se obtiene en una forma enriquecidas enantioméricamente, de
 acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

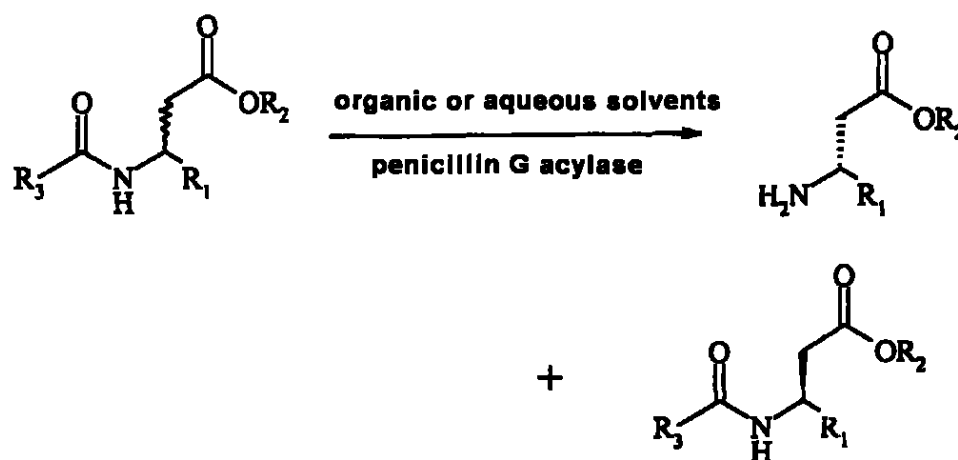


15 el "donante acil" en cuestión que es de fórmula general:

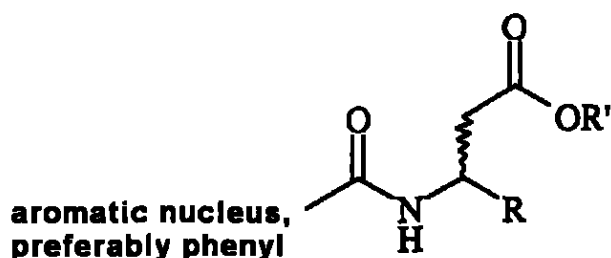


donde R_3 se selecciona a partir de fenil, fenoxi, amino, varios derivados
 5 de fenil, y piridil, y R_4 se selecciona a partir de sustituyentes hidroxil,
 alcoxi, alquil, alquenil, alquinil, haloalquil, anil, anilalquil, a partir de
 azúcares o esteroides.

La solicitud de patente WO 98/50575 también describe otra
 alternativa para preparar un β -aminoácido chiral, que comprende
 10 contactar una amida en forma racémica con la enzima Penicillin G
 acilasa bajo condiciones apropiadas para desacilar selectivamente uno
 de los enantiómeros de la amida en forma racémica a su correspondiente
 β -aminoácido, el enantiómero opuesto de la amida que se obtiene en una
 forma enriquecida enantioméricamente, de acuerdo con el siguiente
 15 esquema de reacción:



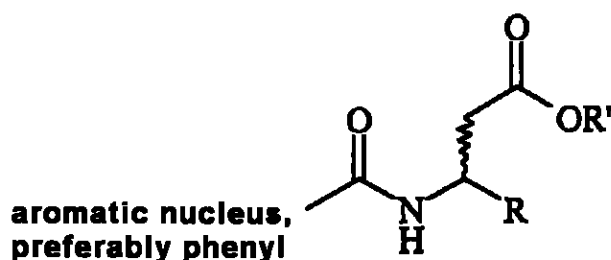
Los procesos discutidos arriba, sin embargo, exhiben el mayor
 20 inconveniente de procedimiento, antes de o simultáneamente con el paso
 enzimático como tal, vía una amida intermediaria cuya fórmula puede
 resumirse como sigue:



Una amida tal es insoluble en un medio acuoso debido al presente
5 de los núcleos aromáticos, que tiene inconvenientes. Por ejemplo, se
conoce que ciertas enzimas son solubles en un medio acuoso y son a
menudo sensibles a la presencia de solventes orgánicos. Sin embargo,
con el fin de poder optimizar el obtenido de la reacción enzimática, es
importante tener una buena solubilidad del sustrato en relación con la
10 enzima, con el fin de que puedan estar en un contacto íntimo.

Es primordialmente por este inconveniente por el cual se propone
resolver la presente invención. En efecto, la presente invención se
relaciona, de acuerdo con un primer aspecto, a un novedoso proceso para
separar enantiómeros de un amino ácido, el cual consiste en tratar una
15 mezcla racémica del mencionado aminoácido con anhídrido glutárico y
luego con la enzima glutaril-7-ACA acilasa en forma tal de recuperar
uno de los enantiómeros del mencionado amino ácido, el otro
enantiómero que permanece en la forma del correspondiente derivado de
glutarilamida.

20 Este proceso es particularmente ventajoso debido a que el uso de
anhídrido glutárico hace posible proceder intermediariamente vía un
derivado de glutarilamida que corresponde al amino ácido inicial, la
función glutaril que confiere sobre la molécula su solubilidad en un
medio acuoso. Consecuentemente, el proceso de la presente invención
25 puede emplearse bajo suaves condiciones de reacción y en un medio
acuoso; es decir, en particular, sin el uso de un cosolvente orgánico.



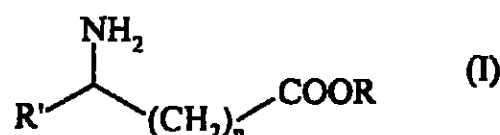
Una amida tal es insoluble en un medio acuoso debido al presente de los núcleos aromáticos, que tiene inconvenientes. Por ejemplo, se conoce que ciertas enzimas son solubles en un medio acuoso y son a menudo sensibles a la presencia de solventes orgánicos. Sin embargo, con el fin de poder optimizar el obtenido de la reacción enzimática, es importante tener una buena solubilidad del sustrato en relación con la enzima, con el fin de que puedan estar en un contacto íntimo.

Es primordialmente por este inconveniente por el cual se propone resolver la presente invención. En efecto, la presente invención se relaciona, de acuerdo con un primer aspecto, a un novedoso proceso para separar enantiómeros de un amino ácido, el cual consiste en tratar una mezcla racémica del mencionado aminoácido con anhídrido glutárico y luego con la enzima glutaril-7-ACA acilasa en forma tal de recuperar uno de los enantiómeros del mencionado amino ácido, el otro enantiómero que permanece en la forma del correspondiente derivado de glutarilamida.

Este proceso es particularmente ventajoso debido a que el uso de anhídrido glutárico hace posible proceder intermediariamente vía un derivado de glutarilamida que corresponde al amino ácido inicial, la función glutaril que confiere sobre la molécula su solubilidad en un medio acuoso. Consecuentemente, el proceso de la presente invención puede emplearse bajo suaves condiciones de reacción y en un medio acuoso; es decir, en particular, sin el uso de un cosolvente orgánico.

El proceso de la presente invención también posee la ventaja de aplicarse comprensivamente a todas las formas de aminoácidos (α , β , γ , etc). En el contexto de la presente invención, el término genérico “amino ácido” abarca no solo los aminoácidos como tales (es decir, los compuestos que tienen una función amino y una función ácida -COOH) sino además los correspondientes derivados éster (es decir, los compuestos por los cuales se remplaza la función ácida por una función éster COOR). Preferiblemente, el proceso de la invención se aplica más específicamente a los aminoácidos de fórmula general (I):

10



donde

- n es un entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
- R representa un átomo de hidrógeno o además radical alquil, alqueno, alquino, cicloalquil, radical aril, o un hidrocarburo poli cíclico condensado, o un heterociclo, todos estos radicales que están opcionalmente sustituidos,
- y R' representa un radical alquil, alqueno, alquino, cicloalquil, aril, un hidrocarburo poli cíclico condensado, un heterociclo, o además un radical oxi, tio, sulfóxido o sulfonil sustituido por un grupo alquil, aril, cicloalquil o un heterociclo, todos estos radicales, más aún, que están opcionalmente sustituidos.

Así en el caso donde los aminoácidos son de la fórmula general (I), el proceso de la presente invención puede representarse por el esquema de reacción de la Figura 1. Este esquema representa un primer paso de tratamiento con anhídrido glutárico y un segundo paso de tratamiento con la enzima glutaril-7-ACA acilasa. La configuración de cada uno de los productos obtenidos, nominalmente el aminoácido por

un lado y el derivado glutarilamida por el otro lado, depende de la naturaleza del radical R'.

En el contexto de la presente invención, los radicales alquil, alqueno y alquino contienen generalmente entre 1 y 30 átomos de carbono en una cadena recta o ramificada, sin ser esto limitativo en ninguna forma. Esto también aplica en los casos donde estos radicales son sustituyentes de otros radicales. Preferiblemente, estos radicales contienen entre 1 y 20 átomos de carbono en una cadena recta o ramificada y, más preferiblemente aún, entre 1 y 10 átomos de carbono en una cadena recta o ramificada. Los radicales alquil pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir de: metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, n-hexil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, n-undecil, n-dodecil, n-tridecil, n-pentadecil, n-hexadecil, n-heptadecil, n-octadecil, isopropil, isobutil, isopentil, isohexil, 3-metilpentil, neopentil, neohexil, 2,3,5-trimetilhexil, sec-butil, tert-butil, tert-pentil. Radicales alquil preferidos son, por ejemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, isopentil, n-hexil e isohexil. Los radicales alqueno pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir de vinil, 1-propenil, alil, butenil, 2-metil-1-propenil, 2-metil-2-propenil o 3-metil-2-butenil. Los radicales alquino pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir de etinil, 1-propinil o propargil.

En el contexto de la presente invención, los radicales cicloalquil contienen generalmente entre 3 y 12 átomos de carbono. Se seleccionan preferiblemente a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclonoil, ciclodecil, cicloundecil y ciclododecil. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los cicloalquilos pueden ser poli cíclicos. Preferiblemente, estos radicales se seleccionan a partir de bicicloalquilos o tricicloalquilos.

De acuerdo con la presente invención, el término radical "aril" se refiere a radicales de hidrocarburo aromático monovalente. Entre los arilos, se prefiere el fenil opcionalmente sustituido.

En el contexto de la presente invención, el término hidrocarburo
 5 poli cíclico condensado se refiere a radicales seleccionados preferiblemente a partir de pentaleno, indeno, naftaleno, azuleno, heptaleno, bifenileno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, acenaftileno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, fluoranteno, acefenantrileno, aceantrileno, trifenileno, pireno, criseno, naftaceno, pleiaden, piceno,
 10 perileno, pentafeno, pentaceno, tetrafenileno, hexafeno, hexaceno, rubiceno, coroneno, trinaftileno, heptafeno, heptaceno, pirantreno u ovaleno.

En el contexto de la presente invención, el término "heterociclo" denota compuestos mono cíclicos o poli cíclicos fusionados que
 15 contienen uno o más heteroátomos, cada anillo que está formado por de 3 a 10 miembros. Los heterociclos de acuerdo con la presente invención preferiblemente contienen entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno en un anillo formado de 3 a 10 miembros. Los heterociclos de la presente invención se seleccionan
 20 preferiblemente a partir de tiofeno, benzo[b]tiofeno, nafto[2,3-*b*]tiofeno, tiantreno, furan, 2 *H*-piran, isobenzofuran, 2 *H*-cromeno, xanteno, fenoxatiina, 2 *H*-pirrolo, pirrolo, imidazolo, pirazolo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindolo, 3 *H*-indolo, indolo, 1 *H*-indazolo, purina, 4 *H*-quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina,
 25 1,8-naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, 4a *H*-carbazolo, carbazolo, β -carbolina, fenantridina, acridina, perimidina, 1,7-fenantrolina, fenazina, fenarsazina, isotiazolo, fenotiazina, isoxazolo, furazan, fenoxazina, isocromano, pirrolidina, Δ 2-pirrolina, imidazolidina, Δ 2-imidazolina, pirazolidina, Δ 3-pirazolina, piperidina,
 30 piperazina, indolina, isoindolina, quinuclidina y morfolina.

En el contexto de la presente invención, cuando se sustituyen los varios radicales como se definió arriba, el mencionado sustituyente o sustituyentes se seleccionan en general a partir de átomos de halógeno, grupos aril, heterociclo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, tiol, alquiltio, ariltio, 5 alquil sulfóxido, aril sulfóxido, alquilsulfonil, arilsulfonil, ciano, nitro, sulfonamida, alquilsulfonamida y arilsulfonamida, dependiendo de la naturaleza del radical. Preferiblemente, los varios radicales como se definieron arriba son sustituidos 1, 2 o 3 veces. De acuerdo con un aspecto preferido, los átomos de halógeno se seleccionan a partir de 10 cloro, flúor, bromo e iodo. Donde los radicales alquil están sustituidos por átomos de halógeno, los átomos en cuestión son preferiblemente átomos de flúor. El número de sustituyentes de flúor es preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7. Por ejemplo, el grupo en cuestión puede ser un grupo trifluorometil.

15 Los aminoácidos de la presente invención se seleccionan preferiblemente a partir de compuestos de la fórmula general (I) donde n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2 o 3, R representa un átomo de hidrógeno o aún un radical alquil o aril y R' es como se definió arriba.

20 Más preferiblemente aún, los aminoácidos de la presente invención se seleccionan a partir de los compuestos de la fórmula general (I) donde n es un entero igual a 0, 1 o 2, R representa un átomo de hidrógeno o aún una función alquil y R' se selecciona a partir de heterociclos o arilos opcionalmente sustituidos. En el último caso, los radicales aril y/o heterociclo están preferiblemente sustituidos 1, 2 o 3 25 veces.

La enzima glutaril-7-ACA acilasa ya se ha usado como un catalizador en numerosos procesos industriales, particularmente para la hidrólisis de β -lactamas tales como N-glutaril-7-amino ácido acetoxicefalosporínico. Puede derivarse de numerosos microorganismos, 30 por ejemplo de los genes *Acinetobacter*, *Arthrobacter*, *Bacillus*,

Pseudomonas, *Stenotrophomonas* o aún *Xanthomonas*, de acuerdo con las técnicas que son bien conocidas para una persona experta en el arte, un especialista en enzimas. La enzima glutaril-7-ACA acilasa puede también obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Roche Diagnostic
 5 GmbH (Roche Molecular Biochemicals, Standhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim) o else from Recordati S.p.A. (Stabilimento di opera, Via Lambro 38, I-20090 Opera (MI)).

La enzima glutaril-7-ACA acilasa puede usarse en varias formas, sin que esto modifique la estereo especificidad y su estereo selectividad.

10 Por ejemplo, glutaril-7-ACA acilasa puede usarse bajo forma soluble o bien inmovilizada. En este segundo caso, la enzima es generalmente inmovilizada de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por la persona experta en el arte. Por ejemplo, la enzima puede estar contenida en geles poliméricos o bien unida a soportes sólidos mediante enlace
 15 covalente, reticulación, adsorción o encapsulado. Apropriados soportes que se usan comúnmente son, por ejemplo, vidrio poroso, cerámicas porosas, polímeros sintéticos, (por ejemplo poli estireno, alcoholes de polivinilo, polietileno, poliamidas o poliacrilamidas), o polímeros de origen natural (por ejemplo celulosa).

20 A través del uso de la enzima glutaril-7-ACA acilasa es posible obtener para cada enantiómero un alto exceso enantiomérico ("ee"), en particular mayor de o igual a 90%, o aún mayor de o igual a 95%, y preferiblemente mayor de o igual a 99%. En el contexto de la presente invención, el "exceso enantiomérico" se refiere al % de exceso de uno de
 25 los enantiómeros en relación con la mezcla racémica. Más específicamente, el exceso enantiomérico se calculó como sigue:

$$ee (\%) = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} * 100 = \% (R) - \% (S)$$

donde [R] y [S] representan la concentración de los enantiómeros (R) y (S) respectivamente.

Generalmente, la cantidad de enzimas empleada en relación con la cantidad total del aminoácido inicial (sustrato) está entre 1 y 100 unidades (U) por mmol de sustrato, y preferiblemente entre 10 y 40 unidades por mmol de sustrato. 1 unidad de enzima corresponde a la cantidad de enzima requerida para hidrolizar 1 μ mol de N-glutaril-7-amino acetoxi ácido cefalosporínico por minuto bajo condiciones estándares de pH y temperatura que son conocidas para la persona experta en el arte.

De acuerdo con la invención, la reacción se lleva a cabo en un medio acuoso opcionalmente amortiguado. En este caso, el amortiguador acuoso, con una concentración de entre 10 mM y 200 mM, puede seleccionarse a partir de amortiguadores de acetato que pueden usarse a un pH de entre 5 y 6,5 o amortiguadores de fosfato que pueden usarse a un pH de entre 6,5 y 8, o aún amortiguadores de pirofosfato que pueden usarse a un pH de entre 8 y 9.

El proceso de la invención se implementa consecuentemente en un medio donde el pH es vigilado y ajustado a entre 6 y 9. Preferiblemente, el pH del medio de reacción es vigilado y ajustado específicamente a entre 7,5 y 8,5, y más preferiblemente aún entre 8 y 8.5. El pH puede ser vigilado con la ayuda de un pH-stat con la adición de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico y una base tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amonio acuoso.

El tratamiento de los aminoácidos de acuerdo con la invención con anhídrido glutárico es implementado a una temperatura de entre 20°C y 40°C, y preferiblemente entre 25°C y 35°C. Más aún, el segundo paso, empleando la enzima glutaril-7-ACA acilasa, se lleva a cabo a una temperatura de entre 10°C y 50°C, y preferiblemente 25°C y 35°C.

Por último, el tiempo de reacción varía comprensivamente entre 1 hora y 100 horas y depende en particular del aminoácido concernido y de la concentración de la enzima. Generalmente, la reacción se deja proceder en tanto tiempo como se necesite para obtener el deseado enantiómero con un exceso enantiomérico satisfactorio. La cantidad de aminoácido chiral obtenido y el valor del exceso enantiomérico se vigilan usando técnicas convencionales conocidas por la persona experta en el arte. Ventajosamente, la vigilancia se lleva a cabo mediante HPLC (Cromatografía de Líquidos de Alto Desempeño).

De acuerdo con la presente invención, los enantiómeros (R) y (S) obtenidos mediante el proceso descrito arriba pueden separarse fácilmente, debido al hecho de que uno está presente en la forma de una amina que es soluble en un medio acuoso y el otro está presente en la forma de una amida sólida. Consecuentemente, un sujeto adicional de la presente invención se relaciona con el proceso tal como se establece arriba el cual comprende como un paso subsiguiente la separación de los enantiómeros (R) y (S).

La separación de los mencionados enantiómeros (R) y (S) puede llevarse a cabo fácilmente en virtud de técnicas convencionales que son conocidas por la persona experta en el arte. Esto se hace, por ejemplo, por filtración, extracción, cromatografía o cristalización.

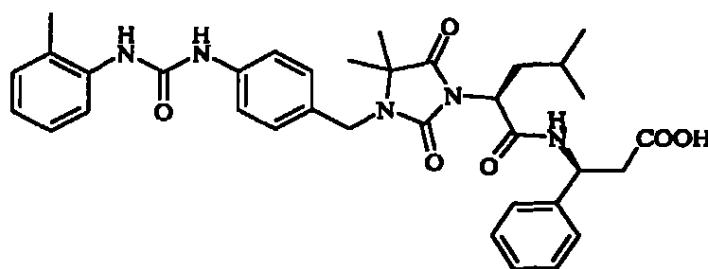
Donde se desea aislar el otro enantiómero en la forma de aminoácido y no en la forma de derivado de glutarilamida, el mencionado enantiómero del derivado de glutarilamida que ha sido aislado de acuerdo con el proceso descrito arriba es entonces hidrolizado en forma tal de recuperar el correspondiente aminoácido en la forma enantiomérica. Debe notarse que este proceso es ventajoso puesto que la hidrólisis permite que la estereo química del compuesto empleado sea retenido y no lleve a racemización del derivado glutarilamida chiral. Donde los aminoácidos son de la fórmula general (I), este paso adicional

puede representarse mediante el esquema de reacción de acuerdo con la Figura 2.

La hidrólisis se lleva a cabo de acuerdo con técnicas convencionales que son conocidas por la persona experta en el arte. La hidrólisis en cuestión puede en particular ser una hidrólisis acídica o básica. En el ultimo caso, se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, a una temperatura entre 50°C y 90°C y bajo una presión atmosférica. Sin embargo, cualesquiera otras condiciones de operación que sean también adecuadas y conocidas por la persona experta en el arte pueden usarse.

La presente invención es útil en el sentido en que permite que se resuelvan los aminoácidos en forma racémica, haciendo así posible disponer de uno o el otro enantiómero del mencionado aminoácido, los mencionados enantiómeros que constituyen, en particular, intermediarios de síntesis.

A modo de ilustración, la presente invención hace posible, por ejemplo, tener adecuado ácido (S)-3-amino-3-fenilpropanóico, el cual constituye un intermediario en la síntesis del compuesto de la formula general:



el cual es un antagonista receptor VLA4 involucrado en particular en desórdenes asmáticos.

Así como las provisiones precedentes, la presente invención además abarca características y ventajas que saldrán de los ejemplos que

siguen, y que deben considerarse como ilustrativas de la invención sin limitar su alcance.

FIGURAS

5

Figura 1: Representación esquemática del 1^{er} paso de tratamiento de un aminoácido de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención con anhídrido glutárico y del 2^{ndo} paso de tratamiento con la enzima glutaril-7-ACA acilasa. La configuración de cada uno de los productos obtenidos, nominalmente el aminoácido por un lado y el derivado de glutarilamida por el otro, depende de la naturaleza del radical R'.

Figura 2: Representación esquemática del paso de transformación del derivado glutarilamida chiral en su correspondiente aminoácido chiral por hidrólisis.

15

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Resolución de ácido 3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico en la forma de la mezcla racémica

20

a) Acilación de ácido 3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico racémico

40,6 g de ácido 3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico racémico se disuelven en 200 ml de agua destilada y 55 ml de trietilamina. 29,4 g de anhídrido glutárico se agrega en pequeñas porciones y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se acidifica entonces con 8,2 ml de 95% (peso / volumen) de ácido sulfúrico. El precipitado así obtenido se saca por filtración, se lavó 3 veces con 15 ml de agua destilada y se secó a peso constante bajo vacío a 55°C. Esto dio

52,84 g de ácido 3-(glutarilamida)-3-(4'-nitrofenil)propanóico racémico.

30

La naturaleza del producto obtenido se determinó por HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Desempeño).

b) Desacilación enzimática usando glutaril-7-ACA acilasa cristalina en suspensión (100 ml reactor)

20 g del ácido obtenido en el paso precedente se disuelven en 75 ml de agua destilada. El pH de la suspensión se ajustó a 8,2 agregando 11,2 ml de 30% (peso / volumen) de hidróxido de sodio. 826 mg (626 unidades) de una suspensión de glutaril-7-ACA acilasa cristalina se agregó a esta solución. La mezcla de la reacción se agitó a 35°C durante 51 horas y a un pH que es vigilado y ajustado a entre 7,9 y 8,1. Al final de la reacción, la mezcla de la reacción es enfriada a 20°C y el pH es ajustado a 7,0 agregando ácido clorhídrico 5N. 20 ml de etanol se agrega entonces. El precipitado resultante de ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico se saca por filtración, se lavó 3 veces con 30 ml de etanol y se secó a peso constante bajo vacío a 45°C. Esto dio 5,65 g de ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico con un exceso enantiomérico mayor de 99%.

El licor madre es acidificado con 17,5 ml de ácido clorhídrico 5N. El precipitado que se forma se saca por filtración y se lavó dos veces con 10 ml de agua destilada. La torta de filtro obtenida se secó a peso constante bajo vacío a 45°C. Esto dio 8,25 g de ácido (S)-3-(glutarilamida)-3-(4'-nitrofenil)propanóico y ácido (R)-3-(glutarilamida)-3-(4'-nitrofenil)propanóico en una relación 91:9.

La naturaleza de los productos obtenidos se determinó por HPLC.

c) Desacilación enzimática usando glutaril-7-ACA acilasa inmovilizada obtenida de Roche Diagnostic GmbH (100 ml reactor)

20,5 g del ácido obtenido en el paso a) se disuelven en 75 ml de agua destilada. El pH de la suspensión se ajustó a 8,2 agregando 11,9 ml

de 30% (peso / volumen) de hidróxido de sodio. 6,2 g (632,4 unidades) de glutaril-7-ACA acilasa húmeda inmovilizada (Roche Diagnostic GmbH) se agregaron a esta solución. La mezcla de la reacción se agitó a 35°C durante 18 horas y a un pH que es vigilado y ajustado a entre 7,9 y 8,1. Al final de la reacción, el pH de la mezcla de la reacción se ajustó a 9,5 agregando 30% (peso / volumen) de hidróxido de sodio y el volumen de la mezcla de la reacción es ajustado a 200 ml en forma tal de disolver el ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico producido. La enzima inmovilizada es retirada por filtración y el pH del licor madre es ajustado a 7,0 agregando ácido clorhídrico 5N. Entonces 50 ml de etanol se agregaron a la mezcla de la reacción. El ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico precipitado se sacó por filtración, se lavó con 10 ml de etanol y se secó a peso constante bajo vacío a 45°C. Esto dio 5,375 g de ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico con un exceso enantiomérico igual a 98%.

El licor madre es acidificado con 20 ml de ácido clorhídrico 5N. El precipitado que se forma se sacó por filtración y se lavó dos veces con 15 ml de agua destilada. La torta de filtro se secó a peso constante bajo vacío a 45°C. Esto dio 6 g de ácido (S)-3-(glutarilamida)-3-(4'-nitrofenil)propanóico en una relación 94:6.

La naturaleza de los productos obtenidos se determinó por HPLC.

d) Desacilación enzimática usando glutaril-7-ACA acilasa cristalina en suspensión (500 ml reactor)

100 g de ácido 3-(glutarilamida)-3-(4'-nitrofenil)propanóico racémico obtenido como en el paso a) se disolvieron en 400 ml de agua destilada. El pH de la suspensión se ajustó a 8,2 agregando 60 ml de 30% (peso / volumen) de hidróxido de sodio. 6,4 mg (4653 unidades) de una suspensión de glutaril-7-ACA acilasa cristalina se agregaron a esta solución. La mezcla de la reacción se agitó a 35°C durante 30 horas y a

un pH que es vigilado y ajustado a entre 7,9 y 8,1. Al final de la reacción, la mezcla de la reacción se enfrió a 20°C y el pH se ajustó a 13 agregando 25 ml de 30% (peso / volumen) de hidróxido de sodio en forma tal de disolver el ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico
5 formado. Las partículas insolubles se filtran y el pH del licor madre se ajustó a 7,0 agregando 27 ml de ácido clorhídrico 36%. Entonces 100 ml de etanol son agregados a la mezcla de la reacción. El precipitado del ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico obtenido se sacó por filtración, se lavó dos veces con 100 ml de etanol y se secó a peso
10 constante bajo vacío a 45°C. Esto dio 28,87 g de ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico con un exceso enantiomérico igual a 97%.

La naturaleza del producto obtenido se determinó por HPLC.

Ejemplo 2: Resolución de ácido 3-amino-3-fenilpropanóico en la
15 **forma de la mezcla racémica**

a) Acilación de ácido 3-amino-3-fenilpropanóico racémico

488 g de ácido 3-amino-3-fenilpropanóico racémico se disuelven en 2 litros de agua destilada que contiene 236 g de hidróxido de sodio en
20 la forma de pellets. 437,5 g de anhídrido glutárico son agregados en pequeñas porciones a la mezcla de la reacción durante 1 hora, con agitación y a 20°C. Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se acidificó con 236 ml de 95% (peso / volumen) de ácido sulfúrico y se enfrió a 10°C. El precipitado así formado se filtró y luego se lavó 3 veces
25 con 600 ml de agua destilada. La torta húmeda del filtro así obtenida, que pesa 1610 g, contiene 602 g de ácido 3-glutarilamida-3-fenilpropanóico racémico. La naturaleza de los productos obtenidos se determinó por HPLC.

b) Desacilación enzimática usando glutaril-7-ACA acilasa cristalina en suspensión (5 litros reactor)

1575 g de la torta de filtro húmeda antes obtenidos, que contienen 589 g de ácido 3-glutarilamida-3-fenilpropanóico racémico, se disuelven en 1610 ml de agua destilada. El pH de la suspensión se ajustó a 8,0 agregando 440 ml de 30% (peso / volumen) de hidróxido de sodio. 52,6 g (32,000 unidades) de una suspensión de glutaril-7-ACA acilasa cristalina se agregan a esta solución. La mezcla de la reacción se agitó a 35°C durante 41 horas y a un pH que es vigilado y ajustado a entre 7,9 y 8,1. Al final de la reacción, la mezcla de la reacción se enfría a 20°C y el pH se ajusta a 1,3 agregando 25 ml de 30% (peso / volumen) de hidróxido de sodio en forma tal de disolver el ácido (R)-3-amino-3-(4'-nitrofenil)propanóico producido. Las partículas insolubles se sacan por filtración y el pH del licor madre se ajustó a 7,0 agregando 27 ml de ácido clorhídrico 36%.

El precipitado resultante de ácido (R)-3-amino-3-fenilpropanóico se sacó por filtración, se lavó con 150 ml de agua destilada y se secó a peso constante bajo vacío a 45°C. Esto dio 96,9 g de ácido (R)-3-amino-3-fenilpropanóico con un exceso enantiomérico igual a 98%.

El licor madre es acidificado con 180 ml de 95% (peso / volumen) de ácido sulfúrico. El precipitado así formado se sacó por filtración y se lavó dos veces con 400 ml de agua destilada fría. La torta del filtro se secó a peso constante bajo vacío a 45°C. Esto dio 314,6 g de ácido (S)-3-(glutarilamida)-3-fenilpropanóico y ácido (R)-3-(glutarilamida)-3-fenilpropanóico en una relación 90:10.

La naturaleza de los productos obtenidos se determinó por HPLC.

c) Desacilación de ácido (S)-3-glutarilamida-3-fenilpropanóico por hidrólisis básica

557,2 g de una mezcla de ácido (S)-3-glutarilamida-3-fenilpropanóico y ácido (R)-3-glutarilamida-3-fenilpropanóico en una relación 90:10, obtenidos en el precedente b), se destilan en 3,91 litros de agua destilada y 1,65 litros de 30% (peso / volumen) de hidróxido de sodio. La mezcla de la reacción se agitó a 70°C durante 4 días.

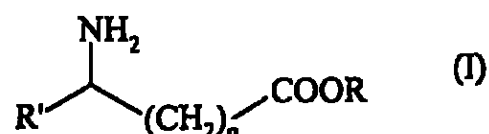
La mezcla de la reacción se enfrió entonces a 15°C. El producto obtenido se precipitó con ajuste del pH a 6,9 agregando 3,21 litros de ácido clorhídrico 37% (peso / volumen), se sacó por filtración y se secó a peso constante bajo vacío a 45°C. Esto dio 202,4 g de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropanóico y ácido (R)-3-amino-3-fenilpropanóico con un exceso enantiomérico mayor de 98%.

La naturaleza de los productos obtenidos se determinó por HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para separar los enantiómeros de un aminoácido, el cual consiste en tratar una mezcla racémica del mencionado aminoácido con anhídrido glutárico y luego con la enzima glutaril-7-ACA acilasa en forma tal de recuperar uno de los enantiómeros del mencionado aminoácido, el otro enantiómero que permanece en la forma del correspondiente derivado de glutarilamida.

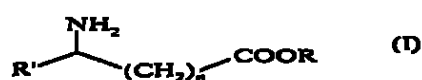
2. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque el mencionado aminoácido tiene la fórmula general:



donde

- n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
- R representa un átomo de hidrógeno o aún un radical alquil, alqueno, alquino, cicloalquil, aril, un hidrocarburo poli cíclico condensado, o un heterociclo, todos estos radicales que están opcionalmente sustituidos,
- y R' representa un radical alquil, alqueno, alquino, cicloalquil, aril, un hidrocarburo poli cíclico condensado, un heterociclo, o aún un radical oxi, tio, sulfóxido o sulfonil sustituido por un grupo alquil, aril, cicloalquil o un heterociclo, todos estos radicales, más aún, que son opcionalmente sustituidos.

3. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 2 caracterizado porque el mencionado aminoácido se selecciona a partir de los compuestos de la fórmula general (I):



donde n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2, o 3, R representa un átomo de hidrógeno o aún un radical alquil o aril y R' es como se definió en la Reivindicación 2.

4. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 2 o 3 caracterizado porque el mencionado aminoácido se selecciona a partir de los compuestos de general formula (I):



donde n es un entero igual a 0, 1 o 2, R representa un átomo de hidrógeno átomo o aún una función alquil y R' se selecciona a partir de heterociclos o arilos opcionalmente sustituidos.

5. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la enzima glutaril-7-ACA acilasa se usa en formas soluble o inmovilizada.

6. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la cantidad de enzimas empleadas en relación con la cantidad total del aminoácido (sustrato) inicial tiene entre 1 y 100 unidades por mmol de sustrato.

7. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un medio acuoso amortiguado.

8. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 7 caracterizado porque el mencionado amortiguador acuoso tiene una concentración de entre 10 mM y 200 mM y se selecciona a partir de amortiguadores de acetato que pueden usarse a un pH de entre 5 y 6,5 o amortiguadores de fosfato que pueden usarse a un pH de entre 6,5 y 8, o amortiguadores de pirofosfato que pueden usarse a un pH de entre 8 y 9.

9. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el pH es vigilado y ajustado a entre 6 y 9.

10. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el tratamiento del aminoácido con anhídrido glutárico es implementado a una temperatura de entre 20°C y 40°C.

11. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el tratamiento con la enzima glutaril-7-ACA acilasa se lleva a cabo a una temperatura de entre 10°C y 50°C.

12. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el tiempo de reacción varía entre 1 hora y 100 horas.

13. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque adicionalmente los enantiómeros (R) y (S) están separados.

14. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 13 caracterizado porque la mencionada separación de los enantiómeros (R)

y (S) se lleva a cabo por filtración, extracción, cromatografía o cristalización.

15. El proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones 13 o 14 caracterizado porque el enantiómero derivado de la glutarilamida que ha sido separada es adicionalmente hidrolizada en forma tal de recuperar el correspondiente aminoácido en forma enantiomérica.

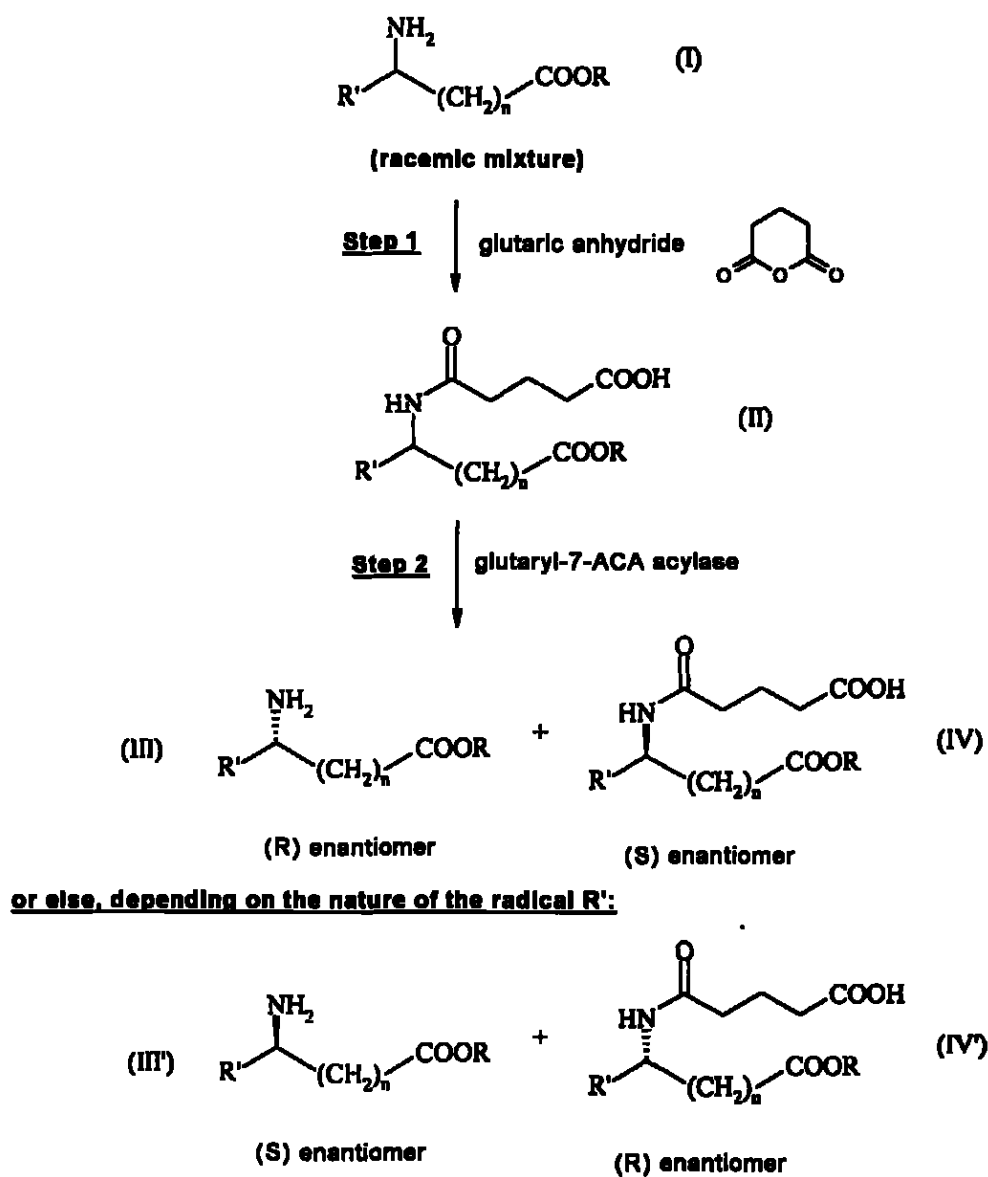
16. Un proceso para separar enantiómeros de un aminoácido el cual consiste:

- a) tratar una mezcla racémica del mencionado aminoácido con anhídrido glutárico y luego con la enzima glutaril-7-ACA acilasa en forma tal de recuperar uno de los enantiómeros del mencionado aminoácido, el otro enantiómero que permanece en la forma del correspondiente derivado de glutarilamida,
- b) luego separar los dos enantiómeros así obtenidos.

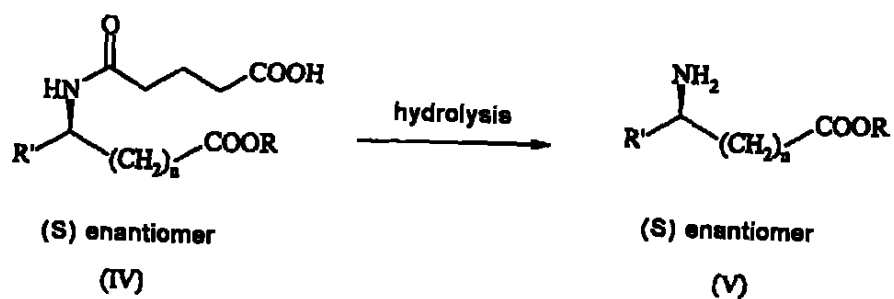
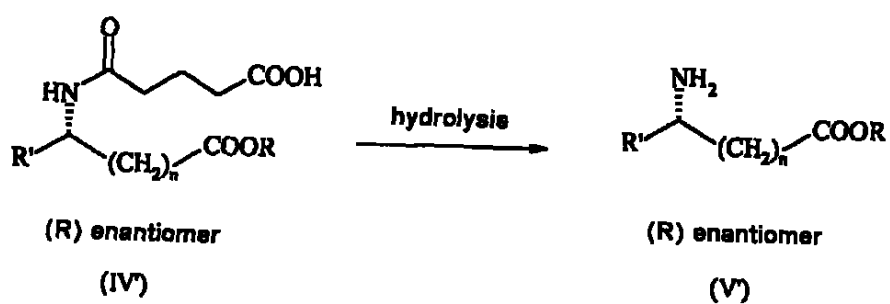
17. Un proceso para separar enantiómeros de un aminoácido el cual consiste:

- a) tratar una mezcla racémica del mencionado aminoácido con anhídrido glutárico y luego con la enzima glutaril-7-ACA acilasa en forma tal de recuperar uno de los enantiómeros del mencionado aminoácido, el otro enantiómero que permanece en la forma del correspondiente derivado de glutarilamida,
- b) luego separar los dos enantiómeros así obtenidos,
- c) e hidrolizar el enantiómero derivado de la glutarilamida en forma tal de recuperar el correspondiente aminoácido en forma enantiomérica.

1/2

FIG. 1

3/2

FIG. 2or else:

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

(Rapport rationalisé d'après le communiqué du président de l'OEI publié au JO 11/2001)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST01026	POUR SUITE À DONNER	Voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR 02/ 02976	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30/08/2002	Date de priorité (jour/mois/année) 04/09/2001
Classification internationale des brevets (CIB) ou classification nationale et CIB C12P13/04		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 2 feuilles, y comprise la présente feuille de couverture.
- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 10/03/2003	Date d'achèvement du présent rapport 02/10/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office Européen des Brevets, P.B.5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays-Bas Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé FERNANDEZ Y BRANAS F J Tel. (+49-89) 2399 2828

Formulaire PCT/IPEA/409 P20477 (feuille de couverture) (octobre 2002)



**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**Demande internationale n° PCT/FR 02/02976

I. Base du rapport

Le présent rapport d'examen préliminaire international se base sur la demande telle que déposée initialement.

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2.a (II) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

A la lumière des documents cités dans le rapport de recherche internationale, il est considéré que l'invention telle que définie dans les revendications répond aux critères énoncés à l'article 33.1 PCT, c'est-à-dire qu'elle est nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle est susceptible d'application industrielle.

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 PCT y Regla 70)**

Referencia de archivo del solicitante o agente
ST01026

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/FR 02/02976

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 30.08.2002

Fecha de prioridad /día/mes/año) 04.09.2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C12P13/04

Solicitante
AVENTIS PHARMA S.A. y otros

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta

Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III		No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración con razones bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citaciones y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 10.03.2003

Fecha de completado el reporte 02/10/2003

Nombre y dirección de envío de la autoridad de examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes

NL-2280 HV Rijswijk- Holanda

Tel.: (+31-70) 340-2040

Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado FERNÁNDEZ Y BRANAS F J

Tel.: (+49-89) 2399 2828

Formulario PCT/IPEA/409 P20477 (hoja de cubierta) (Octubre 2002)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/FR 02/02976

I. Base del reporte

El presente reporte de examen preliminar internacional se basa en la solicitud tal como fue presentada inicialmente.

V. Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones responde a los criterios enunciados en el artículo 33.1 PCT, es decir que es nueva, implica una actividad inventiva y es susceptible de aplicación industrial.

Formulario PCT/409PF1 (OEB-03-2002) P20754

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

INFORMATIONS RELATIVES AUX
OFFICES ELUS QUI ONT RECU
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

BOUVET, Philippe
Aventis Pharma S.A.
Direction Brevets
20, avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

DIRECTION BREVETS

22 AOUT 2003

PATENT DEPARTMENT

Date d'expédition (jour/mois/année) 30 juin 2003 (30.06.03)		INFORMATION IMPORTANTE	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST01026			
Demande internationale no PCT/FR02/02976	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30 août 2002 (30.08.02)	Date de priorité (jour/mois/année) 04 septembre 2001 (04.09.01)	
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. etc			

1. Le déposant est informé que le Bureau International a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR
National : AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau International seulement à leur demande:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1)a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 38.3)b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Fanny AGRATI no de téléphone: (41-22) 338 9844
--	--

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

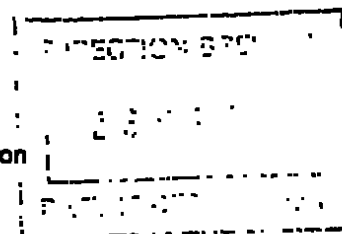
PCT

AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA
COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE AUX OFFICES DÉSIGNÉS

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Destinataire :

BOUVET, Philippe
Aventis Pharma S.A.
Direction Brevets
20, avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE



Date d'expédition(jour/mois/année) 13 mars 2003 (13.03.03)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST01026		IMPORTANT NOTICE
Demande internationale n° PCT/FR02/002976	Date du dépôt international(jour/mois/année) 30 août 2002 (30.08.02)	Date de priorité(jour/mois/année) 04 septembre 2001 (04.09.01)
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants :

KP, KR, US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1)a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le 13 mars 2003 (13.03.03) sous le numéro WO 03/020943.

4. DELAIS pour la présentation d'une demande d'examen préliminaire international et pour l'ouverture de la phase nationale

Le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant, de 30 MOIS à compter de la date de priorité, non seulement en ce qui concerne tout office élu lorsqu'une demande d'examen préliminaire international aura été présentée avant l'expiration du délai de 19 mois à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1)), mais également en ce qui concerne tout office désigné, en l'absence de présentation d'une telle demande d'examen, lorsque l'article 22.1) tel que modifié avec effet au 1^{er} avril 2002 sera applicable audit office désigné. Pour plus de renseignements, voir la *Gazette du PCT* no 44/2001 du 1^{er} novembre 2001, pages 19927, 19933 and 19935, ainsi que le bulletin *PCT Newsletter*, numéros d'octobre et de novembre 2001 et de février 2002.

En pratique, des délais autres que celui de 30 mois vont continuer de s'appliquer, pour des durées variables, en ce qui concerne certains offices désignés et élus. Pour des mises à jour régulières quant aux délais applicables (20, 21, 30 ou 31 mois ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI, par l'intermédiaire de liens à partir de diverses pages du site, y compris celles de la *Gazette*, de la *Newsletter* et du *Guide*, à l'adresse suivante : <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

Quant à la présentation d'une demande d'examen préliminaire international, voir le *Guide du déposant du PCT*, volume I/A, chapitre IX. Seul un déposant qui est ressortissant d'un État contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international (actuellement, tous les États contractants du PCT sont liés par le chapitre II).

Le déposant est seul responsable du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Judith Zahra
n° de télécopieur(41-22) 740.14.35	n° de téléphone(41-22) 338.91.11

N

R 9/11

SG

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud () ()
- Representacion gráfica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud () ()
- Representacion gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

Claudia M. Neiva.

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA S.A

Oficio N° 04930

ASUNTO:	Radicación N°	04-18328
	Solicitud internacional	PCT/FR02/02976
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 11.4.2020

202060