

1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046279- -00003-0000

Fecha: 2011-05-11 16:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 07-046.279

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "PROCESO PARA LA
PREPARACIÓN DE ENANTIÓMEROS DE COMPUESTOS DE
AMIDOACETONITRILO A PARTIR DE SUS RACEMATOS"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2007/000042

RESPUESTA AL OFICIO No. 02311, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 41
DE FECHA 11 DE FEBRERO DE 2011
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- Se han eliminado las Reivindicaciones 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 22, 24-26, 28, y 30-34;
- Se ha limitado el significado del radical R³ en la Reivindicación 1 mediante la combinación con la antigua Reivindicación 7;
- Se ha limitado el significado de los solventes o mezcla de solventes usados y la temperatura de la reacción en el paso número 2) de la Reivindicación 1, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 12, líneas 9-13, y página 14, líneas 1 y 2, respectivamente;
- Las antiguas Reivindicaciones 3, 4, 9, 13, 16, 17, 19, 21, 23 y 27 son las nuevas Reivindicaciones 2 a 5, 7, 8 y 10 a 13, respectivamente;
- La nueva Reivindicación 6 se deriva de la antigua Reivindicación 14;
- La nueva Reivindicación 9 encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, página 12, líneas 13 a 25 y página 13, líneas 1 y 2;
- La nueva Reivindicación 14 corresponde a la antigua Reivindicación 29, que se ha corregido para reclamar el isómero ilustrado en el Ejemplo del Capítulo Descriptivo, página 15, líneas 1 y 2;
- La nueva Reivindicación 15 reclama el isómero (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilo-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 15, líneas 1 y 2.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 32 a 34 no son patentables porque reclaman usos.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que se han eliminado las Reivindicaciones 32 a 34 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador argumenta que la patente US3401178 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

El Examinador señala que D1 divulga un método para la resolución de acetonitrilos que contienen un átomo de carbono cuaternario quiral, que comprende:

- Resolución de la mezcla racémica por medios conocidos;
- Re-racemización de uno de los enantiómeros mediante catálisis básica;
- Resolución de la mezcla racémica del paso 2.

El Examinador encuentra que la única diferencia entre el método de D1 y la presente invención son los compuestos de partida, que no son exactamente los mismos. Sin embargo, el Examinador concluye que la presente invención es simplemente una derivación del estado de la técnica, ya que, teniendo en cuenta que el objetivo buscado, que es proporcionar un método para obtener un enantiómero activo mediante re-racemización de un compuesto acetonitrilo menos activo, una persona medianamente versada en la materia, a la luz de la divulgación de D1 y usando el compuesto de la presente invención, habría llegado a la invención reivindicada con expectativa de éxito.

b- i) En primer lugar deseo aclarar que la presente invención divulga un proceso a gran escala para la manufactura de nuevos enantiómeros específicos de Fórmula I, útiles como agentes antihelmínticos. Como producto de la investigación en esta nueva clase de compuestos se ha descubierto que el isómero (+)-(R) es un compuesto casi totalmente inútil como antihelmíntico, mientras que el isómero (-)-(S) es muy eficiente en el control de helmintos.

El proceso de la presente invención se caracteriza en que en el paso siguiente a la separación de la mezcla racémica, el enantiómero no deseado se racemiza en un medio que comprende una base y uno o más solventes específicos (especificados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto) a una temperatura que no excede los 120°C. El compuesto racemizado puede ser separado de nuevo para recuperar los enantiómeros deseado e indeseado, y este proceso cíclico puede continuar hasta que la mayoría del compuesto se haya convertido en el enantiómero de interés.

En el Anexo 1 del presente memorial se evidencia que la diferencia en actividad y eficacia contra los endoparásitos que exhiben los dos enantiómeros que se ilustran en el ejemplo del Capítulo Descriptivo es dramática. Por ejemplo, es imposible medir la eficacia del isómero (+)-(R) del mismo ejemplo contra helmintos típicos como *Haemonchus contortus* (HC) o *Trichostrongylus colubriformis* (TC) *in vitro* e *in vivo*, incluso a altas concentraciones como 10 mg/Kg, mientras que es suficiente una concentración de 0,32mg/Kg, del isómero (-)-(S) para eliminar completamente el HC y el TC *in vitro* e *in vivo*. De acuerdo con lo anterior, así sea posible

esperar ciertas diferencias entre la actividad farmacéutica/veterinaria de los dos enantiómeros, la magnitud de dicha diferencia en el caso particular de estos dos enantiómeros va mucho más allá del comportamiento normal. Ninguna persona medianamente versada en la materia habría podido predecir dicha diferencia extraordinaria en la eficacia.

En cuanto al arte previo citado por el examinador, D1 divulga un proceso para la racemización de compuestos, a primera vista, similares a los compuestos de Fórmula I de la presente invención. Sin embargo, el átomo de carbono asimétrico de los compuestos de D1 sostiene un grupo bencilo en lugar de un grupo fenoximetilo, como en los compuestos de la invención aquí reivindicada. Adicionalmente, los compuestos de Fórmula I usados en la presente invención comprenden un grupo fuertemente atractor de electrones, como son los grupos haloalcoxi, haloalquiltio, haloalquilsulfinil o haloalquilsulfonil; dichos grupos no están presentes en los compuestos del proceso divulgado en D1.

Ahora bien, adjunto a este memorial presento como Anexo 2 un reporte de prueba que revela que las diferencias estructurales anteriormente enunciadas ejercen una fuerte influencia en la reactividad de las moléculas. De hecho, cuando se utilizan las condiciones de reacción divulgadas en D1 (solvente DMSO, temperaturas de 120°C o mayores y corto tiempo de reacción) la reacción de racemización sobre los enantiómeros de los compuestos de Fórmula I de la presente invención no ocurre sustancialmente, por el contrario, se forma una estructura oxazolina entre los dos anillos fenilo, y dicho compuesto resultante no es útil para realizar una conversión posterior al enantiómero puro.

De la investigación realizada en la presente invención se puede concluir que para racemizar los enantiómeros específicos amidoacetronitrilos de Fórmula I, no se deben usar sulfóxidos a ebullición (los sulfóxidos son la única clase de solventes que se mencionan en D1 –Columna 4, líneas 40-46 y ejemplos-), sino por el contrario, un solvente no sulfóxido con un punto de ebullición de 120°C o menor, como por ejemplo un solvente hidroxilado como el etanol. Sin embargo, las enseñanzas de D1, específicamente en la columna 4, líneas 28-40, establecen lo contrario.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que las enseñanzas de D1 alejan a la persona medianamente versada en la materia del proceso para racemizar de manera exitosa los compuestos de la Fórmula I aquí reivindicado.

Adicionalmente, es importante señalar que el compuesto de la nueva Reivindicación 15 (isómero (-)-(S) específico) no se encontraba divulgado antes de la fecha de prioridad que reclama la presente solicitud, ya que los enantiómeros puros de la clase de compuestos amidoacetonitrilos no eran conocidos. Solicitudes de patente previas sólo divulgan mezclas racémicas de dichos compuestos.

ii) En este punto es importante señalar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que el método reclamado en realidad existe. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. De igual manera, el criterio tampoco puede involucrar la cuestión de si las técnicas aplicadas en el desarrollo de la invención son comunes u obvias, sino más bien si el método de la invención podía derivarse de manera evidente del arte previo.

Por el contrario, la evaluación del nivel inventivo debe centrarse únicamente en la cuestión de si, para una persona medianamente versada en la técnica, la materia reivindicada habría podido derivarse de manera obvia a partir del arte previo y sin necesidad de investigación adicional alguna. En el presente caso, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1, habría tendido a usar altas temperaturas (mayores a 120°C) y un solvente sulfoxido en una atmósfera de nitrógeno (requerida en D1), lo que no produciría los resultados deseados y requeriría entonces de investigación y experimentación para llegar a la presente invención. A lo sumo, una persona medianamente versada en la materia encontraría en el arte previo una invitación a emplear herramientas conocidas en la técnica para investigar la existencia de métodos alternativos que puedan exhibir propiedades mejoradas, sin ninguna garantía de éxito.

Según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹. En el presente caso, no sólo el método desarrollado es impredecible, sino también la actividad proporcionada por los enantiómeros purificados a través de dicho método es inesperada, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 0190 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

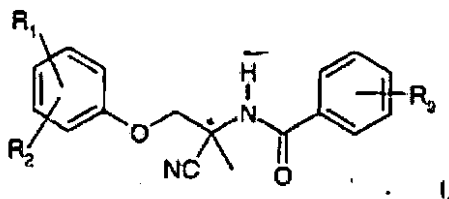
Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1: Test Report 2
- Anexo 2: Teste Report 1

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de amidoacetonitrilo de Fórmula



en donde

R_1 y R_2 independientemente uno del otro, significan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , alqueniloxi C_2-C_6 , haloalqueniloxi C_2-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfoniloxi- C_1-C_6 , haloalquilsulfoniloxi C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , alqueniltio C_1-C_6 , haloalqueniltio C_1-C_6 , alquenilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquenilsulfinilo C_1-C_6 , alquenilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquenilsulfonilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6)amino, alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6)aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C_1-C_6 , haloalquilsulfonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , insustituido o sustituido una a cinco veces con fenilo, insustituido o sustituido con fenoxi de una a cinco veces, insustituido o sustituido con fenilacetilenilo de una a cinco veces, insustituido o sustituido con piridiloxi de una a cuatro veces, insustituido o sustituido con piridilo de una a cuatro veces o insustituido o sustituido con naftilo de una a siete veces, los sustituyentes en cada caso son seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 ;

y R^3 significa haloalcoxi C_1-C_2 , haloalquilsulfonil C_1-C_2 , haloalquilsulfinilo C_1-C_2 , o haloalquiltio C_1-C_2 ;

caracterizado porque:

1) el racemato es separado en dos enantiómeros puros por métodos estándares y el eutómero es recolectado,

2) el distómero es re-racemizado usando catálisis básica en un solvente o una mezcla de solventes de uno o más solventes, seleccionados del grupo que consiste en un hidrocarburo aromático, heteroaromático, alifático y alicíclico; un hidrocarburo halogenado; un alcohol; un éter; un éster; una cetona; una amida y un nitrilo, a una temperatura entre 20°C y 120°C; y

7

3) el racemato resultante es sometido una vez más al procedimiento de separación de la etapa 1) en un ciclo repetitivo.

2. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan halógeno, haloalquilo C_1 - C_4 o CN.

3. Un método para la preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significa trifluorometil o CN.

4. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R_3 significa trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometiltio.

5. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan trifluorometilo o CN; y R_3 significa trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometiltio.

6. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1 para la preparación de (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanil benzamida a partir del racemato de N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida de conformidad con la Reivindicación 1.

7. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo en un polisacárido quiral como la fase estacionaria con un alcohol como la fase móvil.

8. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 7, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo con una mezcla de metanol y alcohol como la fase móvil.

9. Un método para la preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que la reacción de re-racemización del diastómero se lleva a cabo en un

solvente o mezcla de solventes seleccionados del grupo que comprende benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, piridina, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol tert butanol, dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tert-butilmetiléter, etilenglicol monometiléter, etilenglicol monoetiléter, etilenglicol dimetiléter, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metilacetato, etilacetato, tert-butilacetato, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, hexametilforforamida, acetonitrilo y propionitrilo.

10. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en tetrahidrofurano o dioxano.

11. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en presencia de cianuro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o terc.-butanolato de potasio.

12. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo a un intervalo de temperatura de 80°C a 120°C.

13. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo en un polisacárido quiral como la fase estacionaria con una mezcla de metanol y alcohol como la fase móvil y la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en dioxano y en presencia de cianuro de sodio a aproximadamente 101°C.

14. Un método de acuerdo con la Reivindicación 13 para la preparación de (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilo-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida a partir del racemato del racemato del mismo.

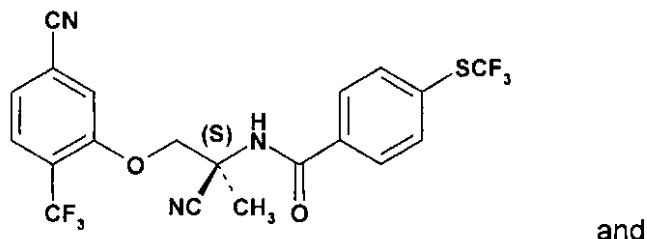
15. El compuesto (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilo-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida

TEST REPORT - 2

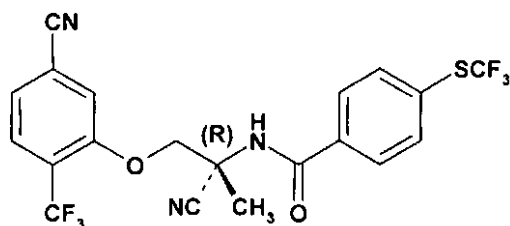
1. In-vitro test on *Haemonchus contortus* & *Trichostrongylus colubriformis* (Gastro-intestinal nematodes).

Freshly harvested and cleaned nematode eggs are used to seed a suitably formatted 96-well plate containing the test substances to be evaluated for antiparasitic activity. Each compound is tested by serial dilution in order to determine its MED. The test compounds are embedded in an agar-based nutritive medium allowing the full development of eggs through to 3rd instar larvae. The plates are incubated for 6 days at 25°C and 60% relative humidity (RH). Egg-hatching and ensuing larval development are recorded to identify a possible anthelmintic activity. Efficacy is expressed in percent reduced egg hatch, reduced development of L3, and/or paralysis & death of larvae of all stages. In above HTS assay, a given compound has to exhibit a anthelmintic efficacy of higher than 99%. The test starts at a concentration of 32 ppm in order to determine anthelmintic activity. A compound that has shown efficacy is then tested at 10, 3.2, 1 and the most active ones even as low as 0.32 ppm. The following list shows the results of the in vitro screen and indicates the lowest concentration where egg-hatching and larval development are totally suppressed.

Compound A, the S-enantiomer of the compound of formula



Compound B, the R-enantiomer of the compound of formula



are subjected to the test.

In vitro Test Results

Compound No.	<i>Haemonchus contortus</i> MEC in ppm (minimum effective conc.) [mg/kg]	<i>Trichostrongylus colubriformis</i> MEC in ppm (minimum effective conc.) [mg/kg]
A	0.32	0.32
B	No sufficient efficacy detected at any concentration tested	No sufficient efficacy detected at any concentration tested

2. In-vivo test on *Trichostrongylus colubriformis* and *Haemonchus contortus* on Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) using peroral application

Six to eight week old Mongolian gerbils are infected by artificial feeding with ca. 2000 third instar larvae each of *T. colubriformis* and *H. contortus*. 6 days after infection, the gerbils are lightly anaesthetised with N₂O and treated by peroral application with a composition containing the test compounds, dissolved in a mixture of 2 parts DMSO and 1 part polyethylene glycol (PEG 300), in a quantity of 1 mg/kg. On day 9 (3 days after treatment), when most of the *H. contortus* that are still present are late 4th instar larvae and most of the *T. colubriformis* are immature adults, the gerbils are killed in order to count the worms. The efficacy is calculated as the % reduction of the number of worms in each gerbil, compared with the geometric average of number of worms from 8 infected and untreated gerbils.

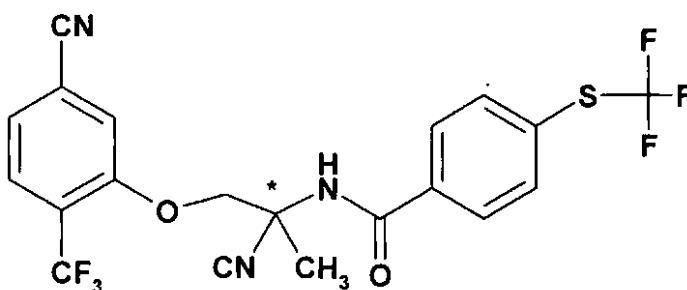
In this test, a vast reduction in nematode infestation is achieved only with compound A whereas compound B does not show any significant efficacy.

Compound No.	Killing efficacy at concentration 1 mg/kg	
	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>
A	100	100
B	0	0

The above results demonstrate undoubtedly that the S-enantiomer of the above compound exhibits high anthelmintic activity at an extremely low concentration and can be administered to animals in a composition to control helminths in animals. In strong contradistinction thereto, the R-enantiomer shows no measurable efficacy at all.

TEST REPORT - 1**1. Test Compound**

The (+)-(R)-isomer of the compound of formula.



according to the Example on pages 8-9 of the present patent application.

2. Racemization of (+)-(R)-N-(1-cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide according to US 3,401,178

A mixture of 50 mg of the Test Compound according to 1. above and 3 mg of sodium cyanide in 0.5 ml of DMSO was stirred for 30 minutes under a N₂ atmosphere at a temperature of 120°C. Following the addition of ethyl acetate the organic layer was washed with water and sodium chloride solution. The organic layer was then separated and dried.

NMR analysis of the reaction product revealed that 80% of the starting product have been degraded to an oxazoline compound via a cyclization reaction; the amount of desired racemic product was less than 20% of the theoretical yield.

Note: Application of the original reaction conditions as outlined in US 3,401,178, Example 1 on column 5 did not yield any substantial amount of desired product; reaction conditions therefore had to be approached to the ones used in the present patent application.

3. **Racemization of (+)-(R)-N-(1-cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide according to the present invention**

Racemization of the (+)-(R)-isomer according to 1. above was performed strictly in accordance with the disclosure on page 8, preparation examples b) of the present patent application.

The yield for various batches was between 86 and 94% of racemic compound (achiral purity 99.5% (HPLC))

4. **Conclusion**

The above results demonstrate that the process of US 3,401,178 is unsuitable to racemize the compounds of formula I according to the present invention. In strong contradistinction thereto, the racemizing step as used in the present invention successfully converts a pure isomer to the racemic mixture and is thus suited as step of the process of the present invention providing pure isomers of the formula I on a commercial scale.