

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035919- -00007-0000

Fecha: 2012-10-16 16:59:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Margarita Solorza
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Jose Jairo Dangond

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 09-035.919

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: "PROCESO PARA PREPARAR
ÁCIDO 4-AMINO-BUTÍRICO BIARIL SUSTITUIDO O SUS DERIVADOS,
ÚTILES PARA PREPARAR INHIBIDORES DE NEP"**

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000019

RESPUESTA AL OFICIO No. 12585, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 402

DE FECHA 18 DE JULIO DE 2012

(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**, conformado por 35 reivindicaciones en donde se han realizado los siguientes cambios:

- la materia objeto de la Reivindicación 2 se incluyó en la nueva Reivindicación 1, especificando que la reacción se realiza como una catálisis homogénea;
- en la nueva Reivindicación 8 se incluyeron los nombres químicos de los ligandos quirales conocidos como "Mandyphos,", "Walphos", Josiphos" y "Solphos", de acuerdo con lo indicado en la descripción;

- en la reivindicación 19 se modificó el término “barias” por “bares” para indicar la presión de hidrógeno;
- se eliminaron las Reivindicaciones 39 a 43.

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- La Examinadora sugiere modificar el título, de manera que se ajuste a la categoría de procedimiento.

b- Siguiendo la amable sugerencia de la Examinadora, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“PROCESO PARA PREPARAR ÁCIDO 4-AMINO-BUTÍRICO BIARIL SUSTITUIDO O SUS DERIVADOS, ÚTILES PARA PREPARAR INHIBIDORES DE NEP”

3. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es clara, ya que no menciona las condiciones particulares en las que se realiza la síntesis. Además, la Examinadora indica que la Reivindicación 2 tampoco es clara porque no menciona condiciones específicas del procedimiento y lo define por su mecanismo de acción.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el hecho que en la práctica usual de patentes no existe el requisito de que el procedimiento reivindicado incluya características no esenciales de la invención, sino que por el contrario, debe solamente indicar las etapas y las características que la distinguen de la técnica anterior.

No obstante lo anterior, y con el ánimo de facilitar el trámite de la solicitud, se redactó de nuevo la Reivindicación 1 de manera que ahora indica que el proceso para producir compuestos de fórmula (I) mediante la reacción del compuesto de fórmula II con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral, en el que el metal de transición es seleccionado del grupo 7, 8 o 9 de la tabla periódica, se lleva a cabo como una catálisis homogénea.

4. a- La Examinador considera que las reivindicaciones 9 a 11, 13, 14 y 16 a 18, no son claras, ya que definen la invención mediante el uso de términos como "Mandyphos,", "Walphos", Josiphos" y "Solphos".

b- Considero superada esta objeción, ya que se incluyeron los nombres químicos de los ligandos quirales conocidos como "Mandyphos,", "Walphos", Josiphos" y "Solphos" en la nueva Reivindicación 8. Es preciso recalcar que dichos términos son ampliamente conocidos por el experto en la materia versado en síntesis orgánica.

5. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 35 a 37 no son claras porque emplean el término profármaco.

b- Con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, el término profármaco se eliminó del Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto.

6. a- La Examinadora indica que las reivindicaciones 27, 28 y 34 no son claras, ya que emplean la expresión "en donde la reacción molar de los compuestos...es de por lo menos", con lo cual indican un resultado a alcanzar.

b- En este sentido, es preciso resaltar que el Manual Andino de Patentes, establece que los parámetros, los resultados a obtener y caracterizaciones funcionales están permitidos en las reivindicaciones, siempre y cuando la invención también es descrito por sus características técnicas.¹ En el presente caso, el procedimiento de la invención está clara y completamente definido en la Reivindicación a través de los pasos que conforman su ejecución y los ingredientes allí involucrados, con lo que la se da por entendido que la materia reclamada no tiene deficiencias de claridad.

7. a- La Examinadora argumenta que la patente US5217996 (D1), cuando se combina con las enseñanzas de las publicaciones " Dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase inhibitors"² (D2) y " Modular chiral ligands: the profiling of the Mandyphos and Taniaphos ligand families "³ (D3), afectan a la actividad inventiva de las reivindicaciones 1-38.

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina de Naciones, 2004. Secciones 4.6.6. y 4.6.7.

² Ksander G., et al "Dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase inhibitors". Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 38, pp. 1689-1700.

³ Spindler, F., et al "Modular chiral ligands: the profiling of the Mandyphos and Taniaphos ligand families". Tetrahedron: *Assymetry*. Vol. 15. Pp. 2299-2306. 2004

La Examinadora sostiene que D1 y D2 describen cómo obtener el éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil (4S) - (p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico a partir del éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil (4S) - (p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutenoico y el éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil) - (4S) - (p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico a partir del éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil) - (4S) - (p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutenoico, mediante una hidrogenación catalítica en presencia de paladio y carbón.

Señala además, que la invención se diferencia del estado de la técnica en que la hidrogenación se realiza en presencia de un ligando quiral. Sin embargo, D3 (figuras 2 y 4 y tablas 2 y 3) describen un procedimiento de hidrogenación de diferentes sustratos en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral, tal como Mandyphos o Taniaphos.

La Examinadora concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia con el conocimiento de D3, utilizaría un catalizador de metal de transición y un ligando quiral, tal como Mandyphos o Taniaphos en los compuestos de D1 y D2, y fácilmente llegaría al proceso reivindicado en la presente solicitud

b- Con respecto a la objeción anterior, es preciso resaltar que la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados del ácido 4-amino-5-(4-bifenil)-2-metilpentanoico de fórmula (I).

Por su parte, D1 y D2 describen un proceso para la preparación de ácido N-terc-butoxicarbonil-(4S) - (p-fenil-fenilmetil)-4-amino-2-metil butanoico en presencia de un catalizador de paladio / carbón. La relación de diastereoisómeros obtenidos por este procedimiento es de 6:1 (85.7:14.3) o 80:20, respectivamente.

Ahora bien, en el proceso de la presente invención se lleva a cabo la hidrogenación en presencia de un catalizador de metal de transición (seleccionado del grupo 7, 8 o 9 de la tabla periódica) y un ligando quiral, en el que la relación molar de los compuestos de fórmula (I-a) a compuestos de fórmula (I-b) es de por lo menos 88:12.

en cuanto D3, éste describe el uso de ligandos quirales como Mandyphos o Taniaphos en la hidrogenación asimétrica de compuestos. Sin embargo, los compuestos allí descritos están totalmente distanciados estructuralmente de los compuestos de fórmula (II) de la presente solicitud. Además, D3 indica que la estructura del sustrato puede tener un efecto marcado en el rendimiento catalítico (véase por ejemplo Fig. 5-7). Por lo tanto, una persona medianamente

versada en la materia no podría haber encontrado en D3 motivación alguna para utilizar los ligandos quirales en los procesos descritos en D1 y D2 para llegar así al proceso de la presente invención.

En vista de lo anterior, ninguno de los documentos citados proporciona enseñanzas completas que lleven al experto en la materia a desarrollar el procedimiento aquí reclamado. D1 y D2 enseñan a un proceso diferente para obtener compuestos similares, mediante el uso de condiciones específicas (paladio y carbón). Además, no hay nada en D3 que motive al experto en la materia a utilizar las familias de ligandos Mandiphos en los compuestos de fórmula (II) para lograr una catálisis homogénea por hidrogenación diastereoselectiva. En este punto, solicito concretamente que la Examinadora indique concretamente lo apartes de D3 que brindan motivación para utilizar los catalizadores quirales allí ilustrados en reacciones con compuestos diferentes, y particularmente los de interés en la presente invención.

En conclusión, 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 proceso reclamado ahora existe. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar al proceso de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo, hecho que deben ser completamente sustentados técnicamente y probados por parte de la Examinadora. En el presente caso, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

8. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por la Oficina de Patente de Australia, Nueva Zelanda y Rusia.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dicha

concesión sugiere el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

9. Por todo lo anteriormente expuesto, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda a la concesión de la patente.

Atentamente,

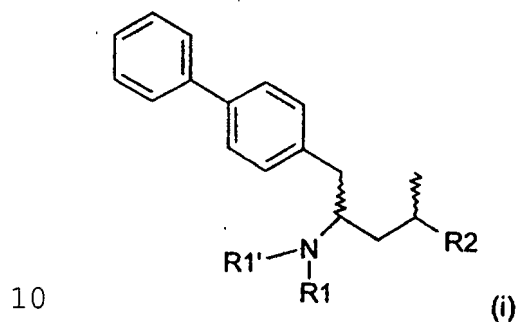


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

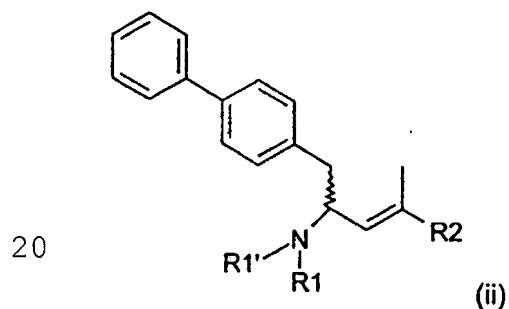
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**Primer Examen de Fondo**

1. Un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo
5 con la fórmula (I),



- o una sal del mismo,
en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo
protector amina, y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que
15 comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula
(ii),



- o una sal del mismo,
en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente, con
hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un

ligando quiral, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 ó 9 de la tabla periódica, donde la reacción se realiza como una catálisis homogénea.

5 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el catalizador de metal de transición comprende rodio o rutenio.

 3. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de metal de transición comprende un complejo de dímero, de preferencia un complejo de dímero de rutenio.

 4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de metal de transición comprende $[\text{RuI}_2(\text{p-cimeno})]_2$.

 5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el catalizador de metal de transición comprende $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$.

 6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral es una fosfina quiral.

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral es un ferroceno quiral.

5

8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ligando quiral se selecciona de (αR , αR)-2,2'-Bis(α -N, N-dimetilaminofenilmetil)-(S, S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1), (αR , αR)-2,2'-bis(α -N, N-dimetilaminofenilmetil)-(S, S)-1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M002-1), (αR , αR)-2,2'-Bis(α -N, N-dimetilaminofenilmetil)-(S, S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1), (αS , αS)-2,2'-Bis(α -N, N-dimetilaminofenilmetil)-(R, R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2), (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etildiciclohexilfosfino (= Josiphos SL-J002-1), (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]-etildiciclohexilfosfino (= Josiphos SL-J003-1), (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfino = Josiphos SL-J009-1), (S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfino (= Walphos SL-W001-2), (R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etildiciclohexilfosfino (= Walphos SL-W003-1), (R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)-

18

ferrocenil]etil-di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfine (=Walphos SL-W008-1) or (R)-N,N'-Dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina (= Solphos SL-A001-1).

5 9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1, Mandyphos SL-M004-2, Josiphos SL-J002-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-
10 W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el catalizador de metal de transición comprende rodio, en donde el ligando quiral se selecciona de (α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1), (R)-1-[(S)-2-Dicicloheilfosfino]ferrocenil]-ethildiciclohexilfosfino (= Josiphos SL-J003-1), (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfino = Josiphos SL-J009-1), (S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfino (= Walphos SL-W001-2), (R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etildiciclohexilfosfine (= Walphos SL-W003-1), (R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfine (=Walphos

SL-W008-1) or (R)-N,N'-Dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina (= Solphos SL-A001-1).

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10,
5 en donde el catalizador de metal de transición comprende $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$.

12. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 ó 11, en donde el ligando quiral es Walphos S-W008-1.

10

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el catalizador de metal de transición comprende rutenio y en donde el ligando quiral se selecciona de (αR , αR) -2,2'-Bis ($\alpha\text{-N}$, N -dimetilaminofenilmetil) - (S, S) -1,1' - bis (difenilfosfino) ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1), (αR , αR)-2,2'-bis($\alpha\text{-N}$, N -dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M002-1), (αR , αR)-2,2'-Bis($\alpha\text{-N}$, N -dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1), (αS , αS)-2,2'-Bis($\alpha\text{-N}$, N -dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2), (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etildiciclohexilfosfino (=Josiphos SL-J002-1).

15
20

12
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el catalizador de metal de transición comprende $[\text{RuI}_2(\text{p-cimeno})]_2$.

5 15. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 o Josiphos SL-J002-1.

10 16. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en donde el ligando quiral Mandyphos SL-M004-2.

17. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en donde el ligando quiral Mandyphos SL-M004-1.

15 18. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación molar del compuesto de la fórmula (ii), o sus sales, al "catalizador activo" (S/C) es 100 o más alta, de preferencia de 1000 a 30,000.

20 19. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se aplica una presión de hidrógeno de 5 bares a 25 bares.

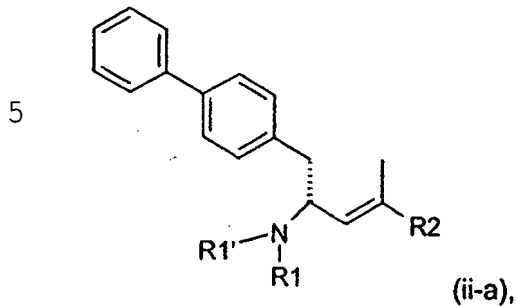
20. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las rei-

vindicaciones precedentes, en donde R1 y R1' son independiente-
mente hidrógeno o un grupo protector amina, seleccionado del grupo
que consiste de alquilo de C₁₋₆, el cual está mono-, di- o tri-
substituido por arilo de C₆₋₁₀, en donde el anillo arilo está no substi-
5 tuido o substituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del
grupo que consiste de alquilo de C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₇,
halógeno, nitro, ciano, y CF₃; C₆₋₁₀arilo-C₁₋₆alquilo, cumilo, fenil-
C1-C2-alcoxycarbonilo, alilo, cinamilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo
(Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloil-oxi-metilo (POM), triclo-
10 roetoxycarbonilo (Troc), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), alqueni-
loxycarbonilo de C₁₋₁₀, sililo, sulfonilo, sulfenilo, succinimidilo, al-
canoilo de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo y
arilo de C₆₋₁₀-alcoxycarbonilo de C₁₋₆.

15 21. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las rei-
vindicaciones precedentes, en donde R1 es un grupo t-
butoxycarbonilo.

20 22. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las rei-
vindicaciones precedentes, en donde R2 es -COOH o -COOR₃, en
donde R3 es alquilo de C₁₋₆.

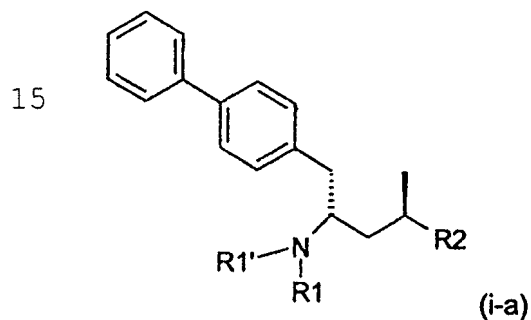
23. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii-a), o una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

10

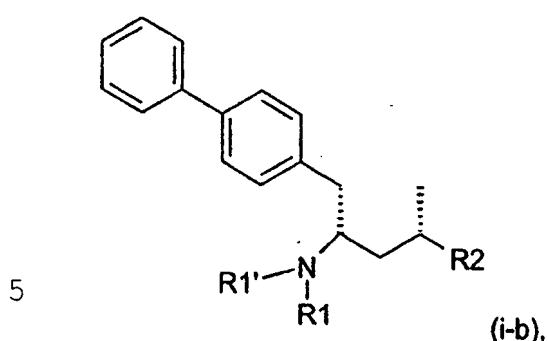
24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

20

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-b), o una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

10 26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b) es de por lo me-
15 nos 88:12.

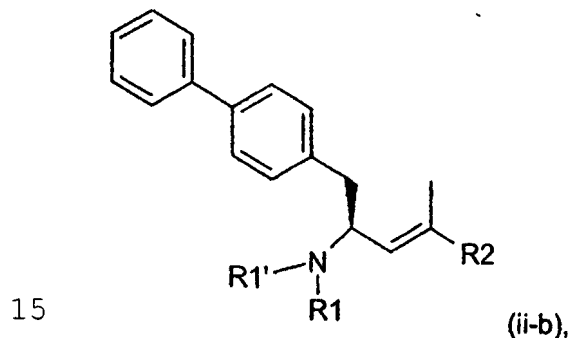
27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, y en
20 donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b) a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) es de por lo me- nos 65:35.

68

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en donde los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, se separan de la composición a través de cristalización.

5 29. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en donde como solventes se utilizan isopropilacetato y heptano.

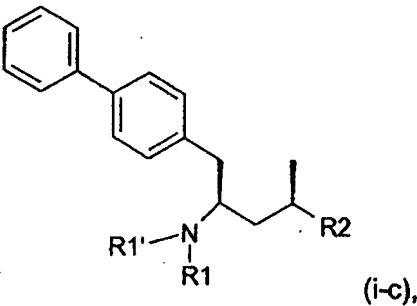
30. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un compuesto de acuerdo con la
10 fórmula (ii-b), o una sal del mismo, se hacer reaccionar:



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30,
20 en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-c), o una sal del mismo,

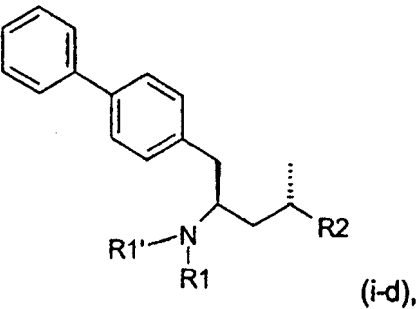
5



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

10

32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-d), o una sal del mismo,



15

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

20

33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-c) y (i-d), o sales de los mismos, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula

18

(i-c), o sales de los mismos, a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12.

34. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o una sal del mismo, además se hace reaccionar para obtener un compuesto que comprende un ácido o éster con una estructura de γ -amino- δ -bifenil- α -metilalcanoico.

35. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicación 34, en donde el compuesto que comprende la estructura de γ -amino- δ -bifenil- α -metilalcanoico es el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo.

36. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicación 34, en donde el compuesto que comprende la estructura de γ -amino- δ -bifenil- α -metilalcanoico es el éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo.
