

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

Señores
BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ÉSTERES ACILOXIMETÍlicos DEL ÁCIDO (4S)–(4-CIANO-2-METOXIFENIL)–5-ETOXI-2,8-DIMETIL-1,4-DIHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-3-CARBOXÍLICO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/078611

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de octubre de 2020.

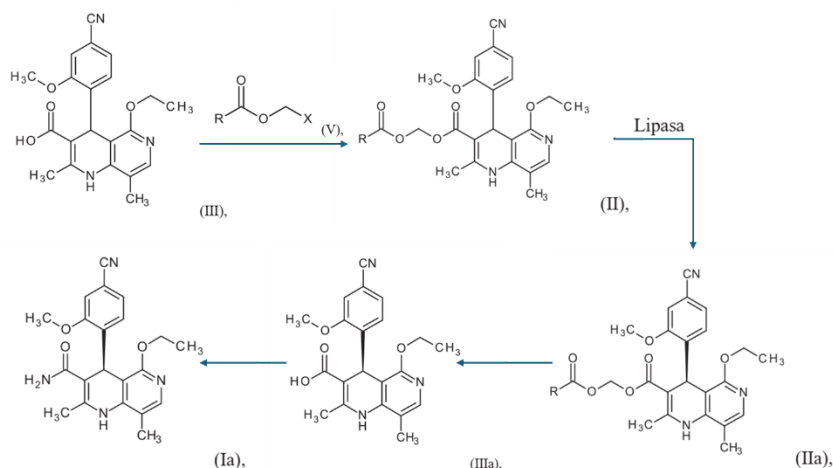
PRIORIDAD: 17/10/2019, EP (EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)), 19203821.4

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de encontrar un proceso alternativo y de bajo costo al SMB (simulated moving bed) para la separación de una mezcla racémica que contiene la finerenona Ia, la cual se emplea en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y renales.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)–(4-ciano-2-metoxifenil)–5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa) por separación de racematos del compuesto de la fórmula (II) usando una hidrolasa. La invención se refiere también a un procedimiento para preparar (4S)–4–(4-ciano-2-metoxifenil)–5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia), en donde el procedimiento comprende la separación de racematos del compuesto de la fórmula (II) usando una hidrolasa. Además, la invención también se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa). La invención también se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (Ia).



Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 7 de abril de 2022, bajo el número radicado N° NC2022/0004464.

3. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 14 y 15 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso de la hidrolasa en un procedimiento para preparar compuestos según la fórmula Ila y la respectivamente.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que las reivindicaciones independientes incluyan todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Las reivindicaciones 1 y 8 no son claras porque no mencionan todas las condiciones necesarias para llevar a cabo la síntesis, tales como cantidades. Se recuerda que una reivindicación de método se define por sus etapas y condiciones.

La reivindicación 1 indica la separación de la mezcla racémica se logra "usando una hidrolasa", el término uso de la hidrolasa, dado que el uso no es patentable, genera confusión por tal motivo se sugiere cambiar el término por "empleo de una hidrolasa".

En las reivindicaciones 1 y 8, el término: "opcionalmente" es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

La descripción (Páginas 14, 19, 20, 91 y 98) se desprende que las características correspondientes a las condiciones de reacción como proporciones, concentración, temperatura, tiempo de reacción, son esenciales para la invención, puesto que forman parte de la solución al problema a resolver, pero estas características no se mencionan en las reivindicaciones, en específico la 1 y 8. Se sugiere incluir estas características esenciales en las reivindicaciones.

Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

Las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 8, 13 no son concisas porque las definiciones: “ésteres aciloximetílicos”, “hidrolasa”, “lipasa”, “resto aromático”, por lo tanto, se encuentra un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere acotar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

La reivindicación 8 hace referencia a soda caustica, que es un nombre comercial del reactivo que no corresponde a nomenclatura IUPAC. Se sugiere cambiar la nomenclatura para aclarar cuáles son las características técnicas del producto en cuestión. Adicionalmente la reivindicación 8 presenta la redundancia de “se mezcla con una mezcla de...”, por lo cual se sugiere modificar la oración para plasmar de forma clara y correcta la secuencia de pasos que incluye el método.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de octubre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016016287	“Method for the preparation of (4s)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carbox-amide and the purification thereof for use as an active pharmaceutical ingredient”	4 de febrero de 2016
D2	Sobolev, A 2002	“Effect of Acyl Chain Length and Branching on the Enantioselectivity of Candida rugosa Lipase in the Kinetic Resolution of 4-(2-Difluoromethoxyphenyl)-Substituted 1, 4-Dihydropyridine 3, 5-Diesters”	3 de enero de 2002

D1¹ divulga un método nuevo y mejorado para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de fórmula (I) y a la producción y uso de la modificación cristalina I de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de fórmula (I) (Resumen).

D2² divulga un método para sintetizar siete ésteres aciloximetílicos de 5-metil- y 5-(2-propoxietil) 4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridindicarboxilato y se sometieron a hidrólisis catalizada por la lipasa de Candida rugosa (CRL) en éter diisopropílico húmedo. Un éster metílico en la posición 5 y una cadena acíclica larga o ramificada en C3 dieron la relación enantiomérica más alta (valores E). La reacción más estereoselectiva (E = 21) se obtuvo con el 4-(2-difluorometoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metilo (5-(2-propoxietilo)-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2016016287A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20160204&B=&locale=en_EP

²Sobolev, A., Zhalubovskis, R., Franssen, M. C. R., Vigante, B., Chekavichus, B., Duburs, G., & de Groot, A. (2004). Candida Rugosa Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of 3-(Isobutyryloxy) methyl 4-[2-(Difluoromethoxy) phenyl]-2-methyl-5, 5-dioxo-1, 4-dihydrobenzothieno [3, 2-b] pyridine-3-carboxylate. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40(7), 931-937.



Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

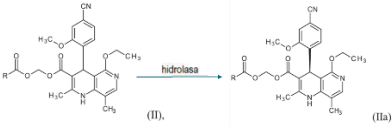
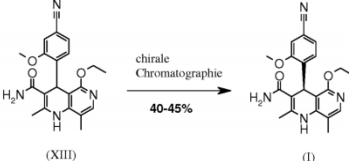
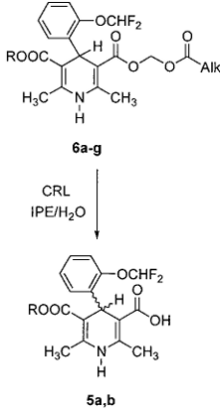
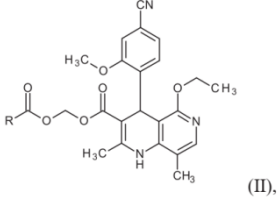
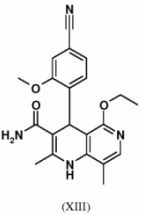
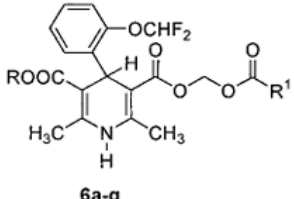
2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato de 3-metilo (5-(2-propoxietilo)-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato). La configuración absoluta del ácido carboxílico producido enzimáticamente se determinó como 4R mediante análisis cristalográfico de rayos X de su 1-(R)-feniletilamida (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0004464 del 7 de abril de 2022) refiere a: “Procedimiento para preparar (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos	Procedimiento para preparar una carboxiamida y su purificación (Página 1)	Síntesis sustratos racémicos de la variedad de ésteres aciloximetílicos (Página 402)
Separación de enantiomeros de ésteres aciloximetílicos con formula (II) 	Se utilizan tres purificaciones cromatográficas, así como una etapa de cromatografía quiral para separar los enantiómeros del racemato de fórmula (XIII).  (Página 3, 5, 14)	Resolución enzimática de 6a-g  (Página 403)
por separación de racematos de (II) 	Separación de racematos (XIII)  (Página 3)	El conjunto de derivados 6a-g del éster aciloximetílico  (Página 403)
R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada	-NH ₂ (Página 3, 5, 14)	R ¹ es un etilo, propilo, isopropilo, terbutilo (Página 402)
Usando una hidrolasa	---	Lipasa de Candida Rugosa (CRL) [hidrolasa] como la enzima enantioselectiva más activa (Página 403)



Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

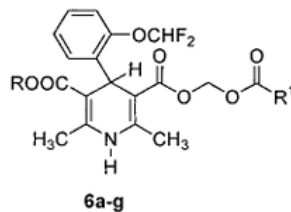
D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método de preparación y purificación de la (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida derivada del mismo núcleo orgánico que los ésteres aciloximetílicos para emplearla en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Página 1 de la descripción).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en emplear la hidrolasa para la separación de la mezcla racémica (enantiómeros R y S).

No hay evidencia de que el incluir la hidrolasa en la separación de la mezcla racémica del compuesto de fórmula (II) proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la separación del enantiómero S ya había sido previsto en dicho documento (Página 3, 5, 14).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar un método de separación racémica alternativo?

Sin embargo, el incluir una enzima hidrolasa para mejorar la separación de un racemato, ya está divulgado en D2 que se refiere al emplear lipasas (hidrolasas) para la



transformación del compuesto 6 donde para 6c es R: etil-propil-eter y R1: Isopropil y, 6f es R: CH3 y R1: Isopropil, estos compuestos reaccionan con lipasa AH, lipasa PS, lipasa B de Candida antarctica (CALB), lipasa de Burkholderia cepacia, lipasa de Mucor miehei y lipasa de Candida rugosa (CRL). Encontrando que la CRL resultó ser la más activa y enantioselectiva de todas las enzimas analizadas. Se investigó la enantioselectividad de la resolución cinética catalizada por la lipasa de Candida rugosa de los sustratos racémicos 6a-g en éter diisopropílico saturado con agua (IPE) (Página 403).

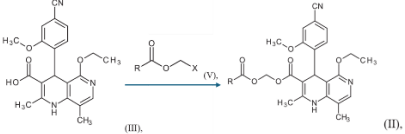
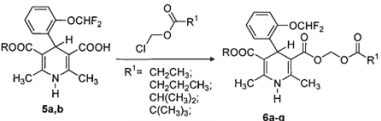
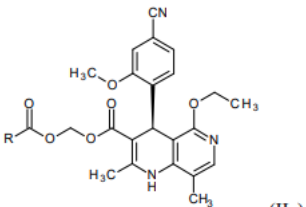
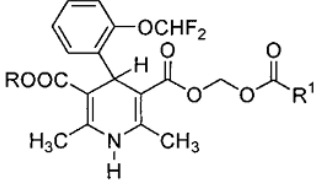
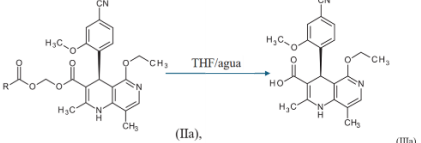
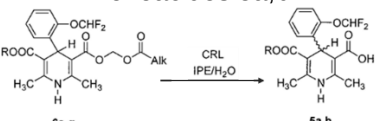
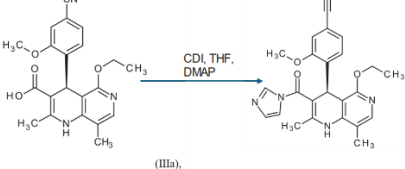
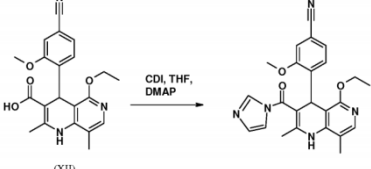
En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una lipasa del método de separación racémica de D2 en el método de separación racémica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 8 (NC2022/0004464 del 7 de abril de 2022) refiere a: “*Procedimiento para preparar (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

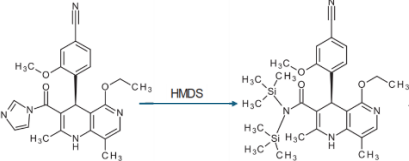
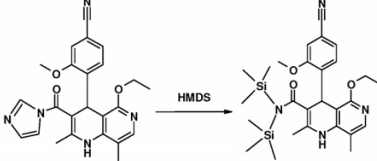
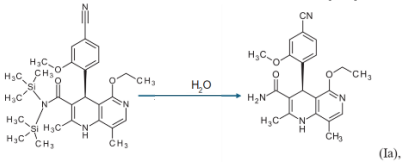
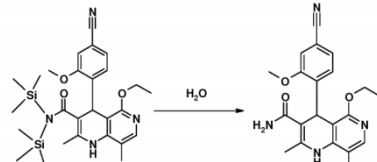
Ref. Expediente N° NC2022/0004464

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D1
Procedimiento para preparar una carboxamida de fórmula (Ia)	Síntesis sustratos racémicos de la variedad de ésteres aciloximetílicos (Página 402)	Procedimiento para preparar una carboxiamida y su purificación (Página 1)
Se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III) con ésteres de halógeno de la fórmula (V) en ésteres aciloximetílicos de formula (II) 	Los sustratos 6a-g se sintetizaron a partir de los monoácidos aislados o generados in situ mediante tratamiento con el cloruro de aciloximetilo correspondiente  (Página 402)	---
R: representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo	R ¹ : etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo	---
X: representa cloro o bromo	Cloro (Página 402)	---
se convierte por separación de racematos usando Hidrolasa	Separación de enantiómeros de 6a-g Lipasa	Separación de enantiómeros
	(Página 403)	(Página 3, 5, 14)
 En (IIa)	 En 6a-g (Página 402)	---
Se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda caustica en el compuesto de la formula (IIIa) 	El grupo éster se puede eliminar fácilmente en IPE/agua condiciones básicas para dar los monoácidos 5a,b  (Página 403)	---
El compuesto (IIIa) se hace reaccionar en THF y 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina 	---	El ácido (XII) se disolvió en DMF 1,1-carbodiimidazol y se añadió DMAP (4-(dimetilamino)piridina)  (Página 12)



Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

Adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo 	--- ---	Añadir hexametildisilazano y calentar durante 16-24 horas  (Página 12, 13)
Luego se mezcla con una mezcla de THF/agua para obtener la carboxamida de fórmula (Ia)  (Ia).	---	se añade una mezcla de agua o una mezcla con THF; una cantidad de agua  (XIII) (Página 12, 13)

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que divulga una síntesis de siete ésteres aciloximetílicos de 5-metil- y 5-(2-propoxietil)4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridindicarboxilato para estudiar la hidrólisis catalizada por la lipasa de *Candida rugosa* (CRL) entre otras hidrolasas en éter diisopropílico húmedo con altas relaciones enantioméricas (valores E) (Pág. 932 y 933).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 8 y el método divulgado en D2, consiste en las etapas de transformación de los ésteres aciloximetílicos (IIa) a la carboxamida de fórmula (Ia).

No hay efecto al incluir las etapas de transformación de los ésteres aciloximetílicos (IIa) a la carboxamida de fórmula (Ia) proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el método divulgado en D2 para proporcionar un método de síntesis alternativo?

Sin embargo, el incluir las etapas de transformación de los ésteres aciloximetílicos (IIa) a la carboxamida de fórmula (Ia) en un método de síntesis de compuestos con actividad en enfermedades cardiovasculares y renales, ya está divulgado en D1 que se refiere a la reacción del ácido aciloximetílico (XII): disolviendo en aproximadamente 10 veces DMF, 1,25 eq con 1,1-carbodiimidazol y 0,1 eq. El carbodiimidazol se convierte en imidazolidina mediante catálisis con DMAP (5-15 % molar), preferiblemente 10 % molar, en THF. Esto se lleva a cabo a temperaturas de entre 20 y 50 °C. Después de la activación, se añade entre 4,5 eq. de hexametildisilazano y someter a reflujo durante 16 horas. Una vez finalizada la reacción, se enfría la mezcla a 0 - 3 °C y se añade una mezcla de agua o una mezcla con THF; una cantidad de agua de 0,5 a 0,7 veces (en relación al reactivo). Una vez finalizado el enfriamiento, calentar a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría a 0 °C y se agita a esta temperatura durante 3 horas. A continuación, el producto se aísla por filtración o centrifugación. El producto se lava con THF y agua y se seca al vacío a temperatura elevada (40 °C a 70 °C) (Página 11 – 13).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las etapas las etapas de transformación de los ésteres aciloximetílicos (XII) a la

Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

carboxamida de fórmula (XIII) del método del D1 en la síntesis de ésteres aciloximetílicos de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 9 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 8, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016016287	1 a 13	Nivel inventivo
D2	Sobolev, A 2002	1 a 13	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



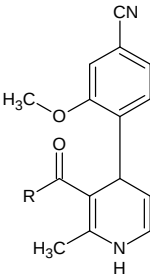
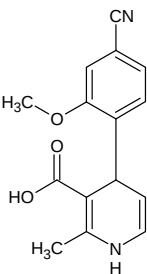
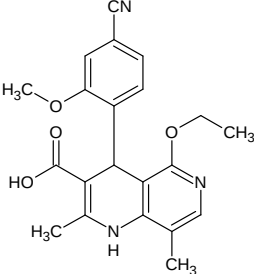
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0004464		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/078611		12 de octubre de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
17/10/2019				X					
Solicitante									
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	14 y 15	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 13
Palabras clave utilizadas	"acyloxymethyl esters" AND "finerenone" AND ("hydrolase" OR "lipase") AND CIP
Por estructura	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 471/04, C07B 57/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	-	-	-	-	A
EPO	WO2008104306	04-09-2008	-	-	A
	WO2016016287	04-02-2016	-	Todo el documento	Y
USPTO	US5234821	10-08-1993	-	-	A
CNIPA Espacenet	CN106795155	31-05-2017	-	-	A
	Torres S*	22-04-2015	-	-	A
	Sobolev A*	31-12-2004	-	-	A
Scopus	Sobolev A***	03-01-2002	-	Todo el documento	Y
	Ebiike H****	01-04-1992	-	-	A
	Ebiike H*****	07-10-1991	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

*Torres, S. Y., Verdecia, Y., & Rebolledo, F. (2015). Chemoenzymatic approach to optically active 1, 4-dihydropyridine derivatives. *Tetrahedron*, 71(23), 3976-3984.



Oficio N° 4709 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004464

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O	**Sobolev, A., Zhalubovskis, R., Franssen, M. C. R., Vigante, B., Chekavichus, B., Duburs, G., & de Groot, A. (2004). Candida Rugosa Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of 3-(Isobutyryloxy) methyl 4-[2-(Difluoromethoxy) phenyl]-2-methyl-5, 5-dioxo-1, 4-dihydrobenzothieno [3, 2-b] pyridine-3-carboxylate. <i>Chemistry of Heterocyclic Compounds</i>, 40(7), 931-937.
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	***Sobolev, A., Franssen, M. C., Vigante, B., Cekavicus, B., Zhalubovskis, R., Kooijman, H., ... & de Groot, A. (2002). Effect of Acyl Chain Length and Branching on the Enantioselectivity of Candida rugosa Lipase in the Kinetic Resolution of 4-(2-Difluoromethoxyphenyl)-Substituted 1, 4-Dihydropyridine 3, 5-Diesters. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 67(2), 401-410.
	****EBIIKE, H., MARUYAMA, K., & ACHIWA, K. (1992). Lipase-catalyzed enantioselective hydrolysis of 4-alkyl-1, 4-dihydropyridine derivatives: synthesis of (+)-and (-)-methyl 2-(phenylthio) ethyl 1, 4-dihydro-2, 4, 6-trimethyl-3, 5-pyridinedicarboxylate (PCA 4248). <i>Chemical and pharmaceutical bulletin</i>, 40(4), 1083-1085.
	*****Ebiike, H., Terao, Y., & Achiwa, K. (1991). Acyloxymethyl as an activating group in lipase-catalyzed enantioselective hydrolysis. A versatile approach to chiral 4-aryl-1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-3, 5-pyridinedicarboxylates. <i>Tetrahedron letters</i>, 32(41), 5805-5808.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (1/04/2025)	

