

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 de Enero de 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/00604 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07C 229/36, 227/26, 323/63

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00243

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de Junio de 2001 (14.06.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200001602 28 de Junio de 2000 (28.06.2000) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo
US): **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**
[ES/ES]; Rectorado, Avenida de Séneca, 2, E-28040
Madrid (ES). **UNIVERSIDAD AUTONOMA DE**
MADRID [ES/ES]; Ciudad Universitaria de Cantoblanco,
Ctra. Colmenar Viejo, Km. 15, E-28049 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **SIERRA**
RODRIGUEZ, Miguel Angel [ES/ES]; Universidad
Complutense de Madrid, Departamento Química Organica
I, Facultad CC. Químicas, E-28040 Madrid (ES). **GOMEZ**

GALLEGO, Mar [ES/ES]; Universidad Complutense
de Madrid, Departamento Química Organica I, Facultad
CC. Químicas, E-28040 Madrid (ES). **ALCAZAR MON-**
TERO, Roberto [ES/ES]; Universidad Complutense de
Madrid, Departamento Química Organica I, Facultad CC.
Químicas, E-28040 Madrid (ES). **LUCENA MAROTTA,**
Juan Jose [ES/ES]; Universidad Autonoma de Madrid,
Departamento Química Agrícola, Geología y Geoquímica,
Facultad CC VII, E-28049 Madrid (ES). **ALVAREZ**
FERNANDEZ, Ana [ES/ES]; Universidad Autonoma de
Madrid, Departamento Química Agrícola, Geología y Geo-
química, Facultad CC VII, E-28049 Madrid (ES). **YUNTA**
MEZQUITA, Felipe [ES/ES]; Universidad Autonoma
de Madrid, Departamento Química Agrícola, Geología y
Geoquímica, Facultad CC VII, E-28049 Madrid (ES).

(81) Estados designados (nacional): AU, CA, JP, US.

(84) Estados designados (regional): patente europea (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PREPARING BIS(2-HYDROXYARYL)AMINOACETIC ACIDS USING CYANIDE TRANS-
FER AGENTS

(54) Título: NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS BIS(2-HIDROXIARIL)AMINOACETICOS
UTILIZANDO AGENTES DE TRANSFERENCIA DE CIANURO

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for synthesizing bis(2-hydroxyaryl)aminoacetic acids with a high degree of
purity and good yield. Said compounds can be used as ligands to obtain iron chelates that can be applied as micronutrient fertilizers
in agriculture. The method is based on the use of trimethylsilyl cyanide (TMSCN) in a modified Strecker synthesis. Due to their high
degree of purity, the ligands obtained through said method can be used as stocks for the analysis and quantification of commercial
chelates.

(57) Resumen: La presente invención consiste en un nuevo procedimiento para sintetizar ácidos bis(2-hidroxiaril)aminoacéticos
con alto grado de pureza y buen rendimiento. Estos compuestos pueden ser utilizados como ligandos para la obtención de quelatos
de hierro, de gran interés por su aplicación en agricultura como fertilizantes de micronutrientes. El procedimiento se basa en la
utilización del cianuro de trimetilsililo (TMSCN) en una modificación de la síntesis de Strecker. Por su elevado grado de pureza, los
ligandos obtenidos por este procedimiento, se pueden utilizar como patrones para el análisis y cuantificación de quelatos comerciales.



WO 02/00604 A1

Título

Nuevo procedimiento para la preparación de ácidos bis(2-hidroxiaril)aminoacéticos utilizando agentes de transferencia de cianuro.

5 Campo de la técnica

La presente invención se encuadra dentro del campo de la química agrícola, concretamente dentro del área de agentes quelatantes de metales para el tratamiento de clorosis férrica.

10 Estado de la técnica

Esta invención se refiere a un método general de síntesis de ácidos bis(2-hidroxiaril) aminoacéticos que pueden utilizarse como agentes quelantes de metales y aplicarse para el tratamiento de la clorosis férrica.

- 15 La clorosis férrica se define como todo amarilleamiento que sucede en las hojas jóvenes debido a la reducción de la funcionalidad del hierro en la síntesis de clorofilas. La corrección de la clorosis férrica en los cultivos se lleva a cabo mediante el empleo de quelatos sintéticos, de tal manera que la cantidad de quelatos empleada en agricultura, llega a alcanzar en muchos casos un porcentaje superior al 50% del total
- 20 de fertilizantes adicionados a los cultivos [Sanz y col. , *J. Plant Nutr.* 1992, **15**(10), 1971]. Según la normativa vigente, los productos que se declaren como quelatos de hierro se obtendrán por combinación química del hierro con un agente quelante autorizado. De los seis agentes quelantes autorizados, los más empleados son el ácido etilendiamino-*N*, *N'*-bis-2-hidroxifenil acético (EDDHA) y sus derivados sustituidos
- 25 en el anillo bencénico. De hecho, de los más de 140 quelatos de hierro que hoy existen en el mercado español, más de la mitad presenta como agente quelante el propio EDDHA [C. Liñán, *Anuario de Productos Fitosanitarios y Fertilizantes*, 7 Ed. Ediciones Agrotécnicas S. L. 1997]. Sin embargo y a pesar de que su uso como correctores de la clorosis férrica está muy extendido, los quelatos comerciales
- 30 adolecen de bajo contenido en hierro, que en muchos casos no alcanza el 5% de la riqueza mínima requerida por la legislación [L. Hernández-Apaolaza, P. Barak, J. J. Lucena, *J. Chromatogr. A.* 1997, **789**(1-2), 453]. Normalmente, la baja riqueza deriva

de los procedimientos que se emplean en la síntesis de los productos comerciales, ya que junto con los ligandos activos se obtienen, entre otros subproductos, isómeros posicionales que no poseen propiedades quelantes y que son muy difíciles de separar de los sustratos activos.

- 5 Se conocen varios procedimientos para la preparación de EDDHA y otros ligandos estructuralmente relacionados. Básicamente se les puede agrupar en dos tipos: a) los que emplean la reacción de fenoles con ácido glioxílico ó glioxalatos y b) los basados en el empleo de ácido cianhídrico (HCN).

 (a). El primer procedimiento consiste en la reacción, en medio alcalino, de un
10 fenol, ácido glioxílico (ó una de sus sales, especialmente glioxalato sódico) y una diamina, empleando como disolvente un medio hidroalcohólico [U.S. Pat. No. 5,354,897]. Mediante este procedimiento se pueden obtener tanto EDDHA como sus derivados aril sustituidos, si se parte de fenoles funcionalizados en posición 4 [U.S. Pat. No. 3,903,119], [U.S. Pat. No. 3,981,712], [U.S. Pat. No. 5,152,820], [U.S. Pat.
15 No. 4,130,582].

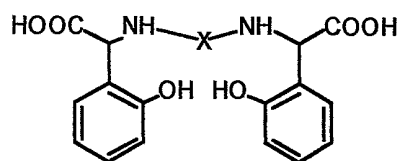
 La primera etapa de la reacción es una sustitución electrófila aromática en el fenol que conduce a mezclas de productos *orto* y *para*-sustituidos, muy difíciles de separar, y en las que el isómero *para* en ocasiones es el producto mayoritario. A diferencia del isómero *orto*, el ácido etilendiamino-*N,N'*-bis(4-hidroxifenil)acético
20 (*para*-EDDHA) no tiene interés alguno como agente quelante, ya que no puede formar quelatos estables. Para subsanar estos inconvenientes, se han descrito algunas modificaciones del método destinadas a incrementar el porcentaje de producto *orto*-sustituido, como por ejemplo el empleo de catalizadores metálicos durante el proceso [E.P. Pat. No 0, 331, 556]. A pesar de todo, el isómero *orto* se obtiene acompañado
25 del producto *para* sustituido con porcentajes que oscilan entre el 20% y el 50%.

 Otro procedimiento alternativo consiste en la reacción de fenol con ácido glioxílico en medio alcalino, para obtener una mezcla de ácidos *orto* y *para* hidroximandélicos [U.S. Pat. No. 5,248,816], [U.S. Pat. No. 5,354,897]. Una vez separados, el isómero *orto* se puede utilizar como precursor del EDDHA, por
30 oxidación al correspondiente α -cetoácido, reacción con etilendiamina y reducción [WO 94/14746].

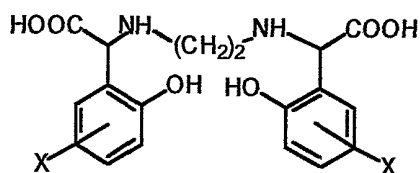
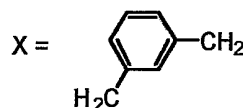
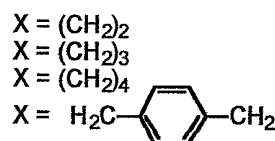
- (b). En segundo lugar, los métodos que se basan en el empleo de HCN, utilizan como precursores diiminas obtenidas a partir de salicilaldehidos y diaminas, que son transformadas en los dinitrilos correspondientes por reacción con HCN, líquido ó generado *in situ* a partir del tratamiento de cianuros al pH adecuado [U.S. Pat. No 2,921,847]. Los ligandos se obtienen finalmente por hidrólisis ácida de los aminonitrilos. La elevada toxicidad del HCN y los riesgos que su manipulación implica son los principales inconvenientes de éste método.

Breve descripción de la invención

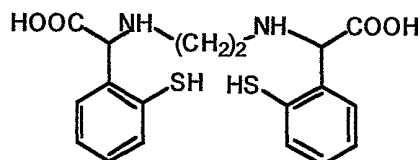
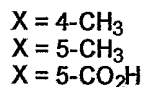
- La presente invención consiste en un nuevo procedimiento que permite la síntesis de ácidos bis(2-hidroxifenil)aminoacéticos (1), que presentan los grupos amino unidos por cadenas hidrocarbonadas de diferente longitud y estructura, de ácidos etilendiamino-bis(2-hidroxi)fenilacéticos (2) distintamente sustituidos en el anillo aromático y de ácidos etilendiamino-bis(2-sulfanil)fenilacéticos (3). Estos compuestos se obtienen con alto grado de pureza y con buenos rendimientos.



1

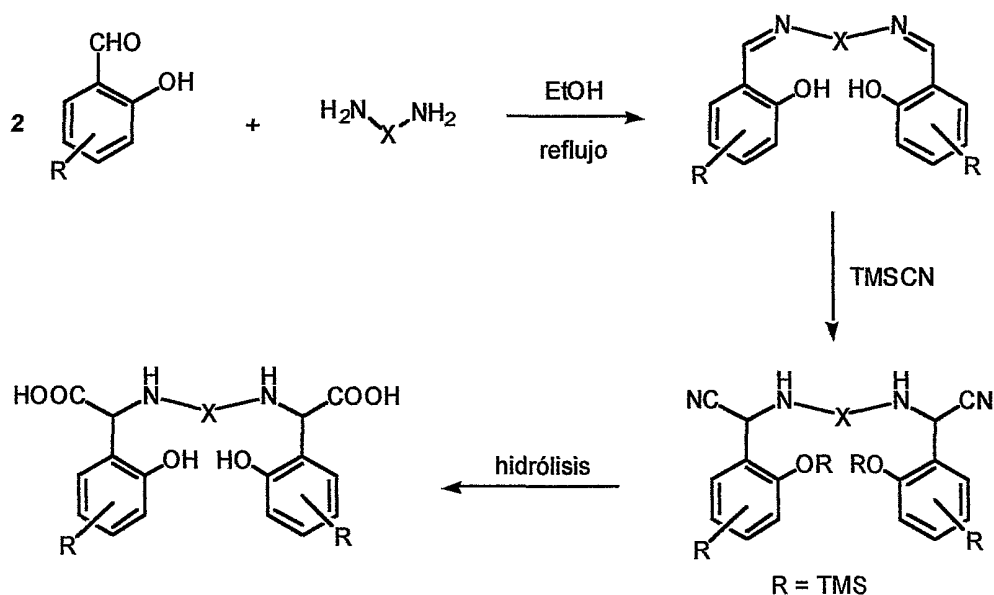


2



3

El procedimiento que se recoge en el Esquema, consiste en la formación de bis- α -aminonitrilos por reacción de las correspondientes diiminas con cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) u otro reactivo equivalente no generador de HCN en el medio, seguido de hidrólisis ácida del nitrilo para conducir a los ligandos anteriormente mencionados.



Esquema

Las diiminas de partida, a su vez, se obtienen cuantitativamente por reacción entre salicilaldehidos sustituidos y las correspondientes diaminas, en proporción molar (2:1) y a reflujo de etanol. En el caso de los ligandos 3 se emplea como producto de partida 2-(*terc*butilio)benzaldehido. La síntesis de α -aminonitrilos mediante el empleo de reactivos que eviten la generación de ácido cianhídrico (HCN) en el medio de reacción, evita los problemas derivados de la elevada toxicidad de éste último y los riesgos que conllevan tanto la manipulación del HCN líquido como la generación *in situ* de este reactivo a partir de una de sus sales. Por otra parte, y a diferencia de los métodos más utilizados en la actualidad para la preparación de ligandos comerciales, el procedimiento que se describe en esta invención permite obtener ligandos isomérica y químicamente puros, con distinto tipo y grado de sustitución en los anillos

bencénicos y con cadenas espaciadoras entre los átomos de nitrógeno, de diferente longitud y estructura.

El método descrito, objeto de la presente invención, compite por su versatilidad, sencillez y rendimiento con los previamente recogidos en la bibliografía. Además,
5 parte de productos asequibles, transcurre en sólo tres pasos y los rendimientos de los productos obtenidos en todos ellos, son altos.

Exposición detallada de la invención

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no
10 son limitativos de su alcance.

Ejemplo 1: ácido etilendiamino-bis(2-hidroxifenilacético)

(a) Se disuelven salicilaldehído y etilendiamina (en relación molar 2:1) en etanol, y la mezcla se refluje durante 2 horas. La reacción se agita a temperatura ambiente
15 durante otras 2 horas y el sólido obtenido se filtra y se seca. La diimina [*J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 105] se obtiene con 96% de rendimiento en forma de un sólido cristalino de color amarillo .

(b) Sobre una disolución de la diimina obtenida anteriormente, en tetrahidrofurano anhidro (THF), a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota cianuro de trimetil sililo (TMSCN). La relación molar diimina:TMSCN es 1:5. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, al cabo de ese tiempo se adiciona disolución saturada de cloruro amónico (NH₄Cl), se extrae con eter, la fase etérea se lava con agua y finalmente se seca sobre sulfato
20 magnésico(MgSO₄). Una vez eliminado el disolvente a vacío, el etilendiamino-bis(2-hidroxifenil)acetonitrilo [*J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 105] se obtiene con rendimiento cuantitativo.

(c) Sobre el α -aminonitrilo recién preparado se añade con agitación, ácido clorhídrico concentrado y se calienta la suspensión obtenida a 50 °C durante 5 horas. Al cabo de
30 este tiempo, se enfría el matraz, se añade agua en cantidad suficiente para que la

concentración de ácido sea 6N y se calienta de nuevo a reflujo durante 8 horas. Al cabo de este tiempo se enfría la disolución y se ajusta a pH 3 por adiciones sucesivas de NaOH 6N. El precipitado obtenido se filtra, se lava sucesivamente con agua fría, etanol y acetona. Una vez seco, el ácido etilendiamino-bis(2-hidroxifenilacético) [*J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 105] se obtiene como un sólido pulverulento, con 62% de rendimiento a partir de la diimina.

Ejemplo 2: ácido propilendiamino-bis(2-hidroxifenilacético)

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida salicilaldehído y propilendiamina. Después de la hidrólisis, el ácido propilendiamino-bis(2-hidroxifenilacético) se precipita a pH 4.3 y se obtiene con 41% de rendimiento a partir de la diimina.

Ejemplo 3: ácido butilendiamino-bis(2-hidroxifenilacético)

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida salicilaldehído y butilendiamina. Después de la hidrólisis el ácido butilendiamino-bis(2-hidroxifenilacético) se precipita a pH 4.4 y se obtiene con 54% de rendimiento a partir de la diimina.

Ejemplo 4: ácido *p*-xililendiamino-bis(2-hidroxifenilacético)

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida salicilaldehído y *p*-xililendiamina. Después de la hidrólisis el ácido *p*-xililendiamino-bis(2-hidroxifenilacético) se precipita a pH 4.7 y se obtiene con 73% de rendimiento a partir de la diimina.

25

Ejemplo 5: ácido *m*-xililendiamino-bis(2-hidroxifenilacético)

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida salicilaldehído y *m*-xililendiamina. Después de la hidrólisis el ácido *m*-xililendiamino-bis(2-hidroxifenilacético) se precipita a pH 4.5 y se obtiene con 50% de rendimiento a partir de la diimina.

30

Ejemplo 6: ácido etilendiamino-bis(2-hidroxi-5-metilfenilacético)

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 5-metilsalicilaldehído y etilendiamina. Después de la hidrólisis el ácido etilendiamino-bis(2-hidroxi-5-metilfenilacético) [U.S. Pat. No. 5,152,820, U.S. Pat. No. 4,130,582] se precipita a pH 4.3 y se obtiene con 63% de rendimiento a partir de la diimina.

5

Ejemplo 7: ácido etilendiamino-bis(2-hidroxi-4-metilfenilacético)

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 4-metilsalicilaldehído y etilendiamina. Después de la hidrólisis el ácido etilendiamino-bis(2-hidroxi-4-metilfenilacético) se precipita a pH 3.7 y se obtiene con 50% de rendimiento a partir de la diimina.

10

Ejemplo 8: ácido etilendiamino-bis(2-hidroxi-5-carboxifenilacético)

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 5-carboximetilsalicilaldehído y etilendiamina. Después de la hidrólisis el ácido etilendiamino-bis(2-hidroxi-5-carboxifenilacético) [U.S. Pat. No. 4,130,582] se obtiene con 20 % de rendimiento a partir de la diimina.

15

Riqueza de los agentes quelantes

La riqueza de los agentes quelantes preparados según el procedimiento descrito en la presente invención se ha determinado por valoración fotométrica automática ($\lambda = 480$ nm), obteniéndose valores que oscilan entre 82 y 95%. La valoración de las muestras por HPLC condujo a resultados análogos a los obtenidos mediante la determinación fotométrica.

25

Reivindicaciones

1. Método para la preparación de ácidos bis-amino(2-hidroxifenil)acéticos, que
5 responden a la fórmula general (1), ácidos etilendiamino-bis(2-hidroxi)arilacéticos
que responden a la fórmula general (2) y ácidos etilendiamino-bis(2-
sulfanil)fenilacéticos que responden a la fórmula general (3), mediante un proceso
consistente en (a) Formación de una diimina por reacción entre salicilaldehído, un
10 salicilaldehído sustituido en el anillo aromático ó 2-terbutiltiobenzaldehído y una
diamina. (b) Reacción de la diimina con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) u otro
reactivo equivalente no generador de HCN en el medio de reacción, en un medio
acuoso ó en un disolvente orgánico y en ausencia ó presencia de catalizador. (c)
Hidrólisis ácida ó básica del amino nitrilo obtenido en la etapa anterior, al amino
ácido correspondiente.
- 15 2. Método, según la reivindicación 1, que se puede aplicar a la síntesis de ácidos bis
amino(2-hidroxil)aril acéticos en los que las cadenas carbonadas que unen los grupos
amino pueden ser de distinta longitud y estructura y en los que pueden introducirse
uno ó varios sustituyentes en los anillos aromáticos.
3. Método, según la reivindicación 1, caracterizado por el empleo de cianuro de
20 tributil estaño (Bu_3SnCN) como agente de transferencia de cianuro.
4. Método, según la reivindicación 1, caracterizado por el empleo de
 $\text{Et}_4\text{NAg}(\text{CN})_2$ como agente de transferencia de cianuro.
5. Método, según la reivindicación 1, caracterizado por el empleo de Et_2AlCN como
agente de transferencia de cianuro.
- 25 6. Método, según la reivindicación 1, caracterizado por el empleo de un agente de
transferencia de cianuro y de un catalizador ácido de Lewis durante la reacción de
formación del nitrilo.
7. Método, según la reivindicación 1, caracterizado por el empleo de un agente de
transferencia de cianuro y de un catalizador quiral durante la reacción de formación
30 del nitrilo.

8. Método, según la reivindicación 1, en el que la obtención del amino nitrilo se lleva a cabo en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes.
9. Método, según la reivindicación 1, en el que la obtención del amino nitrilo se lleva a cabo en un medio acuoso.
- 5 10. Método, según la reivindicación 1, en el que la hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico se realiza en dos etapas, consistentes en transformación del nitrilo en la amida correspondiente e hidrólisis de la amida al ácido carboxílico.
11. Método, según la reivindicación 1, en el que la hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico se realiza en dos etapas, consistentes en transformación del nitrilo en el
- 10 ester correspondiente e hidrólisis del ester al ácido carboxílico.
12. Método, según la reivindicación 1, en el que antes de la etapa de hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico, se lleva a cabo la protección del grupo amino.
13. Método, según la reivindicación 1, en el que la transformación del nitrilo en el ácido carboxílico se lleva a cabo mediante una hidrólisis enzimática.
- 15 14. Método, según reivindicaciones anteriores, en el que los ácidos bis amino(2-hidroxi)aril acéticos se obtienen isomérica y químicamente puros.
15. Método, según reivindicaciones anteriores, en el que los ligandos obtenidos se obtienen con riquezas que oscilan entre el 82 y el 95%.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/ ES 01/ 00243**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER ⁶:**

IPC7 : C07C 229/36, 227/26, 323/63

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 : C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4130582 A (PETREE et al), 19 December 1978 (19.12.78) Whole document.Cited in application.	1,2
A	EP 331556 A (PROTEX) 06 September 1989 (06.09.89) Whole document. Cited in application.	1,2
A	US 2824128 A (DEXTER), 18 February 1958 (18.02.58) Whole document.	1,2
A	US 2921847 (KNELL et al), 19 January 1960 (19.01.60) Example 1. Cited in application.	1,2
A	US 4730066 A (WHITE), 08 March 1988 (08.03.88) Claim 1.	1,2



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 September 2001 (17.09.01)Date of mailing of the international search report
25 September 2001 (25.09.01)Name and mailing address of the ISA/
S.P.T.O

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00243

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Base de datos CAPLUS en STN, AN 1993: 21997 (CAS 118: 21997) & Tetrahedron Letters, vol. 33 (42), páginas 6295-6298, 1992 J. Leblanc et al. "Synthesis of α -aminonitriles by self-catalyzed, stoichiometric reaction of primary amines, aldehydes and trimethylsilyl cyanide" Abstract.	1-15
A	Base de datos CAPLUS en STN, AN 1988:423334 (CAS 109: 23334), & Australian Journal Chemistry, vol. 40 (10), páginas 1695-1704, 1987. G. Wilson "Phenolic analogs of amino carboxylic acid ligands. I. Synthesis and caracterizacion of N, N'-ethylen-bis [2-(o-hydroxyphenyl) glycines] (EHPG)". Abstract.	1-15
A	Chemical Abstracts, vol. 54, abstract 10909d, 1960 & Journal Organic Chemistry, vol. 24, páginas 1905-1907, 1959. A. Frost et al. "Addition of hydrogen cyanide to aromatic Schiff bases" Abstract.	1, 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 01/00243

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4130582 A	19.13.1978	GB 1599256	30.09.1981
		CH 633257	30.11.1982
EP 331556 A	06.09.1989	FR 2627772	01.09.1989
US 2824128 A	18.02.1958	NONE	
US 2921847 A	19.01.1960	CA 727128	01.02.1966
US 4730066 A	08.03.1988	NONE	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00243

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07C 229/36, 227/26, 323/63

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 4130582 A (PETREE et al.), 19.12.1978. Todo el documento. Citado en la solicitud.	1, 2
A	EP 331556 A (PROTEX) 06.09.1989. Todo el documento. Citado en la solicitud.	1, 2
A	US 2824128 A (DEXTER), 18.02.1958. Todo el documento.	1, 2
A	US 2921847 (KNELL et al.), 19.01.1960. Ejemplo 1. Citado en la solicitud.	1, 2
A	US 4730066 A (WHITE), 08.03.1988. Reivindicación 1.	1, 2

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales 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 que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"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.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 17 septiembre 2001 (17.09.2001)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

25 SEP 2001

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
Pilar Fernández

n° de teléfono +34 91 349 53 52

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud int al n°

PCT/ES 01/00243

C (Continuación).

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	Base de datos CAPLUS en STN, AN 1993: 21997 (CAS 118: 21997) & Tetrahedron Letters, vol. 33 (42), páginas 6295-6298, 1992 J. Leblanc et al. "Synthesis of α -aminonitriles by self-catalyzed, stoichiometric reaction of primary amines, aldehydes and trimethylsilyl cyanide" Resumen.	1-15
A	Base de datos CAPLUS en STN, AN 1988:423334 (CAS 109: 23334), & Australian Journal Chemistry, vol. 40 (10), páginas 1695-1704, 1987. G. Wilson "Phenolic analogs of amino carboxylic acid ligands. I. Synthesis and characterization of N, N'-ethylen-bis [2-(o-hydroxyphenyl) glycines] (EHPG)". Resumen.	1-15
A	Chemical Abstracts, vol. 54, abstract 10909d, 1960 & Journal Organic Chemistry, vol. 24, páginas 1905-1907, 1959.A. Frost et al. "Addition of hydrogen cyanide to aromatic Schiff bases" Resumen.	1, 2

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00243

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4130582 A	19.13.1978	GB 1599256	30.09.1981
		CH 633257	30.11.1982
EP 331556 A	06.09.1989	FR 2627772	01.09.1989
US 2824128 A	18.02.1958	NINGUNO	
US 2921847 A	19.01.1960	CA 727128	01.02.1966
US 4730066 A	08.03.1988	NINGUNO	