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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
18 de Noviembre de 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/099147 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
C07D 213/55, 417/12 // A61K 31/44, A61P 3/10

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2004/070031

(22) Fecha de presentación internacional:
4 de Mayo de 2004 (04.05.2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200301075 9 de Mayo de 2003 (09.05.2003) ES

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: **MEDICHEM, S.A.** [ES/ES]; Fructuós Gelabert 6-8, Sant Joan Despí, E-08970 Barcelona (ES).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/Solicitante *(para US solamente)*: **DURAN LOPEZ, Ernesto** [ES/ES]; Fructuós Gelabert 6-8, Sant Joan Despí, E-08970 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: **ELZABURU, Alberto, de**; Miguel Angel, 21, E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

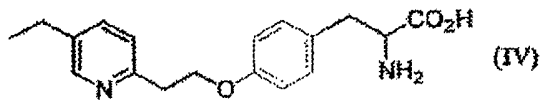
(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— *con informe de búsqueda internacional*
— *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones*

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: INTERMEDIATE COMPOUND WHICH IS USED FOR THE PREPARATION OF PIOGLITAZONE

(54) Título: COMPUESTO INTERMEDIO ÚTIL PARA LA PREPARACIÓN DE PIOGLITAZONA



(IV)

(57) Abstract: The invention relates to a compound having formula (IV), which is an intermediate compound that is used for the preparation of pioglitazone. The invention also relates to a method of obtaining the novel compound (IV) from a natural product, L-tyrosine, in which the amino group, in the form of an imino-aromatic group, is protected. The invention further relates to a method of obtaining pioglitazone from the aforementioned intermediate compound.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV) que es un intermedio útil para la preparación de pioglitazona. También se refiere a un procedimiento de obtención del nuevo compuesto (IV) a partir del producto natural, L-tirosina, en el quo se protege el grupo amino en forma de grupo imino aromático, y a un procedinniento de obtención de pioglitazona a partir de dicho intermedio.

WO 2004/099147 A1

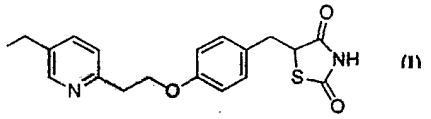
COMPUESTO INTERMEDIO ÚTIL PARA LA PREPARACIÓN DE PIOGLITAZONA

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un compuesto intermedio útil en la síntesis de pioglitazona, a su procedimiento de obtención a partir de un producto natural, L-tirosina, y a un procedimiento de obtención de pioglitazona a partir de dicho intermedio.

Estado de la técnica anterior

Pioglitazona es la denominación común internacional de (±)-5-[[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona de fórmula (I):



(I)

La pioglitazona y sus propiedades antidiabéticas fueron descritas por primera vez en EP-A-193256.

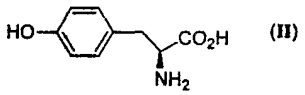
En EP-A-193256 se describe la obtención de pioglitazona (I) a partir de 2-(5-etil-2-piridil)etanol y 4-fluoronitrobenceno. El principal inconveniente de este proceso es la reacción de Meerwein entre el derivado de anilina y acrilato de metilo, catalizada por sales de cobre, que genera subproductos y transcurre con rendimientos bajos.

En EP-A-257781, EP-A-506273 y EP-A-816340 se describen procedimientos para la obtención de pioglitazona que comprenden la reacción de un derivado del 2-(5-etil-2-piridil)etanol, que tiene el grupo hidroxilo activado mediante un grupo saliente, con una sal de metal alcalino del p-hidroxibenzaldehído. Dicho proceso de obtención incluye una etapa de hidrogenación a alta presión que es difícil de escalar industrialmente puesto que se necesitan instalaciones especiales. La solicitud de patente WO9313095A1 ha intentado resolver este problema usando el borohidruro sódico como agente reductor y cloruro de cobalto, altamente tóxico, como catalizador.

En la solicitud de patente WO02088120A1 se enuncian dos procedimientos que pueden utilizar la tirosina, aminoácido natural, como producto de partida para la obtención de pioglitazona.

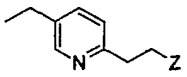
Uno de dichos procedimientos se encuentra descrito en el ejemplo 3 de la solicitud de patente WO02088120A1. El rendimiento global de dicho proceso es inferior al 10 %, que resulta ser demasiado bajo para que el proceso pueda ser considerado industrialmente útil.

El otro procedimiento de la solicitud de patente WO02088120A1 que también utiliza la tirosina como producto de partida, se encuentra enunciado solamente de forma general, y no hay ninguna concreción en la citada solicitud de patente que describa una realización práctica del mismo. Dicho procedimiento enunciado de forma general comprendería la reacción del aminoácido natural L-tirosina (II)



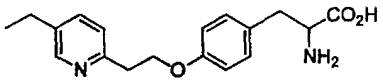
(II)

o un éster del mismo, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

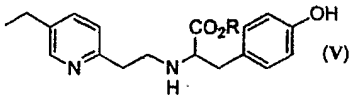
en la que Z es un grupo saliente, para la supuesta obtención del compuesto de fórmula (IV)



(IV)

el cual, después de varias etapas adicionales, debiera conducir a pioglitazona. En la citada solicitud de patente no se describe el compuesto (IV), ni un procedimiento para su preparación.

Sin embargo, la reacción directa entre la L-tirosina o un éster de la misma con el compuesto de fórmula (III) resulta inviable en la práctica. Los autores de la presente invención han comprobado experimentalmente que dicha reacción genera el compuesto indeseado (V)

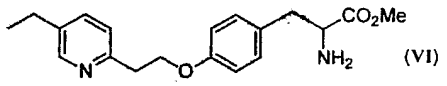


(V)

Este compuesto (V) se genera mediante una reacción de N-alquilación del grupo amino de la L-tirosina sobre el compuesto (III) con eliminación del grupo saliente Z. El compuesto (V) obtenido no es un intermedio cuya estructura permita obtener pioglitazona, de acuerdo con el esquema sintético propuesto en la solicitud de patente WO02088120A1.

Existe pues la necesidad de disponer de un procedimiento de obtención de pioglitazona a partir de un producto fácilmente accesible como es la L-tirosina natural con un buen rendimiento.

En la solicitud de patente JP-A-2000344748 se describe el éster metílico de fórmula (VI)



(VI)

que se utiliza en la obtención de compuestos con una estructura claramente distinta de la pioglitazona, ya que no poseen la estructura derivada de la tiourea presente en la pioglitazona.

Objeto de la invención

El objeto de la invención es un nuevo compuesto intermedio útil en la preparación de pioglitazona.

En un segundo aspecto, la invención tiene también como objeto un procedimiento para la obtención del nuevo compuesto intermedio.

En un tercer aspecto, la invención tiene también como objeto un procedimiento basado en el procedimiento anterior que incluye, además, etapas adicionales que permiten la obtención de pioglitazona.

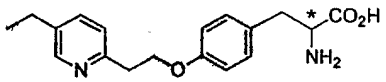
En un cuarto aspecto, la invención también tiene como objeto el uso del nuevo compuesto intermedio en la preparación de pioglitazona.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención han descubierto un nuevo compuesto que es un intermedio útil en la preparación de pioglitazona. Este compuesto, no descrito anteriormente, se puede obtener mediante un procedimiento sencillo a partir de una materia prima de origen natural, fácilmente accesible, como es el aminoácido L-tirosina.

Además, dicho intermedio se puede transformar en pioglitazona con un buen rendimiento.

El nuevo compuesto responde a la fórmula (IV):



(IV)

El compuesto de fórmula (IV) presenta un centro quiral, en la fórmula anterior señalado con un asterisco, por lo que puede presentarse en forma de cualquiera de sus dos enantiómeros puros, de mezclas racémicas, o de mezclas enriquecidas en alguno de sus dos enantiómeros. Todas estas formas mencionadas integran la presente invención. El compuesto (IV) también puede presentarse en forma de sales, solvatos e hidratos.

El segundo aspecto de la invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención del compuesto (IV).

La preparación del compuesto de fórmula (IV) a partir de la L-tirosina o un éster de la misma requiere que la reacción de la L-tirosina con el compuesto (III) tenga lugar a través del grupo hidroxilo fenólico de la L-tirosina, y no a través del grupo amino de la misma. Tal y como se ha señalado antes al comentar la solicitud de patente WO02088120A1, la reacción directa entre ambos compuestos conduce al intermedio indeseado de fórmula (V).

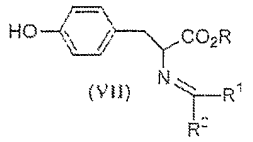
A priori podría pensarse que una solución al problema podría consistir en la protección del grupo amino de la L-tirosina, para evitar la indeseada reacción de dicho grupo amino con el grupo electrófilo Z del compuesto (III), y obtener de esta forma el intermedio correcto de fórmula (IV).

Sin embargo, los autores de la presente invención han comprobado que la protección del grupo amino de la L-tirosina, o de un éster de la misma, mediante grupos protectores habituales de grupos amino como son el acetilo, el *tert*-butiloxicarbonilo, el benciloxicarbonilo o el etiloxicarbonilo, no resuelve el problema, ya que el uso de dichos grupos protectores solamente permite obtener el compuesto (IV) con un rendimiento muy bajo.

Los inventores han descubierto que, sorprendentemente, la protección del grupo amino de la L-tirosina o de un éster de la misma en forma de grupo imino aromático resuelve el problema planteado, permitiendo preparar el compuesto (IV) con

un rendimiento elevado sin generar intermedios indeseados, lo que permite, a su vez, la obtención de pioglitazona (I) con buenos rendimientos y en buenas condiciones de pureza.

Así, el compuesto de fórmula (IV) puede prepararse con buenos rendimientos según un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

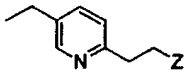
en la que: R puede ser hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4; R^1 y R^2 pueden ser indistintamente hidrógeno o un grupo arilo de fórmula



en la que R^3 y R^4 pueden ser indistintamente hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_4;

con la condición de que R^1 y R^2 no pueden ser hidrógeno a la vez,

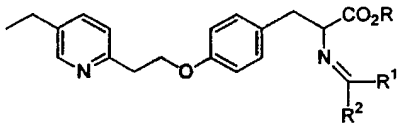
con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que Z es un grupo saliente,

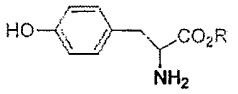
para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

que, posteriormente, se somete a la desprotección del grupo amino y a la hidrólisis del grupo éster.

El compuesto de fórmula (VII), en el que el grupo amino se encuentra protegido en forma de grupo imino aromático, se puede obtener a partir de la L-tirosina o de un éster de la misma de fórmula (IX)


(IX)

en la que R tiene el significado mencionado anteriormente,

por reacción con un compuesto carbonílico de fórmula

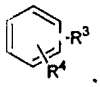
R^1COR^2,

en la que R^1 y R^2 tienen los significados mencionados anteriormente.

Estas reacciones de protección del grupo amino se pueden realizar según cualquiera de los métodos descritos en el libro "Protective Groups in Organic Sintesis" de T.W.Greene y P.G.M.Wuts, Third Edition, Editorial John Wiley & Sons, 1999 (ISBN 0-471-16019-9) (Páginas 586-589). Por ejemplo, la reacción de un grupo amino con benzaldehído (R^1 = hidrógeno y R^2 = fenilo) protege dicho grupo amino en forma de bencilidenamino.

Preferiblemente R se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo o *tert*-butilo. Más preferiblemente, R es el grupo metilo.

Preferiblemente R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo arilo

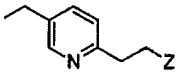


en el que R^3 y R^4 pueden ser indistintamente hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo alcoxi C_1-C_4, y más preferiblemente R^1 es hidrógeno y R^2 es fenilo.

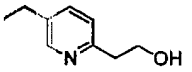
El compuesto de fórmula (IX), en el caso de que R sea un grupo alquilo C_1-C_4, es un éster de la tirosina, que se puede obtener por reacción de esterificación de la L-tirosina (II) con un alcohol alifático C_1-C_4, mediante catálisis ácida. Eventualmente se puede activar el grupo carboxilo de la L-tirosina para facilitar la reacción con el alcohol alifático C_1-C_4.

Resulta especialmente preferido el compuesto de fórmula (IX) en el que el grupo R es el grupo metilo, es decir, el éster metílico de la tirosina. Este compuesto puede obtenerse por reacción de la L-tirosina (II) con alcohol metílico en presencia de cloruro de tionilo, como agente activante del grupo carboxilo de la L-tirosina.

Los compuestos de fórmula (III)


(III)

en la que Z es un grupo saliente, pueden obtenerse por métodos convencionales. Por ejemplo, el compuesto en el que el grupo saliente Z es un éster metanosulfónico (mesilato) se puede obtener según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 2 de EP-A-506273, citada anteriormente, a partir del 2-(5-etilpiridin-2-il)etanol, (X):



(X)

El grupo Z presente en los compuestos de fórmula (III) es un grupo saliente susceptible de sufrir un ataque nucleofílico. Los grupos salientes son conocidos por el experto y se encuentran descritos en el libro "Advanced Organic Chemistry" de J.March, 3ª Edición, Editorial John Wiley & Sons, 1985 (Páginas 310-316). A título de ejemplo y de forma no exhaustiva, los grupos salientes pueden ser:

- Átomos de halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo)
- Ésteres sulfónicos (tosilato, brosilato, nosilato, mesilato)
- Ésteres fluoroalquilsulfónicos (triflatos, nonaflatos, tresilatos)
- Iones oxonio
- Percloratos de alquilo
- Ésteres de amonioalcanosulfonatos (betilatos)

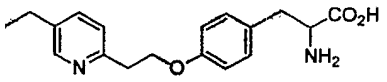
Resultan preferidos los grupos Z en los que el grupo saliente es un éster sulfónico, más preferiblemente el grupo metanosulfonilo (mesilo = OMs).

Las reacciones de desprotección del grupo protector de amino son conocidas por el experto en la materia y se encuentran descritas en el libro de T.W.Greene *et al*, citado anteriormente. En el caso del grupo bencilidenamino, la desprotección se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico, o por hidrogenación catalizada con paladio sobre carbono como catalizador, o por reacción con hidrazina a reflujo de etanol.

La reacción de hidrólisis del grupo éster es bien conocida por el experto en la materia y puede realizarse tanto en medio ácido como en medio alcalino.

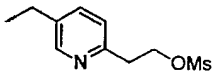
Los inventores han comprobado experimentalmente que en el proceso desarrollado se produce racemización y se obtiene el producto (IV) en forma racémica. Esto permite utilizar como producto de partida la forma enantioméricamente pura y más económica del aminoácido natural tirosina (L-tirosina), y no es necesario emplear la tirosina racémica, más cara, para obtener la pioglitazona, que se comercializa también en forma racémica.

En una realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula (IV)

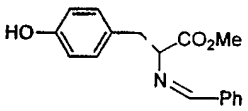


(IV)

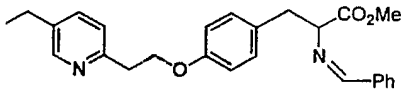
se obtiene mediante un procedimiento que comprende la reacción del compuesto de fórmula



con el compuesto de fórmula



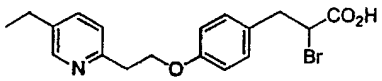
para obtener el compuesto de fórmula



que, posteriormente, se somete a la desprotección del grupo bencilidenamino y a la hidrólisis del éster metílico.

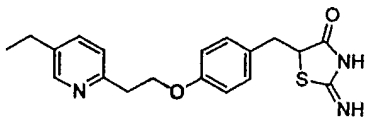
En un tercer aspecto de la invención, el procedimiento para la obtención del compuesto (IV) comprende además las siguientes etapas hasta la obtención de pioglitazona (I):

bromación del compuesto (IV) para obtener el compuesto de fórmula (XI)



(XI)

condensación del compuesto (XI) con tiourea para obtener el compuesto de fórmula (XII)



(XII)

(c) hidrólisis del compuesto (XII) para obtener pioglizatona.

La etapa (a) de bromación del compuesto (IV) se puede llevar a cabo según cualquiera de los métodos descritos en WO02088120A1, citada anteriormente, para compuestos análogos. Por ejemplo, mediante la diazotación con nitrito sódico del grupo amino del compuesto (IV) disuelto en ácido bromhídrico acuoso.

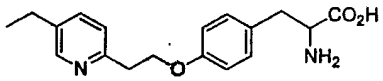
En la etapa (b), la reacción del compuesto (XI) con tiourea se puede llevar a cabo, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 de WO02088120A1 para un compuesto análogo. Así, el compuesto (XI) reacciona con tiourea en el seno de etanol a temperatura de reflujo en presencia de acetato sódico, para dar el compuesto (XII).

Para el experto en la materia, resulta obvio que la etapa (b) también se puede llevar a cabo de forma equivalente entre la tiourea y un éster de alquilo C_1-C_4 del compuesto (XI).

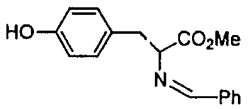
La etapa (c) consiste en la hidrólisis del compuesto (XII) para obtener pioglitazona, y se puede realizar según el ejemplo 1 apartado d) de EP-A-193256, citada anteriormente. En dicho ejemplo se trata el compuesto (XII) con ácido clorhídrico acuoso a temperatura de reflujo y, tras un proceso de aislamiento convencional, se obtienen cristales de pioglitazona.

Ejemplos

Ejemplo 1.- Obtención del compuesto (IV)



1.A.- Obtención del compuesto (VII), en el que R = metilo, R^1 = hidrógeno y R^2 = fenilo

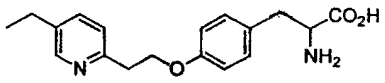


En un matraz de 100 mL de 3 bocas, provisto de agitación magnética, se introducen 5,10 g (28,1 mmoles) de L-tirosina y se suspenden en 30 mL de metanol. Se enfría la suspensión hasta 0°C en un baño de agua/hielo. Se adicionan 4,5 mL (62,0 mmoles) de cloruro de tionilo en 20 minutos. Acabada la adición, se retira el baño de hielo y se deja calentar a temperatura ambiente. Posteriormente, se calienta la

suspensión a reflujo durante 4,5 horas. Se deja enfriar y se evapora el disolvente a sequedad en el rotavapor. Se obtiene un sólido, éster metílico de la tirosina, con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Se añadieron 82,9 g (425 mmoles) del sólido obtenido en la etapa anterior y 43,2 mL (425 mmoles) de benzaldehído sobre 1 L de diclorometano a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el éster metílico de la tirosina con el grupo amino protegido en forma de bencilidenamino, compuesto (VII) en el que R = metilo, R^1 = hidrógeno y R^2 = fenilo, en forma de aceite, que se utiliza en la etapa 1.B.

1.B.- Obtención del compuesto (IV)



Se disolvieron 66,0 g (436 mmoles) de 2-(5-etilpiridin-2-il)etanol, en 500 mL de tolueno. Sobre esta disolución, a temperatura ambiente, se añadieron 72,5 mL (523 mmoles) de trietilamina. La solución resultante se enfrió entre 0 y 10°C, tras lo cual se añadieron 34,0 mL (438 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo, gota a gota, durante 75 minutos. Acabada la adición se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se lavó la fase orgánica con disolución saturada de bicarbonato sódico (400 mL) y con agua (400 mL), y se secó sobre sulfato sódico, obteniéndose una disolución en tolueno del metanosulfonato de 2-(5-etilpiridin-2-il)etilo, compuesto de fórmula (III) en el que Z = OMs.

Dicha disolución en tolueno (equivalente a 436 mmoles) se añadió sobre una mezcla conteniendo 120 g (425 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa 1.A. , 64,5 g (467 mmoles) de carbonato potásico y 2,7 g (8,4 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio. Se añadieron 700 mL adicionales de tolueno, y la suspensión resultante se agitó a 70°C. Transcurridas 8 horas, se añadieron otros 110 mL de la disolución en tolueno citada (equivalente a 93 mmoles) y 14,0 g (191 mmoles) de carbonato potásico sobre la mezcla de reacción, que se continuó agitando a 70°C. Transcurridas 30 horas, se añadieron 2,7 g (8,4 mmoles) de bromuro de

tetrabutilamonio. Una vez completada la reacción (40 horas), se utilizó directamente la suspensión obtenida sin purificar en la siguiente etapa.

Se añadieron 1360 mL de HCl 2N sobre la suspensión obtenida en la etapa anterior. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 70°C. Se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa, descartándose la fase de tolueno. Se cargó nuevamente la fase acuosa en el reactor y se alcalinizó por adición de disolución acuosa de NaOH al 50%. Tras alcalinizar, se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 70°C. Tras enfriar, se lavó la fase acuosa con tolueno (2 x 250 mL) y se neutralizó con HCl concentrado hasta pH 5, precipitando un sólido de color amarillo pálido que se filtró en un Büchner.

El sólido filtrado se sometió a digestión en 825 mL de agua y se recristalizó de metanol, obteniéndose el ácido (±)-2-amino-3-[4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]fenil]propiónico, compuesto (IV), (83,9 g, 62,8% rendimiento global desde la L-tirosina) en forma de sólido de color amarillo pálido. Se comprobó mediante HPLC quiral y mediante experimentos de dispersión óptica rotatoria que el producto se obtiene en forma de mezcla racémica.

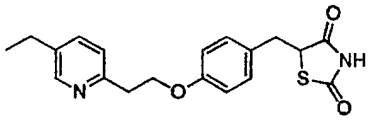
El compuesto es muy poco soluble en los disolventes habituales de RMN. Para registrar sus espectros de 1H y 13C se disuelve una alícuota en HCl 1M en MeOH (anhidro), evaporándose a continuación el disolvente a presión reducida. consiguiente, los espectros de RMN registrados corresponden al doble clorhidrato del compuesto IV. Los datos espectrales son los siguientes:

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,68 (s, 1 H, H6 piridina), 8,48 (d, $^3J_{H3\text{-}H4}$ = 7,8 Hz, 1 H, H4 piridina), 8,05 (d, $^3J_{H3\text{-}H4}$ = 7,8 Hz, 1 H, H3 piridina), 7,22 (d, $^3J_{H2\text{-}H3}$ = 8,6 Hz, 2 H, H3 benceno), 6,93 (d, $^3J_{H2\text{-}H3}$ = 8,6 Hz, 2 H, H2 benceno), 4,42 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5,6 Hz, 2 H, pyr-CH_2-C$\underline{H}_2$O-), 4,21 (dd, $^3J_{Hb\text{-}H}$ = 7,2 Hz, $^3J_{Ha\text{-}H}$ = 6,0 Hz, 1 H, -C$\underline{H}$-COOH), 3,54 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5,6 Hz, 2 H, pyr-C$\underline{H}_2$-CH_2O-), 3,23 (dd, $^2J_{Ha\text{-}Hb}$ = 14,4 Hz, $^3J_{Ha\text{-}H}$ = 6,0 Hz, 1 H, H_a bencílico), 3,13 (dd, $^2J_{Ha\text{-}Hb}$ = 14,4 Hz, $^3J_{Hb\text{-}H}$ = 7,2 Hz, 1 H, H_b bencílico), 2,89 (q, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7,4 Hz, 2 H, pyr-C$\underline{H}_2$-CH_3), 1,33 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7,4 Hz, 3 H, pyr-CH_2-C$\underline{H}_3$).

^{13}C-RMN (CD_3OD, 100 MHz) δ (ppm): 171,11 (-COOH), 159,18 (C2 piridina), 153,15 (C1 benceno), 147,73 (C4 piridina), 143,83 (C5 piridina), 140,95 (C6 piridina), 131,76 (C3 benceno), 128,82 (C3 piridina), 128,19 (C4 benceno), 116,17 (C2 benceno), 66,89

(pyr-CH_2-$\underline{C}H_2O$-), 55,16 (-$\underline{C}H$-COOH), 36,36 (CH_2 bencílico), 34,15 (pyr-$\underline{C}H_2$-CH_2O-), 26,30 (pyr-$\underline{C}H_2$-CH_3), 14,85 (pyr-CH_2-$\underline{C}H_3$).

Ejemplo 2.- Obtención de pioglitazona (I)



En un matraz de 500 mL de 3 bocas se introducen 60,0 g (190,9 mmoles) de compuesto (IV), y se suspenden en 170 mL de agua. Se añaden 86,0 mL (765,2 mmoles) de ácido bromhídrico concentrado (48%), observándose la disolución del compuesto inicial. La disolución resultante se enfría en un baño de agua/hielo a 3°C. Se adicionan lentamente (1 h) 20,4 g (295,7 mmoles) de nitrito sódico disueltos en 41 mL de agua, a través de un embudo de adición de presión compensada. Finalizada la adición se agita durante otras 3 horas en el baño de agua/hielo y a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente se observa la precipitación de un aceite de color marrón, que se extrae con diclorometano. Tras secar y evaporar la fase orgánica, se obtiene un aceite rojizo que se emplea directamente en la siguiente etapa.

En un matraz de 1L de una boca, provisto de agitación magnética, se introduce el aceite obtenido en la etapa anterior, junto con 25,0 g (328,4 mmoles) de tiourea y 28,0 g (341,3 mmoles) de acetato sódico anhidro. Se suspende la mezcla en 585 mL de etanol absoluto, y se agita a reflujo durante 5 horas. Se deja agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evapora el disolvente a sequedad en el rotavapor, y se suspende el residuo obtenido en una mezcla de 175 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico y 175 mL de acetato de etilo. Se agita la suspensión resultante durante 3 horas a temperatura ambiente, y se filtra en un Büchner el sólido precipitado, lavándolo con 2 x 85 mL de acetato de etilo. Se obtienen 34,4 g de un sólido rojizo que es idéntico por RMN y HPLC a una muestra del compuesto (XII) sintetizado por la ruta descrita la patente EP193256B1.

En un matraz de 1 L de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, se introducen 29,9 g (84,1 mmoles) del sólido rojizo obtenido en la etapa anterior. Se añaden 240 mL de agua y 36,8 mL de ácido clorhídrico concentrado, y se agita la disolución resultante durante 8 horas a reflujo. Se neutraliza la mezcla obtenida con

NaOH hasta pH 8 y se filtra el sólido obtenido. Se obtienen 23,6 g (40,7 % de rendimiento desde el producto (IV)) de pioglitazona.

El rendimiento global desde L-tirosina hasta pioglitazona es del 25,6 %.

Ejemplo comparativo 1.- Obtención del compuesto (IV) utilizando el grupo *tert*-butiloxicarbonilamino como grupo protector de amino

En un matraz de 250 mL, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera anhidra, se cargan 10,0 g (51,4 mmoles) de éster metílico de L-tirosina y se disuelven en 50 mL de diclorometano. Se añaden 14,2 mL (102,4 mmoles) de trietilamina y se enfría la disolución a 0°C con un baño de agua/hielo. Se añade lentamente (2,5 h) una disolución de 13,4 g (61,4 mmoles) de dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O) en 30 mL de diclorometano. Finalizada la adición, se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se añaden 100 mL de agua y se extrae la fase orgánica, que se lava con 2 x 20 mL de agua, 2 x 40 mL de HCl 1 M, 2 x 40 mL de agua y 2 x 40 mL de disolución saturada de NaCl. Se seca y se evapora la fase orgánica, obteniéndose 13,7 g (90,4% rendimiento) de un aceite que se emplea en la siguiente reacción de sustitución.

En un matraz de 500 mL de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, se cargan los 13,7 g (46,4 mmoles) del aceite obtenido en la etapa anterior, 10,6 g (46,2 mmoles) de metanosulfonato de 2-(5-etilpiridin-2-il)etilo, obtenido por evaporación de la disolución en tolueno resultante de la primera etapa del ejemplo 1.B., y 7,0 g (50,6 mmoles) de carbonato potásico. Se añaden 150 mL de tolueno y 50 mL de MeOH, y se agita la mezcla a reflujo (65°C) durante 18 horas. Tras este tiempo, se evapora el disolvente y se redisuelve el residuo obtenido en 50 mL de AcOEt y 20 mL de agua. Se extrae y se lava la fase orgánica con 2 x 20 mL de NaOH al 10%. Se seca y se evapora a sequedad la fase orgánica. Se obtiene un aceite que pesa 14,6 g, que se somete sin purificar a la etapa de desprotección del grupo *tert*-butiloxicarbonilamino.

Los 14,6 g (34,0 mmoles) del aceite obtenido en la etapa anterior se introducen en un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética. Se cargan 10,1 g (179,5 mmoles) de KOH y se disuelve la mezcla en 100 mL de metanol/agua 1:1. Se calienta la disolución resultante a reflujo durante 2 horas. Se evapora el metanol en el rotavapor y se extrae la fase acuosa con 2 x 30 mL de acetato de etilo. Se seca y se

evapora la fase orgánica. Se obtiene un aceite que pesa 15,9 g. Dicho aceite se introduce en un matraz de 250 mL y se disuelve en 200 mL de MeOH. Se añaden 9,2 mL (126,1 mmoles) de cloruro de tionilo y se calienta la disolución a reflujo durante 1 hora. Se evapora el disolvente en el rotavapor. Se redisuelve el crudo obtenido en 50 mL de diclorometano. Se añade disolución saturada de bicarbonato sódico hasta llegar a pH 6. Se extrae la fase orgánica, se seca y se evapora a sequedad. Se obtienen 6,43 g (42,3% rendimiento global para las etapas de sustitución y desprotección) de un aceite que se somete directamente a la etapa de hidrólisis del éster metílico.

En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética se introducen 3,47 g (10,6 mmoles) del aceite obtenido en la etapa anterior, y se disuelven en una mezcla de 40 mL de agua y 40 mL de metanol. Se añaden 1,2 g (21,4 mmoles) de KOH y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora. Al enfriar comienza a precipitar un sólido amarillento. Se evapora el metanol en el rotavapor. Se neutraliza la disolución acuosa resultante hasta pH 5. Se filtra el sólido obtenido y se seca en la estufa de vacío. Se obtienen 2,09 g (63,0% rendimiento) de compuesto (IV).

El rendimiento global desde el éster metílico de la L-tirosina hasta el compuesto (IV) utilizando el grupo protector *tert*-butiloxicarbonilamino es solamente del 24,1 %.

Ejemplo comparativo 2.- Obtención del compuesto (IV) utilizando el grupo benciloxicarbonilamino como grupo protector de amino

En un matraz de 3 bocas de 1 L, provisto de agitación mecánica, se introducen 28,4 g (122,6 mmoles) de hidrocloruro del éster metílico de tirosina y 54,2 g (782,8 mmoles) de carbonato potásico. Se disuelven los sólidos en una mezcla de 160 mL de agua y 160 mL de acetona. Se obtiene una disolución transparente, que se enfría a 5 °C con un baño de agua/hielo. Se adicionan, en 30 minutos, 27,5 mL (195,4 mmoles) de cloroformiato de bencilo a través de un embudo de adición de presión compensada. Finalizada la adición, se agita la suspensión amarillenta resultante toda la noche a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se añaden 100 mL de acetato de etilo, se traspasa la mezcla a un embudo de decantación y se separa la fase orgánica, que se seca y se evapora a sequedad. Se obtienen 44,3 g (92,2% rendimiento) de un aceite, que se utiliza en la siguiente reacción de sustitución.

En un matraz de 3 bocas de 1 L, provisto de agitación magnética, se introducen los 44,3 g (134,6 mmoles) del aceite obtenido en la etapa anterior, 37,3 g (162,5 mmoles) de metanosulfonato de 2-(5-etilpiridin-2-il)etilo, obtenido por evaporación de la disolución en tolueno resultante de la primera etapa del ejemplo 1.B, y 22,3 g (161,3 mmoles) de carbonato potásico. La mezcla se suspende en 500 mL de acetato de isopropilo, y se calienta a reflujo durante 96 horas. Transcurridas 20 horas, se añaden 0,87 g (2,7 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, se traspasa la suspensión obtenida a un embudo de decantación y se lava con 2 x 200 mL de NaOH 10%. Se seca y se evapora la fase orgánica. Se obtienen 39,5 g de un aceite, que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción de desprotección.

En un matraz de 2 L de una boca, provisto de agitación magnética, se introduce el aceite obtenido en la etapa anterior, y se disuelve en 100 mL de metanol. Se añaden 100 mL de NaOH 10% y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se cargan a continuación 100 mL de ácido clorhídrico concentrado (37%) y se calienta a reflujo durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el metanol en el rotavapor. Se lava la fase acuosa con 100 mL de tolueno. Se neutraliza hasta pH 5 por adición de disolución de NaOH al 50%, observándose la precipitación de un sólido blanco, que se filtra en un Büchner. Se obtienen 2,43 g (22,4 % de rendimiento global en las etapas de sustitución y desprotección) del compuesto (IV).

El rendimiento global desde el éster metílico de la L-tirosina hasta el compuesto (IV) utilizando el grupo protector benciloxicarbonilamino es solamente del 20,7 %.

Ejemplo comparativo 3.- Obtención del compuesto (IV) utilizando el grupo acetilamino como grupo protector de amino

En un matraz de 500 mL de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, se cargan 15,1 g (77,3 mmoles) de éster metílico de L-tirosina y 9,0 g (84,9 mmoles) de carbonato sódico. Los sólidos se suspenden en una mezcla de 200 mL de diclorometano y 60 mL de agua. Bajo fuerte agitación mecánica, se adicionan 6,9 mL (97,0 mmoles) de cloruro de acetilo a través de un embudo de adición de presión compensada. La

suspensión se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante otros 30 minutos a reflujo de diclorometano. Se observa la disolución de gran parte del sólido en suspensión, que vuelve a precipitar al enfriar. Se añaden 2 x 50 mL de acetato de etilo, que disuelven el sólido precipitado, y se extrae la fase orgánica, que se seca y se evapora a sequedad. Se obtienen 15,6 g (85,0% rendimiento) de un sólido, que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

En un matraz de 250 mL de tres bocas, provisto de agitación mecánica, se introducen 5,03 g (21,2 mmoles) del sólido obtenido en la etapa anterior, 4,85 g (21,2 mmoles) de metanosulfonato de 2-(5-etilpiridin-2-il)etilo, obtenido por evaporación de la disolución en tolueno resultante de la primera fase del ejemplo 1.B, 2,92 g (21,1 mmoles) de carbonato potásico y 0,15 g (0,47 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla se suspende en 50 mL de tolueno, y se agita a reflujo durante 16 horas. La suspensión resultante se emplea directamente en la siguiente etapa.

En un matraz de 250 mL de tres bocas, provisto de agitación mecánica, se introduce la suspensión obtenida en la etapa anterior y se añaden 100 mL de NaOH al 10%. Se calienta a reflujo durante 7 horas. Transcurrido este tiempo, se traspasa la mezcla resultante a un embudo de decantación y se extrae la fase acuosa. Se neutraliza con HCl concentrado hasta pH 5, precipitando un sólido de color beige que se filtra en un Büchner y se seca en la estufa de vacío. Se obtienen 0,90 g (14% rendimiento global de la sustitución y la desprotección) del compuesto (IV).

El rendimiento global desde el éster metílico de la L-tirosina hasta el compuesto (IV) utilizando el grupo protector acetilamino es solamente del 11,5 %.

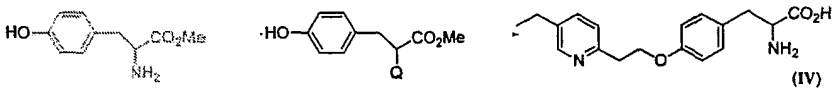
Ejemplo comparativo 4.- Obtención del compuesto (IV) utilizando el grupo etiloxicarbonilamino como grupo protector de amino

En un matraz de 250 mL de 3 bocas se introducen 10,1 g (51,7 mmoles) de éster metílico de L-tirosina y 8,5 g (61,5 mmoles) de carbonato potásico. Los sólidos se disuelven en una mezcla de 50 mL de acetona y 50 mL de agua, y la disolución resultante se enfría a 5 °C en un baño de agua/hielo. Se adicionan, en 30 minutos, 6,0 mL (62,8 mmoles) de cloroformiato de etilo, y a continuación se agita la disolución obtenida a temperatura ambiente durante toda la noche. Se traspasa la mezcla obtenida a un embudo de decantación y se separa la fase superior, de color amarillento. La fase

acuosa se lava con 20 mL de acetato de etilo. Esta fase orgánica se junta con la anterior, se secan y se evaporan a sequedad. Se obtiene un aceite que pesa 13,6 g (98,3% rendimiento), que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

En un matraz de 250 mL de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, se introducen 13,6 g (50,8 mmoles) del aceite obtenido en la etapa anterior, 12,8 g (55,9 mmoles) de metanosulfonato de 2-(5-etilpiridin-2-il)etilo, obtenido por evaporación de la disolución en tolueno resultante de la primera etapa del ejemplo 1.B, y 8,4 g (61,0 mmoles) de carbonato potásico. La mezcla se disuelve en 140 mL de acetato de isopropilo, y se calienta a reflujo durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se extrae la fase orgánica con 2 x 60 mL de agua (ajustando el pH de la fase acuosa a 6). Se seca y se evapora a sequedad la fase orgánica. Se obtiene un aceite rojizo que pesa 23,5 g. El análisis por RMN del crudo obtenido muestra una proporción de producto de sustitución inferior a la obtenida con otros grupos protectores, quedando todavía bastante metanosulfonato sin reaccionar. A la vista de este resultado, se decidió descartar el empleo de este grupo protector.

En la tabla I se presentan, a modo de resumen, los diferentes grupos protectores ensayados y el rendimiento global de las etapas comprendidas desde el éster metílico de la tirosina hasta el compuesto (IV), según el esquema siguiente:



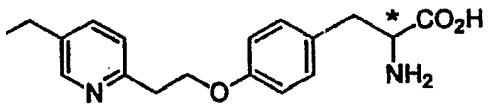
(IV)

Grupo protector Q	Rendimiento global (%)
tert-butiloxicarbonilamino (Ejemplo comparativo 1)	24,1
Benciloxicarbonilamino (Ejemplo comparativo 2)	20,7
Acetilamino (Ejemplo comparativo 3)	11,5
Etiloxicarbonilamino (Ejemplo comparativo 4)	no aislado
Bencilidenamino (Ejemplo 1)	62,8

A la vista de los resultados obtenidos, puede comprobarse que los grupos protectores ensayados en los ejemplos comparativos conducen a la obtención del compuesto nuevo (IV) con rendimientos muy bajos, en comparación con el rendimiento obtenido (62,8 %) mediante el grupo protector objeto de la invención según el ejemplo 1, apartado B.

REIVINDICACIONES

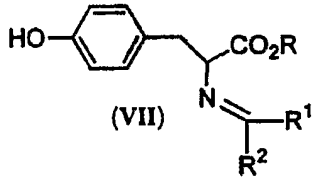
1.- El compuesto de fórmula (IV):



(IV)

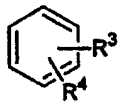
en forma de cualquiera de sus dos enantiómeros puros, de mezclas racémicas, o de mezclas enriquecidas en alguno de sus dos enantiómeros, así como sus sales, solvatos e hidratos.

2.- Un procedimiento para la obtención del compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

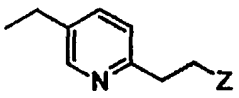
en la que: R puede ser hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4; R^1 y R^2 pueden ser indistintamente hidrógeno o un grupo arilo de fórmula



en la que R^3 y R^4 pueden ser indistintamente hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_4;

con la condición de que R^1 y R^2 no pueden ser hidrógeno a la vez.

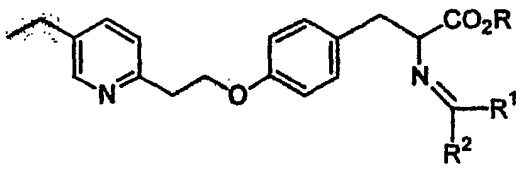
con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que Z es un grupo saliente,

para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

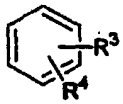
que, posteriormente, se somete a la desprotección del grupo amino y a la hidrólisis del grupo éster.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R es el grupo metilo.

4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque Z es un éster sulfónico.

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque Z es el grupo metanosulfonilo (mesilo).

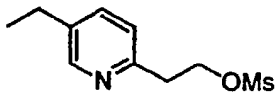
6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo arilo de fórmula



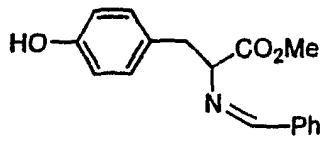
en el que R^3 y R^4 pueden ser indistintamente hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo alcoxi C_1-C_4.

7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque R^1 es hidrógeno y R^2 es fenilo.

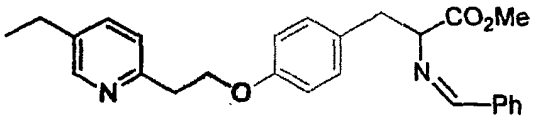
8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque comprende la reacción del compuesto de fórmula



con el compuesto de fórmula



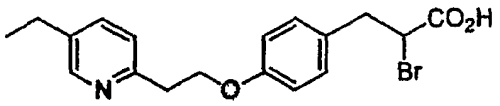
para obtener el compuesto de fórmula



que, posteriormente, se somete a la desprotección del grupo bencilidenamino y a la hidrólisis del éster metílico.

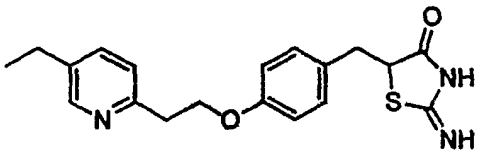
9.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, caracterizado porque además comprende las siguientes etapas hasta la obtención de pioglitazona (I):

(a) bromación del compuesto (IV) para obtener el compuesto de fórmula (XI)



(XI)

(b) condensación del compuesto (XI) con tiourea para obtener el compuesto de fórmula (XII)



(c) hidrólisis del compuesto (XII) para obtener pioglizatona.

10.- El uso del compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de pioglitazona.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2004/070031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC:7 C07D 213/55, 417/12 // A61K 31/44, A61P 3/10

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)

IPC:7 CIP[7] C07D, A61K , A61P

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)

CIBEPAT,EPODOC, WPI, PAJ, REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 08-325263 A (SUMITOMO METAL IND. LTD.) 10.12.1996, **claims. (in line) (recovered on 02.07.2004).** **of the** Base de Datos Industrial Property Digital Library (IPDL) **of the** **from the database the japonese patent office through** Internet: <http://www4.ipdl.jpo.go.jp/Tokujitu/PAJdetail.ipdl?N0000=60&N0120=01&N2001=2&N3001=H08-325263>	1-10
A	JP 2000-344748 A (WELFIDE KK) 12.12.2000. (**abstract**). CHEMICAL ABSTRACT [**in line**]. [**recovered on** 12.07.2004]. **recovered of** : STN International, Columbus, Ohio (EE.UU). N° de **access** 2000:873308.	1-10
A	US 4687777 A (MEGURO, K. & FUJITA, T.) 18.08.1987; column 3, line 10-54.	1-10
A	WO 2002/088120 A1 (LÉCIVA, A. S.) 07.11.2002, **scheme** 3.	1-10

☐ 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	Date of mailing of the international search report
14 July 2004 (14.07.04)	**08 September 2004 (08.09.04)**
Name and mailing address of the ISA/ **S.P.T.O** Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 2004/070031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent familiy member(s)	Publication date
JP 08325263 A2	10.12.1996	WO 1996038415 A1	05.10.1996
		AU 9657791 A1	18.12.1996
		JP 8536360 T	21.07.1998
JP 2000344748 A	12.12.2000	**NONE**	
US 4687777 A	18.08.1987	PT 81859 A, B	01.02.1986
		GR 860124 A	19.05.1986
		CN 8600411 A	16.07.1986
		IE 860107 L	19.07.1986
		DK 860219 A	20.07.1986
		DK 21986 A	20.07.1986
		FI 860232 A	20.07.1986
		AU 5246786 A	24.07.1986
		NO 8600141 A	11.08.1986
		EP 0193256 A, B	03.09.1986
		JP 61267580 A	27.11.1986
		PT 81859 A	26.01.1987
		HU 41775 A	28.05.1987
		ES 8705886 A	01.08.1987
		ZA 8600203 A	30.09.1987
		AU 572719 B	12.05.1988
		HU 196795 B	30.01.1989
		AT 41931 T	15.04.1989
		DE 3662689 D	11.05.1989
		FI 81098 B, C	31.05.1990
		NO 163857 B, C	23.04.1990
		CA 1277323 C	04.12.1990
		HK 3692 A	17.01.1992
		SG 105691 G	14.02.1992
		CS 9104079 A2	15.04.1992
		MX 9202933 A	30.06.1992
		KR 9210046 B1	13.11.1992
		JP 5066956 B	22.09.1993
		IE 58928 B	01.12.1993
		JP 1853588 C	07.07.1994
		LV 5779 A,B	20.12.1996
		DK 171614 B	24.02.1997
		BR 1100325 A, A3	07.10.1997
		LU 90719 A	26.03.2001
		DE 10199018 I	12.07.2001
WO 2002/088120 A1	07.11.2002	AU 2002311057 A1	11.11.2002
		CZ 200101502 A3	12.02.2003
		CZ 291364 B6	12.02.2003
		EP 1387843 A1	11.02.2004
		SK 200301445 A3	06.04.2004

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 2004/070031

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP[7] C07D 213/55, 417/12 // A61K 31/44, A61P 3/10
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 buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
CIP[7] C07D, A61K , A61P

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)
CIBEPAT,EPODOC, WPI, PAJ, REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	JP 08-325263 A (SUMITOMO METAL IND. LTD.) 10.12.1996, reivindicaciones. [en línea] [recuperado el 02.07.2004]. Recuperado de la Base de Datos Industrial Property Digital Library (IPDL) de la Oficina Japonesa de Patentes, mediante Internet: <http://www4.ipdl.jpo.go.jp/Tokujitu/PAJdetail.ipdl?N0000=60&N0120=01&N2001=2&N3001=H08-325263>	1-10
A	JP 2000-344748 A (WELFIDE KK) 12.12.2000. (resumen). CHEMICAL ABSTRACTS [en línea]. [recuperado el 12.07.2004]. Recuperado de: STN International, Columbus, Ohio (EE.UU). Nº de acceso 2000:873308.	1-10
A	US 4687777 A (MEGURO, K. & FUJITA, T.) 18.08.1987; columna 3, líneas 10-54.	1-10
A	WO 2002/088120 A1 (LÉCIVA, A. S.) 07.11.2002, esquema 3.	1-10

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias 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.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
14 Julio 2004 (14.07.2004)	08 SEP 2004 08.09.2004
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. Nº de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado G. Esteban García Nº de teléfono + 34 91 349

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 2004/070031

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
JP 08325263 A2	10.12.1996	WO 1996038415 A1	05.10.1996
		AU 9657791 A1	18.12.1996
		JP 8536360 T	21.07.1998
JP 2000344748 A	12.12.2000	NINGUNO	
US 4687777 A	18.08.1987	PT 81859 A, B	01.02.1986
		GR 860124 A	19.05.1986
		CN 8600411 A	16.07.1986
		IE 860107 L	19.07.1986
		DK 860219 A	20.07.1986
		DK 21986 A	20.07.1986
		FI 860232 A	20.07.1986
		AU 5246786 A	24.07.1986
		NO 8600141 A	11.08.1986
		EP 0193256 A, B	03.09.1986
		JP 61267580 A	27.11.1986
		PT 81859 A	26.01.1987
		HU 41775 A	28.05.1987
		ES 8705886 A	01.08.1987
		ZA 8600203 A	30.09.1987
		AU 572719 B	12.05.1988
		HU 196795 B	30.01.1989
		AT 41931 T	15.04.1989
		DE 3662689 D	11.05.1989
		FI 81098 B, C	31.05.1990
		NO 163857 B, C	23.04.1990
		CA 1277323 C	04.12.1990
		HK 3692 A	17.01.1992
		SG 105691 G	14.02.1992
		CS 9104079 A2	15.04.1992
		MX 9202933 A	30.06.1992
		KR 9210046 B1	13.11.1992
		JP 5066956 B	22.09.1993
		IE 58928 B	01.12.1993
		JP 1853588 C	07.07.1994
		LV 5779 A,B	20.12.1996
		DK 171614 B	24.02.1997
		BR 1100325 A, A3	07.10.1997
		LU 90719 A	26.03.2001
		DE 10199018 I	12.07.2001
WO 2002/088120 A1	07.11.2002	AU 2002311057 A1	11.11.2002
		CZ 200101502 A3	12.02.2003
		CZ 291364 B6	12.02.2003
		EP 1387843 A1	11.02.2004
		SK 200301445 A3	06.04.2004